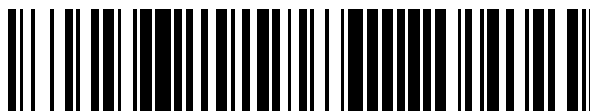


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 397**

51 Int. Cl.:

C07D 263/22 (2006.01) **C07D 413/10** (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
C07D 263/24 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2009** **E 09823571 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013** **EP 2364975**

54 Título: **Nuevo derivado de amida y su uso como medicina**

30 Prioridad:

27.10.2008 JP 2008276147

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

30.10.2013

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
2-6-18, Kitahama Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**ISHIBUCHI, SEIGO;
HIKAWA, HIDEMASA;
TARAO, AKIKO;
ENDO, JUN-ICHI;
ADACHI, KUNITOMO;
MAEDA, KAZUHIRO y
TASHIRO, KAORU**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 427 397 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

Nuevo derivado de amida y su uso como medicina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un novedoso derivado de amida que muestra una acción supresora selectiva de la producción de MMP-9 y su uso farmacéutico.

Técnica Anterior

10 La metaloproteasa de matriz (MMPs) es un grupo enzimático que cumple una función clave en la degradación de los tejidos que se unen en organismos vivos. La actividad de MMPs se controla por cada paso de 1) producción de la enzima latente (proMMP) por expresión génica, 2) activación de proMMP, 3) inhibición de la actividad de TIMP que es un inhibidor de enzimas activas. Las MMPs incluyen dos tipos de tipo hemostático y tipo de inducción, el primero incluye MMP-2 y MMP-14, y el último incluye muchos MMPs tales como MMP-1, 3, 9, 13 etc. En particular, se ha reconocido la producción o expresión promovida en artritis reumatoide, osteopatía degenerativa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) por medio de MMP-9, y se ha sugerido el compromiso de MMP-9 en estas patologías [Ann. Rheum. Dis., vol. 58, page 691-697 (1999) (documento no relacionado con patentes 1), J. Clin. Invest., vol. 92, page 179-185 (1993) (documento no relacionado con patentes 2), Arthritis Rheum., vol. 46, page 2625-2631 (2002) (documento no relacionado con patentes 3), Lancet Neurol., vol. 2, page 747-756 (2003) (documento no relacionado con patentes 4), Arthritis Rheum., vol. 50, page 858-865 (2004) (documento no relacionado con patentes 5), Journal of Leukocyte Biology, vol. 79, page 954-962 (2006) (documento no relacionado con patentes 9)].

20 Además, se ha sugerido a partir de estudios de ratón con knock-out de MMP que MMP-9 está involucrada en la formación y progresión del cáncer, MMP-9 cumple una función importante en la progresión de la artritis y destrucción articular [J. Natl. Cancer Inst., vol. 94, 1134-1142 (2002) (documento no relacionado con patentes 6), J. Immunol., vol. 169, 2643-2647 (2002) (documento no relacionado con patentes 7)]. Por otro lado, la MMP-2 muestra una acción anti-inflamatoria y su mecanismo de acción se considera la degradación de MCP-3 y similares [Science, vol. 289, page 1202-1206 (2000) (documento no relacionado con patentes 8)]. Por lo tanto, un medicamento que no influye en la producción de MMP-2 y suprime en forma selectiva la producción de MMP-9 puede esperarse como medicamento terapéutico novedoso.

30 La JP-A-2004-359657 (documento relacionado con patentes 1) divulga la leptomicina B, que es un medicamento que inhibe la producción de MMP-9, y uno de sus derivados. Se ha divulgado en forma adicional que los derivados hidrazida de Ilomastat que transportan un resto arilsulfonilo son útiles como inhibidores de MMP-9 [Bioorg. & Med. Chem., vol. 16, page 8745-8759 (2008) (documento no relacionado con patentes 10)]. Además, los derivados de ácido N-sulfonilamino se han divulgado como un nuevo tipo de inhibidores de MMP-9 y MMP-2 [J. Med. Chem., vol. 41, page 640-649 (1998) (Documento no relacionado con patentes 11)]. La WO 98/39315 A1 (documento relacionado con patentes 2) divulga compuestos de ácido sulfonil alfa-cicloamino hidroxámico aromáticos que inter alia inhiben la actividad de MMP.

[Lista de Documentos]

[Documento relacionado con patentes]

documento relacionado con patentes 1: JP-A-2004-359657

documento relacionado con patentes 2: WO 98/39315 A1

40 [documentos no relacionado con patentes]

documento no relacionado con patentes 1: Ann. Rheum. Dis., vol. 58, page 691-697 (1999)

documento no relacionado con patentes 2: J. Clin. Invest., vol. 92, page 179-185 (1993)

documento no relacionado con patentes 3: Arthritis Rheum., vol. 46, page 2625-2631 (2002)

documento no relacionado con patentes 4: Lancet Neurol., vol. 2, page 747-756 (2003)

45 documento no relacionado con patentes 5: Arthritis Rheum., vol. 50, page 858-865 (2004)

documento no relacionado con patentes 6: J. Natl. Cancer Inst., vol. 94, page 1134-1142 (2002)

documento no relacionado con patentes 7: J. Immunol., vol. 169, page 2643-2647 (2002)

documento no relacionado con patentes 8: Science, vol. 289, page 1202-1206 (2000)

documento no relacionado con patentes 9: Journal of Leukocyte Biology, vol. 79, page 954-962 (2006)

5 documento no relacionado con patentes 10: Bioorg. & Med. Chem., vol. 16, page 8745-8759 (2008)

documento no relacionado con patentes 11: J. Med. Chem., vol. 41, page 640-649 (1998)

[COMPENDIO DE LA INVENCION]

Problemas que se resolverán con la aplicación de la invención

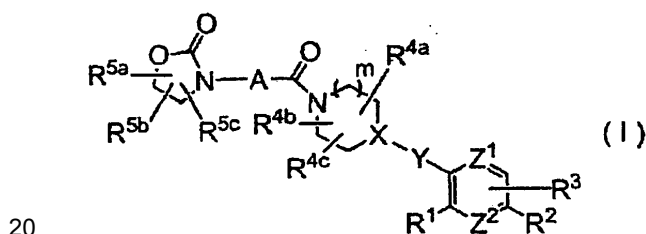
10 El problema de la presente invención es proveer un novedoso compuesto de bajo peso molecular que suprima la producción de las MMP2 del tipo inducción, en particular MMP-9, en lugar de la producción de MMP-2 del tipo hemostático.

Medios para resolver los problemas

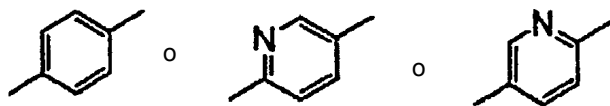
15 En vista de los problemas mencionados con anterioridad, los presentes inventores han conducidos estudios intensivos en un intento de encontrar un compuesto de bajo peso molecular que muestra una acción supresora de la producción de MMP-9. Como resultado, encontraron que el derivado de amida de la presente invención suprime la producción de las MMPs del tipo de inducción, en particular MMP-9, en lugar de la producción de MMP-2 del tipo hemostático, lo cual produjo la compleción de la presente invención.

Como consecuencia, la presente invención es como se describe a continuación.

1. Un derivado de amida representado por la siguiente fórmula (I)



en donde A es un grupo representado por la siguiente fórmula



25 en donde el benceno y la piridina tienen en forma opcional uno o los mismos o diferentes 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alqueniilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, aciloxi que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfinilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 12 y que tiene

sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, cicloalquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 4 - 7, aminocarbonilo cíclico, alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, alquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, y aminosulfonilo cíclico, la unión derecha se une a carbonilo, y la unión izquierda se une a un átomo de nitrógeno,

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, aciloxi que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2-12 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxycarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, carbamoilo, acilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, cicloalquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 4 - 7, aminocarbonilo cíclico, alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, alquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 o aminosulfonilo cíclico, y R^1 y R^2 no muestran en forma simultánea un átomo de hidrógeno,

R^3 es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, aciloxi que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2-12 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxycarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, carboxi, carbamoilo, acilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, cicloalquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 4 - 7, aminocarbonilo cíclico, alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, alquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 o aminosulfonilo cíclico,

R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son cada uno en forma independiente un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, oxo o alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6-10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxycarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o oxo,

X es un átomo de carbono (cualquiera de R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} puede estar unido al átomo de carbono, pero el átomo de carbono no está sustituido por oxo) o un átomo de nitrógeno (cuando Y es un enlace simple, el átomo de nitrógeno puede estar oxidado para formar N-óxido),

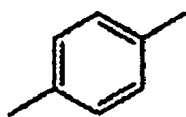
Y es un enlace simple, carbonilo o un átomo de oxígeno,

- 5 Z¹ y Z² son cada uno en forma independiente un átomo de carbono (el sustituyente R³ está unido en forma opcional al átomo de carbono) o un átomo de nitrógeno, y

m es 1 o 2,

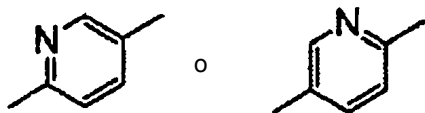
una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

- 10 2. El derivado de amida del punto mencionado con anterioridad 1 en donde A es un grupo representado por la siguiente fórmula



- 15 en donde el benceno tiene en forma opcional uno o los mismos o diferentes 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alqueno que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquino que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, aciloxi que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfinilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 12 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, cicloalquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 4 - 7, aminocarbonilo cíclico, alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, alquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y aminosulfonilo cíclico, la unión derecha se une a carbonilo, y la unión izquierda se une a un átomo de nitrógeno, una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

- 35 3. El derivado de amida del punto mencionado con anterioridad 1 en donde A es un grupo representado por la siguiente fórmula



- 40 en donde la piridina tiene en forma opcional uno o los mismos o diferentes 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alqueno que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquino que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, aciloxi que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene

5 sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfinilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 12 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, cicloalquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 4 - 7, aminocarbonilo cíclico, alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, alquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y aminosulfonilo cíclico, la unión derecha se une a carbonilo, y la unión izquierda se une a un átomo de nitrógeno, una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

15 4. El derivado de amida de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad 1. hasta 3., en donde el benceno y la piridina para A tienen en forma opcional uno o los mismos o diferentes 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfinilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 12 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y cicloalquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

30 5. El derivado de amida de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad 1. hasta 4., en donde X es un átomo de carbono (cualquiera de R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} puede estar unido al átomo de carbono, pero el átomo de carbono no está sustituido por oxo), una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

35 6. El derivado de amida de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad 1. hasta 4., en donde R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, ciano, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfinilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, en donde R¹ y R² no son en forma simultánea átomos de hidrógeno,

45 R³ es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, ciano, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfinilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

50 R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} son cada uno en forma independiente un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} son el mismo o diferente átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

55 X es un átomo de carbono (cualquiera de R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} puede estar unido al átomo de carbono, pero el átomo de carbono no está sustituido por oxo),

Y es carbonilo o un átomo de oxígeno,

Z¹ y Z² son cada uno un átomo de carbono (el sustituyente R³ está unido en forma opcional al átomo de carbono), y
m es 1,

una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

5 7. El derivado de amida de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad 1. hasta 4., en donde X es un átomo de nitrógeno (el átomo de nitrógeno puede estar oxidado para formar N-óxido), una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

10 8. El derivado de amida de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad 1. hasta 4., en donde R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alqueno que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquino que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, ciano, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma
15 opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, en donde R¹ y R² no son en forma simultánea átomos de hidrógeno,

20 R³ es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alqueno que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquino que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, ciano, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

25 R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} son cada uno en forma independiente un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o oxo,

R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} son el mismo o diferente átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

30 X es un átomo de nitrógeno (el átomo de nitrógeno puede estar oxidado para formar N-óxido),

Y es un enlace simple,

Z¹ y Z² son cada uno en forma independiente un átomo de carbono (el sustituyente R³ está unido en forma opcional al átomo de carbono) o un átomo de nitrógeno, y

m es 1 o 2,

35 una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

40 9. El derivado de amida de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad 1. hasta 4. y 8., en donde R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno o ciano,

R³ es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno o ciano,

45 R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} son cada uno en forma independiente un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

5 X es un átomo de nitrógeno (el átomo de nitrógeno puede estar oxidado para formar N-óxido),
Y es un enlace simple,

Z¹ y Z² son cada uno en forma independiente un átomo de carbono (el sustituyente R³ está unido en forma opcional al átomo de carbono) o un átomo de nitrógeno, y

m es 1 o 2,

una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

10 10. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de amida de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad 1. hasta 9., una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos y un aditivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

15 11. Un agente para suprimir la producción de MMP-9, que comprende el derivado de amida de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad 1. hasta 9., una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

12. Un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria de intestino que comprende el derivado de amida de cualquiera de los puntos mencionados con anterioridad 1. hasta 9., una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

20 13. El agente del punto mencionado con anterioridad 12., en donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide, esclerosis múltiple o lupus eritematoso sistémico.

14. El agente del punto mencionado con anterioridad 12., en donde la enfermedad inflamatoria de intestino es enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

25 15. Un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de osteopatía degenerativa, que comprende el derivado de amida del punto mencionado con anterioridad 1. hasta 9., una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

Efecto de la invención

30 Dado que el compuesto de la presente invención suprime en forma selectiva producción de las MMPs del tipo de inducción, en particular MMP-9, en lugar de producción de MMP-2 del tipo hemostático, es útil como un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide y similares, enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) y osteopatía degenerativa.

[Descripción de las Realizaciones]

35 El compuesto de la presente invención es el derivado de amida mencionado con anterioridad representado por la fórmula (I), una de sus sales aceptables para uso farmacológico o uno de sus hidratos o solvatos. A continuación, los significados de los términos en la presente memoria descriptiva se describen, y la presente invención se explica en mayor detalle. La explicación de los siguientes términos no limita la presente invención bajo ningún concepto.

El alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 es alquilo de cadena recta o de cadena ramificada, y metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, 3-metilbutilo, neopentilo, hexilo, 2-etilbutilo y similares pueden mencionarse.

40 El alqueno que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 es alqueno de cadena recta o de cadena ramificada, y vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 4-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo, 4-metil-3-pentenilo y similares pueden mencionarse.

El alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 es alquilo de cadena recta o de cadena ramificada, y etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares pueden mencionarse.

45 Como el cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, pueden mencionarse ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

Como el arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10, pueden mencionarse fenilo, naftilo y similares.

5 El heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre y que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 es un grupo monovalente inducido a partir de un heterociclo aromático monocíclico que contiene 1 hasta 3 a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 o 6, un anillo fusionado de este heterociclo aromático monocíclico y benceno y un anillo fusionado de los mismos o diferentes de estos dos heterociclos aromáticos monocíclicos, cuyos grupos pueden reducirse en forma parcial o completa. Los ejemplos específicos incluyen, pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furazanilo, piridilo, piranilo, tiopiranilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, oxazinilo, tetrazinilo, indolilo, indolinilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo y similares.

El alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 es alcoxi de cadena recta o de cadena ramificada, y pueden mencionarse metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario, pentoxi, 3-metilbutoxi, neopentoxi, hexiloxi, 2-etilbutoxi y similares.

15 Como el acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, alcanilo tales como acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, hexanoilo y similares, cicloalquilcarbonilo tales como ciclopropilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo y similares, benzoilo y similares pueden mencionarse.

20 Como el aciloxi que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 pueden mencionarse, acetoxi, etilcarboniloxi, propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, butilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, butilcarboniloxi secundario, butilcarboniloxi terciario, pentilcarboniloxi, neopentil carboniloxi, hexil carboniloxi, ciclopentil carboniloxi, ciclohexil carboniloxi, benzoiloxi y similares.

El átomo de halógeno significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

25 The alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 es de cadena recta o de cadena ramificada alquiltio, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, butil litio secundario, butiltio terciario, pentiltio, 3-metilbutiltio, neopentiltio, hexiltio, 2-etilbutiltio y similares pueden mencionarse.

El alquilsulfínico que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 es de cadena recta o de cadena ramificada alquilsulfínico, y metansulfínico, etilsulfínico, propilsulfínico, butilsulfínico, pentilsulfínico, hexilsulfínico y similares pueden mencionarse.

30 El alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 es de cadena recta o de cadena ramificada alquilsulfonilo, y metansulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo y similares pueden mencionarse.

El alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 es alquilamino de cadena recta o de cadena ramificada, y pueden mencionarse metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, pentilamino, hexilamino y similares.

35 El dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 12 es de cadena recta o de cadena ramificada dialquilamino, y dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, diisopropilamino, metiletilamino y similares pueden mencionarse.

40 El amino cíclico es un grupo cíclico de 5-7 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, que se une por medio del átomo de nitrógeno (los átomos que constituyen el anillo distintos del átomo de nitrógeno se seleccionan de un átomo de carbono, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre), y ejemplos de los anteriores incluyen aziridinilo, azetidínico, pirrolidinilo, piperidilo, piperazinilo, azepanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidínico, isotiazolidínico, oxazolidínico, imidazolidínico, 1,2-tiazinanilo y similares, que se unen a través de un átomo de nitrógeno. Además de estos, ejemplos específicos del amino cíclico incluyen 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo y 2-oxooxazolidin-3-ilo, en donde el átomo de carbono sobre el anillo está sustituido por oxo, 1-oxoisotiazolidin-2-ilo, 1,1-dioxoisotiazolidin-2-ilo, 1-oxo-1,2-tiazinan-2-ilo y 1,1-dioxo-1,2-tiazinan-2-ilo, en donde el átomo de azufre sobre el anillo está mono sustituido o di-sustituido por oxo, y similares.

50 El acilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 es amino sustituido por el acilo mencionado con anterioridad que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 7, y pueden mencionarse alcanoilamino tales como acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutilamino, valerilamino, isovalerilamino, hexanoilamino y similares; cicloalquilcarbonilamino tales como ciclopropil carbonilamino, ciclopentil carbonilamino, ciclohexil carbonilamino y similares; benzoilamino y similares.

El alquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 es alquilaminocarbonilo de cadena recta o de cadena ramificada, y pueden mencionarse metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo, pentilaminocarbonilo, hexilaminocarbonilo y similares.

5 Como el cicloalquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 4 - 7, ciclopropilaminocarbonilo, ciclobutilaminocarbonilo, ciclopentilaminocarbonilo, ciclohexilaminocarbonilo y similares pueden mencionarse.

The aminocarbonilo cíclico es un grupo en donde el amino cíclico y carbonilo mencionados con anterioridad están unidos, y aziridin-1-ilcarbonilo, azetidin-1-ilcarbonilo, pirrolidin-1-ilcarbonilo, piperidinocarbonilo, piperazin-1-ilcarbonilo, 1H-azepan-1-ilcarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolin-4-ilcarbonilo, tiazolidin-3-ilcarbonilo, isotiazolidin-2-ilcarbonilo, oxazolidin-3-ilcarbonilo, imidazolidin-1-ilcarbonilo y similares pueden mencionarse.

10 El alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 es amino sustituido por el alquilsulfonilo mencionado con anterioridad que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, y pueden mencionarse metansulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino, butilsulfonilamino, pentilsulfonilamino, hexilsulfonilamino y similares.

15 El cicloalquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 es el alquilsulfonilamino mencionado con anterioridad que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, en donde el resto alquilo se ha sustituido por el cicloalquilo mencionado con anterioridad que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, y pueden mencionarse ciclopropilsulfonilamino, ciclobutilsulfonilamino, ciclopentilsulfonilamino, ciclohexilsulfonilamino y similares.

20 El alquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 es de cadena recta o de cadena ramificada alquilaminosulfonilo, y metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, butilaminosulfonilo, pentilaminosulfonilo, hexilaminosulfonilo y similares pueden mencionarse. El cicloalquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 es el alquilaminosulfonilo mencionado con anterioridad que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, en donde el resto alquilo se ha sustituido por el cicloalquilo mencionado con anterioridad que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, y pueden mencionarse ciclopropilaminosulfonilo, ciclobutilaminosulfonilo, ciclopentilaminosulfonilo, ciclohexilaminosulfonilo y similares.

25 El aminosulfonilo cíclico es el aminocarbonilo cíclico mencionado con anterioridad, en donde el resto carbonilo se ha sustituido por sulfonilo, y aziridin-1-ilsulfonilo, azetidin-1-ilsulfonilo, pirrolidin-1-ilsulfonilo, piperidinosulfonilo, piperazin-1-ilsulfonilo, 1H-azepan-1-ilsulfonilo, morfolinosulfonilo, tiomorfolin-4-ilsulfonilo, tiazolidin-3-ilsulfonilo, isotiazolidin-2-ilsulfonilo y similares pueden mencionarse.

30 The alcoxicarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 es un grupo en donde el alcoxi mencionado con anterioridad que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 se une a carbonilo, y metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, butoxi carbonilo secundario, butoxi terciariocarbonilo, pentoxicarbonilo, 3-metilbutoxicarbonilo, neopentoxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, 2-etilbutoxicarbonilo y similares pueden mencionarse.

35 Como el sustituyente, ese alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, aciloxi que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 12, y alcoxicarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 puede tener, el arilo mencionado con anterioridad que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10, el antes mencionado heteroarilo que contiene 1 hasta 3 a partir de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 o 6, el antes mencionado alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 sustituido en forma opcional por alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, el antes mencionado aciloxi que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, el antes mencionado átomo de halógeno, pueden mencionarse un grupo hidroxilo, nitro, ciano, amino y similares.

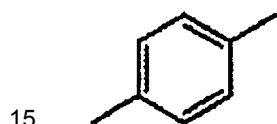
40 Como el sustituyente, ese arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre y que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10, y amino cíclico puede tener, el antes mencionado alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, el antes mencionado alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, el antes mencionado acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, el antes mencionado aciloxi que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, el antes mencionado átomo de halógeno, a grupo hidroxilo, nitro, ciano, el alquilsulfonilo mencionado con anterioridad que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, amino, el antes mencionado alcoxicarbonilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 7, pueden mencionarse carboxi, carbamoilo, amida,

sulfonamida, haloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, aralquilo que tiene una cantidad de carbonos de 7 - 16, oxo y similares.

5 El haloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 es el antes mencionado alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 que está sustituido por el antes mencionado átomo de halógeno, y pueden mencionarse fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, pentafluoroetilo, fluoropropilo, trifluoropropilo, pentafluoropropilo, fluoroisopropilo, difluoroisopropilo, fluorobutilo, trifluorobutilo, pentafluorobutilo, fluoropentilo, trifluoropentilo, fluorohexilo, trifluoro n-hexilo y similares, así como también los sustituyentes ejemplificados aquí en los cuales el átomo de flúor está parcialmente o totalmente sustituido por otro átomo de halógeno y similares

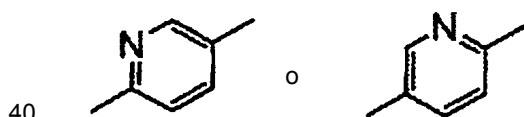
10 El aralquilo que tiene una cantidad de carbonos de 7 - 16 es el antes mencionado alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, que está sustituido por el arilo mencionado con anterioridad que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10, y bencilo, fenetilo, fenilpropilo, naftilmetilo, naftiletilo y similares pueden mencionarse.

En una realización, en la fórmula mencionada con anterioridad (I), A es con preferencia un grupo representado por la siguiente fórmula



en donde el benceno tiene en forma opcional uno o los mismos o diferentes 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alqueno que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquino que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, aciloxi que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfinilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonylo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 12 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, cicloalquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 4 - 7, aminocarbonilo cíclico, alquilsulfonylamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilsulfonylamino que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, alquilaminosulfonylo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilaminosulfonylo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y aminosulfonylo cíclico, la unión derecha se une a carbonilo, y la unión izquierda se une a un átomo de nitrógeno.

En otra realización, en la fórmula mencionada con anterioridad (I), A es con preferencia un grupo representado por la siguiente fórmula



45 en donde la piridina tiene en forma opcional uno o los mismos o diferentes 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alqueno que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquino que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, aciloxi que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno,

5 grupo hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene
 sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfinilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene
 sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene
 sustituyente(s) en forma opcional, amino, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene
 10 sustituyente(s) en forma opcional, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 12 y que tiene
 sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilamino que tiene una
 cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7,
 cicloalquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 4 - 7, aminocarbonilo cíclico,
 alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilsulfonilamino que tiene una cantidad de
 15 carbonos de 3 - 6, alquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilaminosulfonilo que
 tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y aminosulfonilo cíclico, la unión derecha se une a carbonilo, y la unión
 izquierda se une a un átomo de nitrógeno.

Preferiblemente, en la fórmula mencionada con anterioridad (I), el benceno y la piridina para A tienen en forma
 15 opcional uno o los mismos o diferentes 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo que tiene una cantidad de
 carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 -
 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene
 sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene
 sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en
 20 forma opcional, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de
 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfinilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que
 tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene
 sustituyente(s) en forma opcional, amino, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene
 sustituyente(s) en forma opcional, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 12 y que tiene
 sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilamino que tiene una
 25 cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y
 cicloalquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6.

El benceno y la piridina para A en la fórmula mencionada con anterioridad (I) preferiblemente no están sustituidos o
 están sustituidos por alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilo que tiene una cantidad de
 30 carbonos de 3 - 6, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, un átomo de halógeno, nitro, ciano,
 alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, amino, amino cíclico, acilamino que tiene una cantidad
 total de carbonos de 2 - 7 o alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, más preferiblemente no
 sustituidos o sustituidos por alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, un átomo de halógeno, ciano,
 alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxoimidazolidin-1-ilo, 2-
 35 oxooxazolidin-3-ilo o 1,1-dioxoisotiazolidin-2-ilo. Cuando se encuentran presentes los sustituyentes, la cantidad de
 los mismos es con preferencia 1 o 2.

En una realización, en la fórmula mencionada con anterioridad (I), R^1 y R^2 preferiblemente son iguales o diferentes y
 cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s)
 en forma opcional, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma
 40 opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,
 cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que
 tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, ciano,
 alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfinilo que
 tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o alquilsulfonilo que tiene una
 45 cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, en donde R^1 y R^2 no son en forma
 simultánea átomos de hidrógeno, más preferiblemente, iguales o diferentes y cada uno es alquilo que tiene una
 cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de
 carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y
 que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno o ciano.

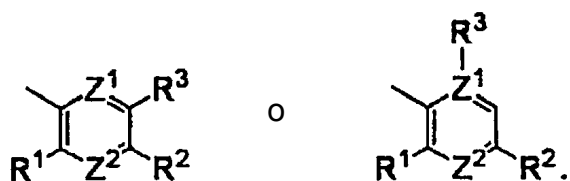
Algunos ejemplos más preferibles de R^1 incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos
 50 de 1 - 6, haloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2
 - 6, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y un
 átomo de halógeno, algunos ejemplos aún más preferibles de incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una
 cantidad de carbonos de 1 - 6, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6, cicloalquilo que tiene una
 cantidad de carbonos de 3 - 6 y un átomo de halógeno, y en particular ejemplos preferibles incluyen alquilo que tiene
 55 una cantidad de carbonos de 1 - 6 y cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6. Más preferiblemente,
 los ejemplos incluyen alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6.

Algunos ejemplos más preferibles de R^2 incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos
 60 de 1 - 6, haloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de
 3 - 6, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, un
 átomo de halógeno y ciano, algunos ejemplos aún más preferibles de incluyen alquilo que tiene una cantidad de

carbonos de 1 - 6, haloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, un átomo de halógeno y ciano, y en particular ejemplos preferibles incluyen alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6. Más preferiblemente, los ejemplos incluyen alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6.

- 5 En una realización, en la fórmula mencionada con anterioridad (I), R^3 es con preferencia un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alqueno que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquino que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, ciano, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfinilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, más preferiblemente, un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno o ciano.

Algunos ejemplos más preferibles de R^3 incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, un átomo de halógeno y ciano, more ejemplos preferibles incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, y un átomo de halógeno, y en particular ejemplos preferibles incluyen un átomo de hidrógeno. La posición de unión preferible de R^3 es



25 En una realización, en la fórmula mencionada con anterioridad (I), R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son preferiblemente, cada uno en forma independiente, un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional.

En otra realización, en la fórmula mencionada con anterioridad (I), R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son preferiblemente, cada uno en forma independiente, un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o oxo.

30 Algunos ejemplos más preferibles de R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y oxo. More ejemplos preferibles incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6. En particular ejemplos preferibles incluyen un átomo de hidrógeno.

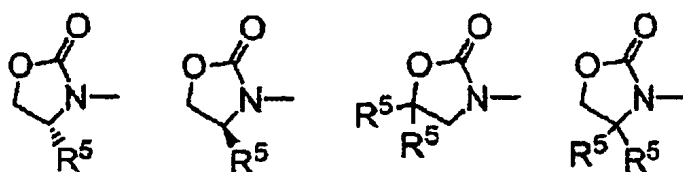
35 En una realización, en la fórmula mencionada con anterioridad (I), R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son preferiblemente iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional.

Más preferiblemente, R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcóxicarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o oxo.

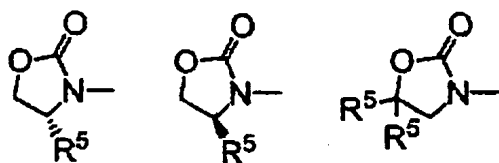
40 Algunos ejemplos más preferibles de R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} incluyen átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, y arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10. Algunos ejemplos aún más preferibles de incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, que está sustituido por arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, que está sustituido por un grupo hidroxilo, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 que está sustituido por alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, que está sustituido por alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 que está sustituido por alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 que está sustituido por

- 5 aciloxi que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, los ejemplos más preferibles incluyen un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, que está sustituido por a grupo hidroxilo, y alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, que está sustituido por alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6. En particular, los ejemplos más preferibles incluyen un átomo de hidrógeno y alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6.

La oxazolidin-2-ona con preferencia no está sustituida o está sustituida en las siguientes posiciones para sustitución (R^5 en la fórmula química es cualquiera de R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} , pero no es un átomo de hidrógeno),

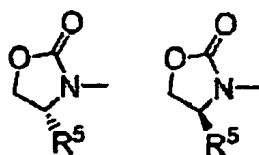


aún más preferiblemente, sustituido en la siguiente sustitución,

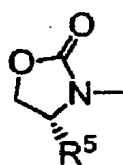


10

además, preferiblemente, sustituido en las siguientes posiciones de sustitución,



en particular preferiblemente, sustituido en las siguientes posiciones de sustitución.



- 15 En una realización, en la fórmula mencionada con anterioridad (I), X es con preferencia un átomo de carbono (cualquiera de R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} puede estar unido al átomo de carbono, y el átomo de carbono no está sustituido por oxo).

En otra realización, en la fórmula mencionada con anterioridad (I), X es con preferencia un átomo de nitrógeno (el átomo de nitrógeno puede estar oxidado para formar N-óxido).

- 20 En una realización, en la fórmula mencionada con anterioridad (I), Y es con preferencia carbonilo o un átomo de oxígeno.

En otra realización, en la fórmula mencionada con anterioridad (I), Y es con preferencia un enlace simple.

En una realización, en la fórmula mencionada con anterioridad (I), Z^1 y Z^2 son cada uno preferiblemente un átomo de carbono (el sustituyente R^3 está unido en forma opcional al átomo de carbono).

- 25 Cuando Y es carbonilo o un átomo de oxígeno, X es con preferencia un átomo de carbono, R^3 es con preferencia un átomo de hidrógeno, Z^1 y Z^2 son cada uno preferiblemente un átomo de carbono. Cuando Y es un enlace simple, X es con preferencia un átomo de nitrógeno, y Z^2 es con preferencia un átomo de carbono. Cuando Y es un enlace simple, X es en particular preferiblemente un átomo de nitrógeno, Z^1 es en particular preferiblemente un átomo de nitrógeno, y Z^2 es en particular preferiblemente un átomo de carbono.

m es con preferencia 1.

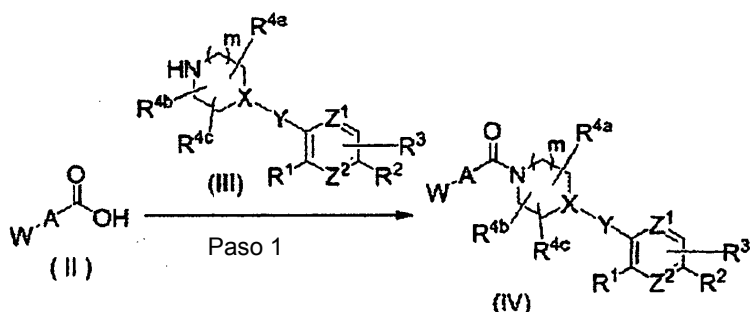
La "sal aceptable para uso farmacológico" no se limita en particular en tanto sea aceptable como un medicamento, y pueden mencionarse sal con ácido inorgánico, sal con ácido orgánico, sal con metal alcalino, sal con metal alcalino térreo, sal con base inorgánica, y sal con base orgánica.

5 Lo "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" en la presente memoria descriptiva significa que es generalmente seguro y no perjudicial, y puede ser biológicamente indeseable aunque preferible en otros aspectos, e incluyen aquellos útiles para la preparación de composiciones farmacéuticas útiles para medicamento para medicina humana así como también veterinaria.

10 Mientras que el compuesto de la presente invención puede producirse por los siguientes métodos, los métodos de producción no están limitados.

El compuesto (I) de la presente invención pueden producirse por el siguiente Método A, B, C, D, E o F.

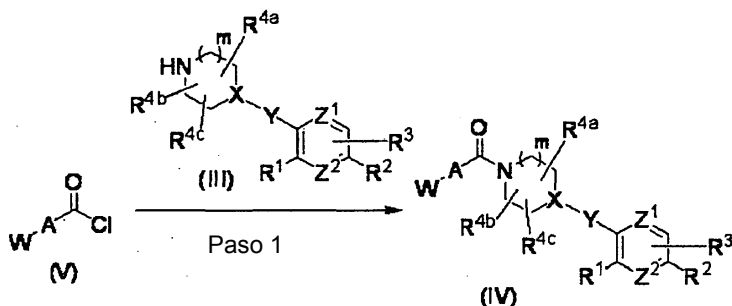
Método A (Paso 1)



15 en donde W es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y otros símbolos son como se los definió con anterioridad.

Mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (II) con un compuesto representado por la fórmula (III), puede obtenerse el correspondiente compuesto representado por la fórmula (IV). La reacción procede con el uso de un agente de condensación en un solvente apropiado 0°C - a temperatura ambiente. Como el agente de condensación, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM), hidrocloreto de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC HCl) y similares pueden mencionarse. Como el solvente, pueden mencionarse metanol, N,N-dimetilformamida, cloroformo, tetrahidrofurano y similares. La reacción puede promoverse por la incorporación de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT). Cuando un compuesto representado por la fórmula (III) forma una sal con un ácido, la reacción procede por neutralización por la incorporación de a base.

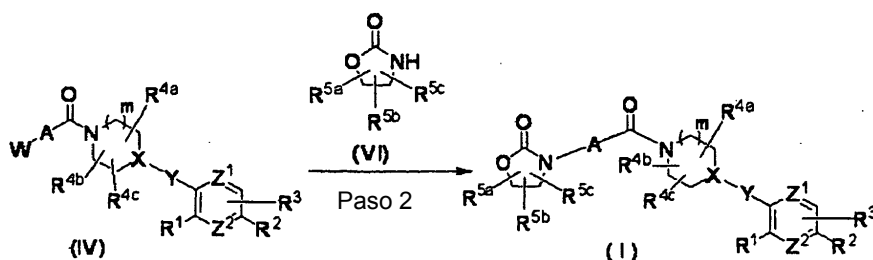
Método A (Paso 1, método alternativo)



25 en donde los símbolos son como se los definió con anterioridad.

Mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (V) con un compuesto representado por la fórmula (III), se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (IV). La reacción procede mediante el uso de una base en un solvente apropiado 0°C - temperatura ambiente. Algunos ejemplos de la base incluyen solución acuosa de hidróxido de sodio, trietilamina, N-metilmorfolina y similares. Algunos ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano, dimetoxietano, acetato de etilo y similares.

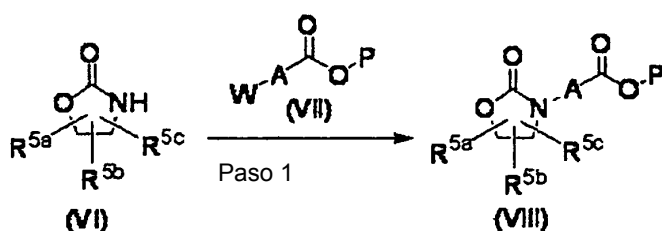
Método A (Paso 2)



en donde los símbolos son como se los definió con anterioridad.

5 Mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (IV) con un compuesto representado por la fórmula (VI), se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (I). La reacción procede por aplicación de calor con un catalizador de cobre, un ligando y una base en un solvente apropiado. Algunos ejemplos de cobre incluyen yoduro de cobre (I) y similares. Algunos ejemplos del ligando incluyen N,N'-
 10 dimetiletilendiamina y similares. Algunos ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, fosfato de tripotasio, carbonato de cesio y similares. Algunos ejemplos del solvente incluyen tolueno, 1,4-dioxano y similares. La reacción también procede por aplicación de calor con un catalizador de paladio, un ligando de fosfina y una base en un solvente apropiado. Algunos ejemplos del catalizador de paladio incluyen acetato de paladio (II),
 15 tris(dibencilidienacetona)dipaladio (0) y similares. Algunos ejemplos del ligando de fosfina incluyen 2-diciclohexilfosfinobifenilo, 2-di-terc-butilfosfinobifenilo y similares. Algunos ejemplos de la base incluyen fosfato de tripotasio, carbonato de cesio y similares. Algunos ejemplos del solvente incluyen tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y similares.

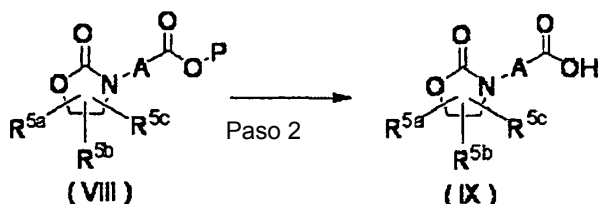
Método B (Paso 1)



en donde P es un grupo protector de carboxilos que puede eliminarse por hidrólisis, y otros símbolos son como se los definió con anterioridad.

20 Mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (VI) con un compuesto representado por la fórmula (VII), se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (VIII). La reacción procede por medio de un método similar al Método A, Paso 2.

Método B (Paso 2)

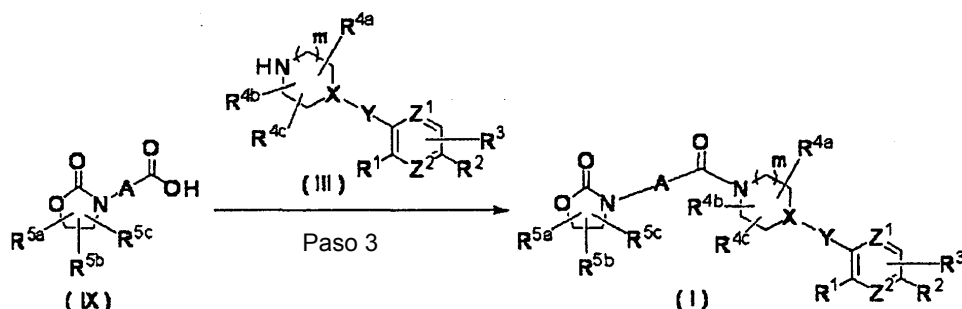


25 en donde los símbolos son como se los definió con anterioridad.

Al someter a un compuesto representado por la fórmula (VIII) a hidrólisis, se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (IX). La reacción procede mediante el uso de una base en un solvente apropiado temperatura ambiente - 80°C. Algunos ejemplos de la base incluyen solución acuosa de hidróxido de sodio y similares. Algunos ejemplos del solvente incluyen metanol, etanol, dioxano y similares.

30

Método B (Paso 3)



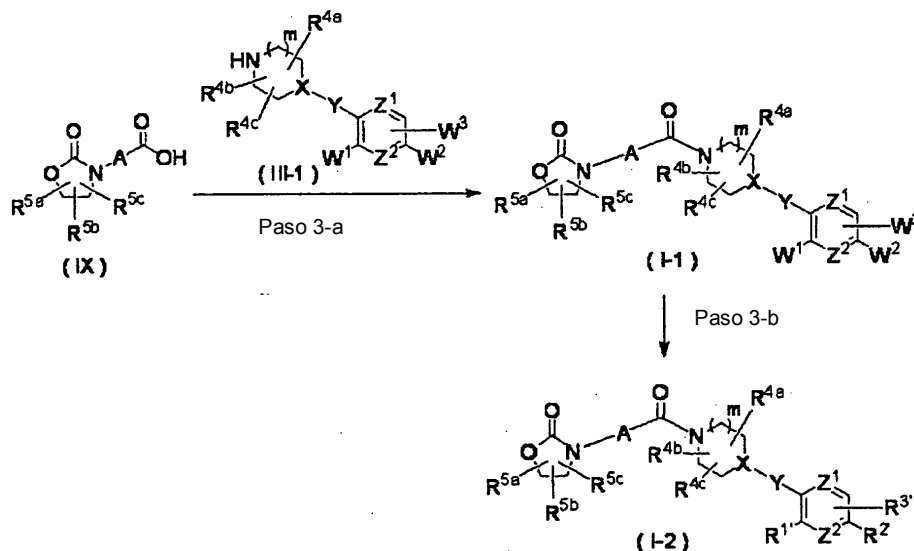
en donde los símbolos son como se los definió con anterioridad.

5 Mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (IX) con un compuesto representado por la fórmula (III), se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (I). La reacción procede por medio de un método similar al Método A, Paso 1. Además, después de la hidrólisis de la fórmula (VIII), mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (IX) con un compuesto representado por la fórmula (III) sin aislamiento y purificación, un compuesto representado por la fórmula (I) también puede obtenerse en un recipiente de la fórmula (VIII).

10 Método B (Paso 3, método alternativo)

Un compuesto representado por la fórmula (I) en donde R^1 , R^2 y R^3 son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alqueno que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional también puede producirse por medio del siguiente método.

15



en donde W^1 , W^2 y W^3 son cada uno un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo o alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, R^1 , R^2 y R^3 son cada uno un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alqueno que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, siempre que cuando W^1 es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, R^1 sea como se define para W^1 , cuando W^2 es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, R^2 sea como se define para W^2 , y cuando W^3 es un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, R^3 sea como se define para W^3 , y otros símbolos son como se los definió con anterioridad.

20

25

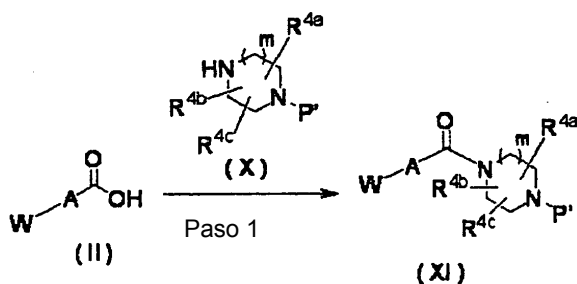
Método B (Paso 3-a)

Mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (IX) con un compuesto representado por la fórmula (III-1), se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (I-1). La reacción procede por medio de un método similar al Método A, Paso 1.

5 Método B (Paso 3-b)

En este paso, el átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo de los sustituyentes W^1 , W^2 y W^3 en un compuesto representado por la fórmula (I-1) se convierten, cada uno, por reacción de Suzuki en alquilo, alqueno, cicloalquilo o arilo. La reacción procede por aplicación de calor con un catalizador de paladio, un ligando de fosfina y una base en un solvente apropiado. Algunos ejemplos del catalizador de paladio incluyen acetato de paladio (II) y similares. Algunos ejemplos del ligando de fosfina incluyen 2-diciclohexilfosfina-2,6-dimetoxibifenilo y similares. Un complejo de un catalizador de paladio y un ligando de fosfina también pueden usarse y, por ejemplo, pueden mencionarse complejo de dicloruro diclorometano [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II), diclorobis(triciclohexilfosfina)paladio (II) y similares. Algunos ejemplos de la base incluyen fosfato de tripotasio, fluoruro de potasio y similares. Algunos ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano, tolueno, un solvente mixto de dicho solvente orgánico y agua y similares.

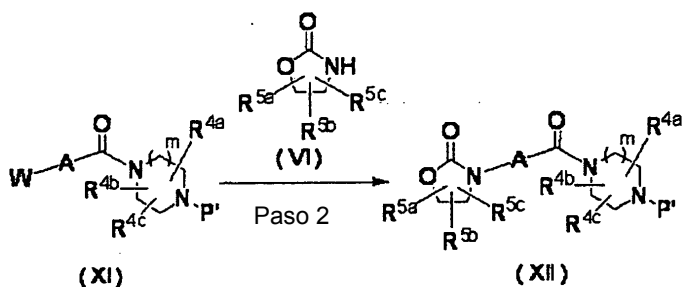
Método C (Paso 1)



en donde P' es un grupo protector de aminos, y otros símbolos son como se los definió con anterioridad.

Mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (II) con un compuesto representado por la fórmula (X), se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (XI). La reacción procede por medio de un método similar al Método A, Paso 1.

Método C (Paso 2)

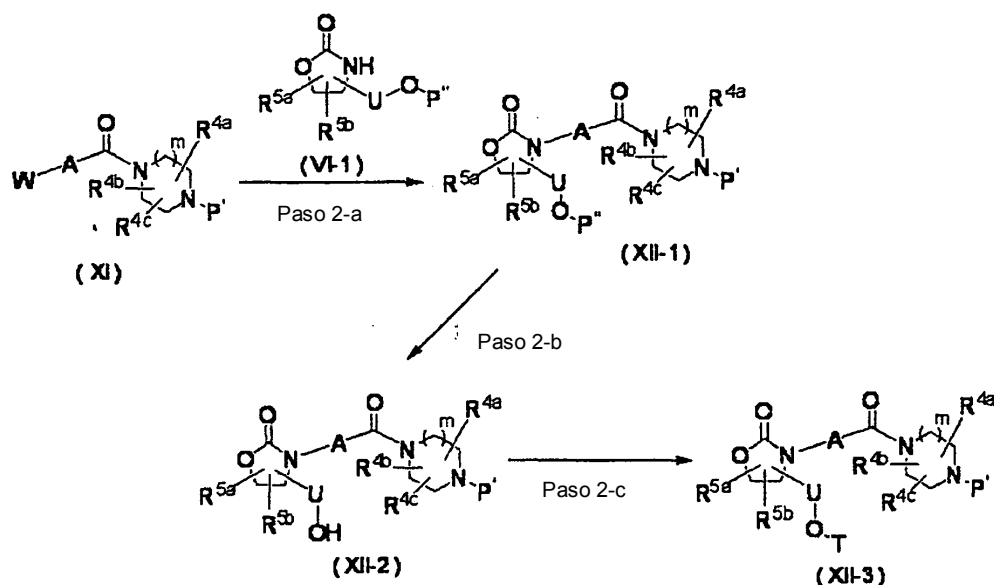


en donde cada símbolo es como se describió con anterioridad.

Mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (XI) con un compuesto representado por la fórmula (VI), se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (XII). La reacción procede por medio de un método similar al Método A, Paso 2.

Método C (Paso 2, método alternativo)

Un compuesto representado por la fórmula (XII) en donde R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son cada uno alcoxilquilo (alquilo sustituido por alcoxi) también puede producirse por medio del siguiente método. Mientras que un esquema de reacción cuando el siguiente R^{5c} es alcoxilquilo se muestra como ejemplo, la reacción también procede por medio de un esquema de reacción similar cuando R^{5a} o R^{5b} es alcoxilquilo.



en donde P'' es un grupo protector de hidroxilos, T es alquilo, U es alquilenos, y otros símbolos son como se los definió con anterioridad.

Método C (Paso 2-a)

- 5 Mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (XI) con un compuesto representado por la fórmula (VI-1), el correspondiente compuesto representado por la fórmula (XII-1) se obtiene. La reacción procede por medio de un método similar al Método A, Paso 2.

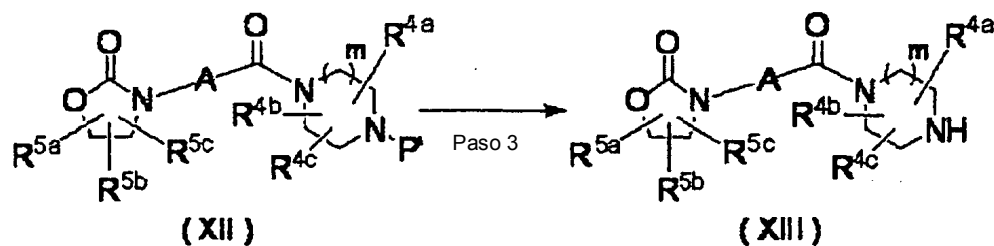
Método C (Paso 2-b)

- 10 Al someter solamente a P'' de un compuesto representado por la fórmula (XII-1) a desprotección, se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (XII-2). Cuando, por ejemplo, P'' es benzoilo, la reacción procede con una base en un solvente apropiado 0°C - 80°C. Algunos ejemplos de la base incluyen solución acuosa de hidróxido de sodio y similares. Algunos ejemplos del solvente incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano y similares.

Método C (Paso 2-c)

- 15 Al someter a un compuesto representado por la fórmula (XII-2) a alquilación, se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (XII-3). La reacción procede con un agente de alquilación y una base en un solvente apropiado 0°C - temperatura ambiente. Algunos ejemplos del agente de alquilación incluyen yoduro de metilo y similares. Algunos ejemplos de la base incluyen hidruro de sodio y similares. Algunos ejemplos del solvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

- 20 Método C (Paso 3)

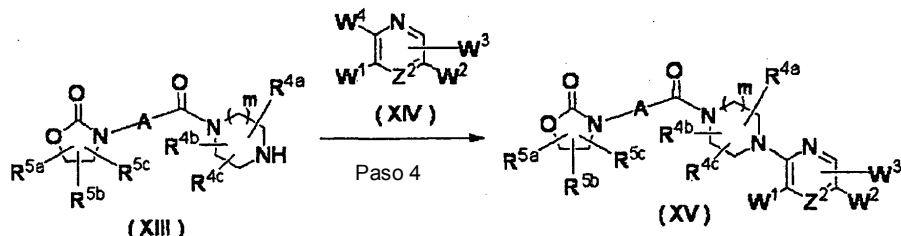


en donde los símbolos son como se los definió con anterioridad.

- 25 Mediante la eliminación del grupo protector P' de un compuesto representado por la fórmula (XII), se obtiene un compuesto representado por la fórmula (XIII). Cuando, por ejemplo, P' es un grupo Boc, la reacción procede con un ácido en un solvente apropiado 0°C - temperatura ambiente. Algunos ejemplos del ácido incluyen cloruro de

hidrógeno/acetato de etilo y similares. Algunos ejemplos del solvente incluyen cloroformo, acetato de etilo y similares.

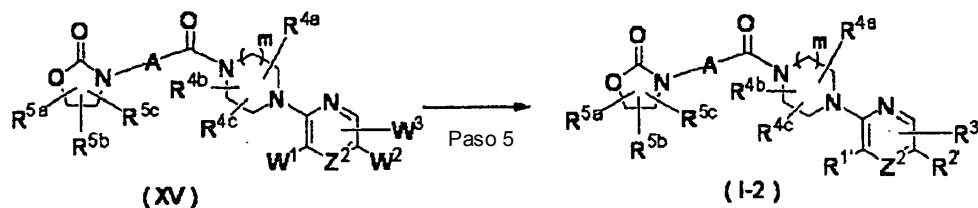
Método C (Paso 4)



- 5 en donde W^4 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y otros símbolos son como se los definió con anterioridad.

Mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (XIII) con un compuesto representado por la fórmula (XIV), se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (XV). La reacción procede por aplicación de calor con una base en un solvente apropiado. Algunos ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio y similares. Algunos ejemplos del solvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

Método C (Paso 5)

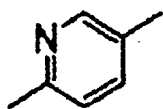


en donde cada símbolo es como se describió con anterioridad.

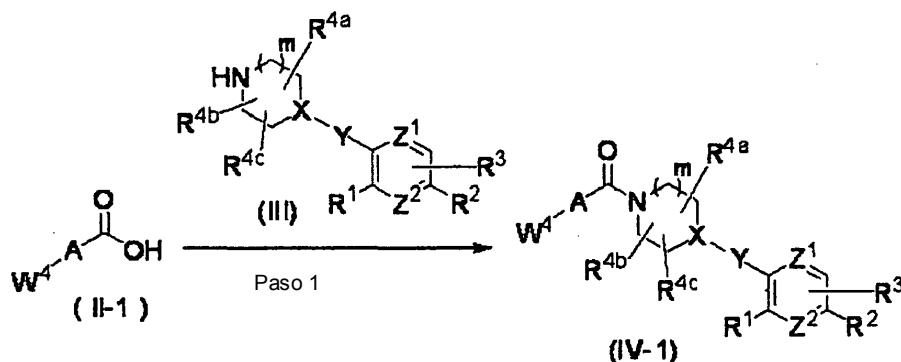
- 15 Al someter a un compuesto representado por la fórmula (XV) a una reacción de Suzuki, se obtiene un compuesto representado por la fórmula (1-2). La reacción procede por medio de un método similar al Método B Paso 3 método alternativo, Paso 3-b.

Método D (Paso 1)

Un compuesto representado por la fórmula (I) en donde A es un grupo representado por la siguiente fórmula



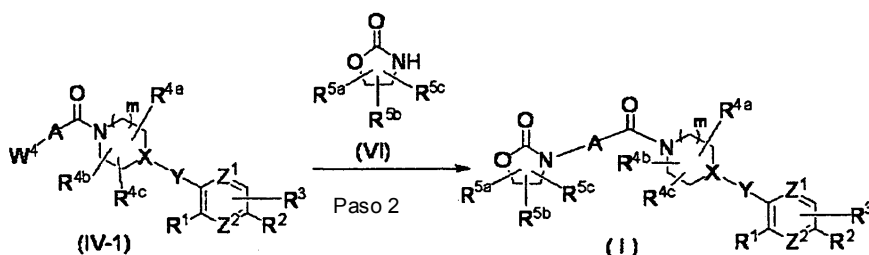
- 20 también puede producirse por medio del siguiente método.



en donde W^4 es un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y otros símbolos son como se los definió con anterioridad.

5 Mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (II-1) con un compuesto representado por la fórmula (III), se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (IV-1). La reacción procede por medio de un método similar al Método A, Paso 1.

Método D (Paso 2)

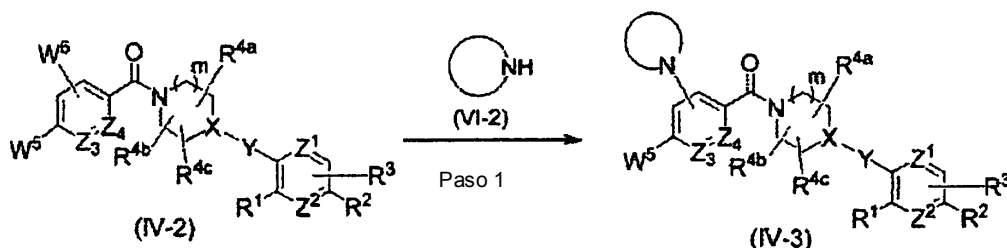


en donde los símbolos son como se los definió con anterioridad.

10 Mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (IV-1) con un compuesto representado por la fórmula (VI), se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (I). La reacción procede por aplicación de calor con una base en un solvente apropiado. Algunos ejemplos de la base incluyen hidruro de sodio y similares. Algunos ejemplos del solvente incluyen N,N-dimetilformamida y similares.

Método E (Paso 1)

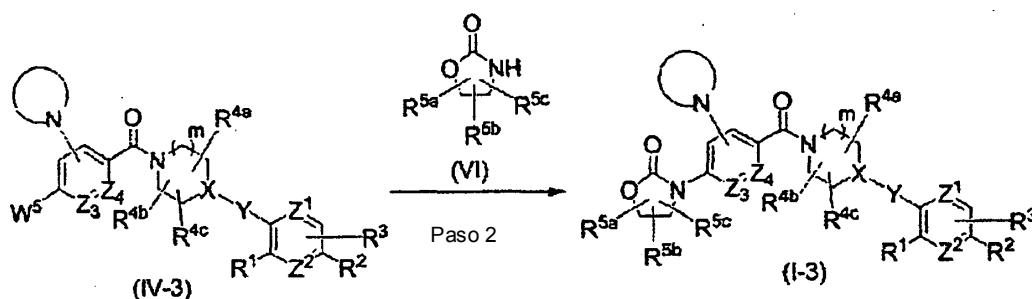
15 Un compuesto representado por la fórmula (I) en donde A es amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional también puede producirse por medio del siguiente método.



20 en donde W^5 es un átomo de cloro, W^6 es un átomo de bromo o un átomo de yodo, Z^3 y Z^4 son cada uno en forma independiente un átomo de carbono (el sustituyente está unido en forma opcional al átomo de carbono) o un átomo de nitrógeno y no son en forma simultánea átomos de nitrógeno, y otros símbolos son como se los definió con anterioridad.

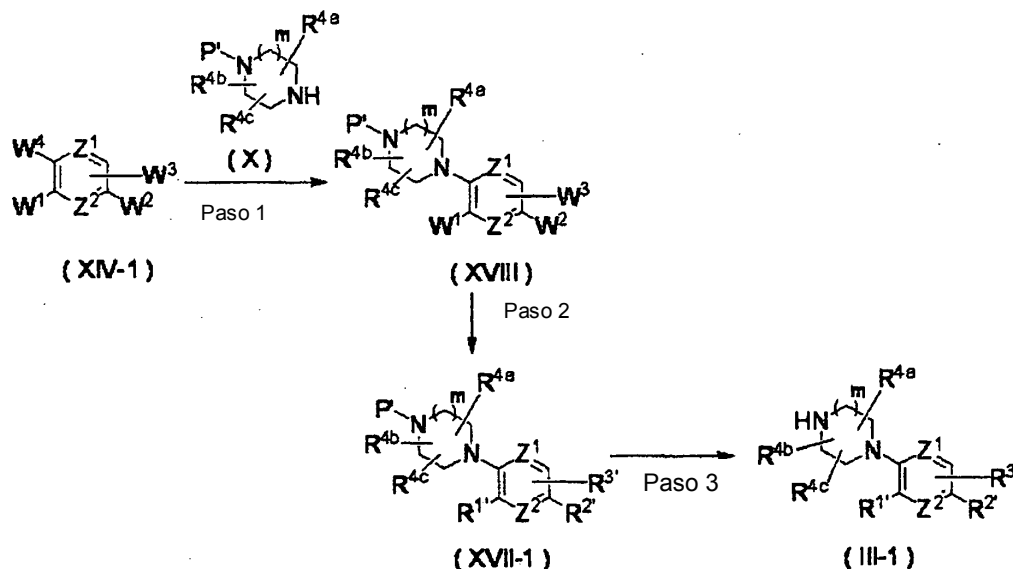
Mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (IV-2) con amina cíclica representada por la fórmula (VI-2) y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (IV-3). La reacción procede por medio de un método similar al Método A, Paso 2.

Método E (Paso 2)



25

Método alternativo de preparación de la fórmula (III)



en donde los símbolos son como se los definió con anterioridad.

(Paso 1)

- 5 Mediante la reacción de un compuesto representado por la fórmula (XIV-1) con un compuesto representado por la fórmula (X), se obtiene un compuesto representado por la fórmula (XVIII). La reacción procede por medio de un método similar al Método C, Paso 4, o un método similar al Método de preparación de la fórmula (III), Paso 1.

(Paso 2)

- 10 En este paso, el átomo de cloro, átomo de bromo y átomo de yodo de los sustituyentes W^1 , W^2 y W^3 en un compuesto representado por la fórmula (XVIII) se convierten, cada uno, por reacción de Suzuki en alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alqueno que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional. La reacción procede por medio de un método similar al Método B, Paso 3 método alternativo, Paso 3-b. Más aún, un compuesto de la fórmula (XVII-1) en donde R^1 , R^2 y R^3 son cada uno alquilo, que se produjo en este paso, pueden convertirse en alquilo convirtiendo de una vez estos sustituyentes en alqueno, y realizando a partir de entonces una reacción de reducción bajo atmósfera de nitrógeno y usando carbono en paladio.

(Paso 3)

- 20 Al someter a un compuesto representado por la fórmula (XVII-1) a un método similar al Método C, Paso 3, un compuesto representado por la fórmula (III-1) se obtiene.

Método de preparación de la fórmula (VI)



en donde cada símbolo es como se definió con anterioridad.

- 25 Un compuesto representado por la fórmula (VI) se obtiene por aplicación de calor a un compuesto representado por la fórmula (XIX) con carbonato de dietilo y carbonato de potasio.

5 El derivado de amida de la fórmula (I), que se produjo por el método mencionado con anterioridad, puede purificarse hasta cualquier grado de pureza por medios de purificación usados en forma convencional, por ejemplo, concentración, extracción, cromatografía, re-precipitación, recristalización y similares. Además, puede convertirse en una sal aceptable para uso farmacológico según resulte necesario por tratamiento con un ácido o base etc. en un solvente apropiado (agua, alcohol, éter etc.). En forma adicional, el compuesto obtenido de la presente invención o una de sus sales aceptables para uso farmacológico pueden convertirse en uno de sus hidratos o solvatos por tratamiento con agua, solvente que contiene agua u otro solvente (por ejemplo, alcohol etc.).

10 El compuesto amida y una de sus sales aceptables para uso farmacológico de la presente invención incluyen compuestos racémicos, estereoisómeros, y mezcla de estos compuestos, y incluye compuestos marcados con isótopos y marcados con radiactividad. Dichos isómeros pueden aislarse por medio de una técnica de separación estándar que incluye cristalización fraccional y cromatografía en columna quiral. Además, el compuesto de la presente invención fue un átomo de carbono asimétrico. Por lo tanto, incluye enantiómero y diasterómero. Una mezcla de diasterómeros puede separarse en cada diasterómero en base a sus diferencias físicas/químicas por medio de un método conocido en el arte, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccional. El enantiómero puede separarse por cromatografía en columna quiral o mediante la reacción de un compuesto enantiomérico con un compuesto ópticamente activo apropiado para dar una mezcla de diasterómeros, separando cada diasterómero y convirtiendo cada diasterómero a un correspondiente enantiómero. Todos dichos isómeros que incluyen diasterómero, enantiómero y una mezcla de los anteriores son una parte del compuesto de la presente invención.

20 El compuesto de la presente invención tiene una acción supresora selectiva de la producción de MMP-9, y puede usarse como un medicamento profiláctico o un medicamento terapéutico para enfermedades autoinmunes representadas por artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y similares, enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) o osteopatía degenerativa.

25 En la presente invención, "profilaxis" significa un acto de administrar el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que contiene el compuesto a un individuo que no ha desarrollado una enfermedad, alteración o síntoma. Además, "tratamiento" significa un acto de administrar el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que contiene el compuesto a un individuo que ha desarrollado una enfermedad, alteración o síntoma. Por lo tanto, un acto de administración a un individuo que ha desarrollado una enfermedad, alteración o síntoma, para la prevención de agravamiento del síntoma y similares, y para la prevención de ataque y recurrencia es una realización del "tratamiento".

30 Cuando el compuesto de la presente invención se usa como un medicamento, el compuesto de la presente invención se mezcla con un vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico (excipient, aglutinante, desintegrante, corrector, sabor, emulsionante, diluyente, agentes solubilizantes y similares) para dar una composición farmacéutica que puede administrarse por vía oral o parenteral. Una composición farmacéutica puede formularse por medio de un método general.

35 En la presente memoria descriptiva, parenteral incluye inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneana, administración tópica o por goteo (administración transdérmica, administración transocular, administración transpulmonar o bronquial, administración transnasal, administración transrectal y similares) y similares.

40 La dosis del compuesto de la presente invención se determina de acuerdo con la edad, el peso corporal, la condición de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, el método de administración, el índice de depuración, y el nivel de la enfermedad para la cual los pacientes se someten a tratamientos en ese momento, o además, considerando otros factores. Mientras que la dosis diaria del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la condición y el peso corporal del paciente, la clase del compuesto, la vía de administración y similares, se administra por vía parenteral a razón de, por ejemplo, 0,01 hasta 100 mg/paciente/día por administración subcutánea, intravenosa, intramuscular, transdérmica, transocular, transpulmonar o bronquial, transnasal o rectal, o alrededor de 0,01 hasta 1000 mg/paciente/día por administración oral.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle a continuación con referencia a los Ejemplos de Síntesis de Materiales de Partida, Ejemplos y Ejemplos Experimentales, los cuales no se construyen como limitativos.

50 Ejemplo de Preparación 1: Preparación de (4-bromo-2,6-difluorofenil) [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

Se disolvieron ácido 4-Bromo-2,6--difluorobenzoico (5 g) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM) (6,9 g) en una mezcla de cloroformo (50 mL) y metanol (50 mL), se agregó 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (4 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Después de la

evaporación del solvente, se agregó acetato de etilo, y los materiales insolubles se eliminaron por filtración. El solvente en el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (7 g).

Ejemplo de Preparación 2: Preparación de (4-bromo-3-fluorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (5 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (4 g), se obtuvo el compuesto del título (7 g).

Ejemplo de Preparación 3: Preparación de (4-bromo-3-clorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de ácido 4-bromo-3-clorobenzoico (2,4 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (1,9 g), se obtuvo el compuesto del título (4,1 g).

Ejemplo de Preparación 4: Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (5 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (4,4 g), se obtuvo el compuesto del título (9 g).

Ejemplo de Preparación 5: Preparación de (4-bromo-2-metoxifenil) [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

15 Se disolvió metil 4-bromo-2-metoxibenzoato (10 g) en metanol (80 mL), se agregó solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (80 mL), y la mezcla se reflujo durante 3 hr. Luego de enfriar, se agregó ácido hidrocórico 1N (80 mL), y la mezcla se filtró para dar ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico (9,2 g). A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico (3,1 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (2,7 g), se obtuvo el compuesto del título (4,4 g).

Ejemplo de Preparación 6: Preparación de (4-bromo-2-metilfenil) [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (5 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (4,6 g), se obtuvo el compuesto del título (8,9 g).

Ejemplo de Preparación 7: Preparación de (4-bromo-2-cloro-5-fluorofenil) [4-(2,4-dimetilfenil)-piperazin-1-il]metanona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de ácido 4-bromo-2-cloro-5-fluorobenzoico (5 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (3,8 g), se obtuvo el compuesto del título (8,5 g).

Ejemplo de Preparación 8: Preparación de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il] (4-iodofenil)metanona

25 Se agregaron a tetrahidrofurano (60 mL) cloruro de 4-yodobenzoilo (5 g), 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (3,6 g) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (20 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó acetato de etilo para separar, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se obtuvo el compuesto del título (8 g).

Ejemplo de Preparación 9: Preparación de (4-bromo-2-metansulfonylfenil) [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

30 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metansulfonylbenzoico (1 g) y se obtuvo 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (684 mg), el compuesto del título (1,3 g).

Ejemplo de Preparación 10: Preparación de (4-bromo-3-metilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

35 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (25 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (22 g), se obtuvo el compuesto del título (45 g).

Ejemplo de Preparación 11: Preparación de (4-bromo-2-clorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (5 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (4 g), se obtuvo el compuesto del título (9 g).

Ejemplo de Preparación 12: Preparación de etil 4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato

A una mezcla de etil 4-iodobenzoato (1,5 mL), oxazolidin-2-ona (940 mg), carbonato de potasio (2,5 g) y yoduro de cobre (I) (171 mg) se agregaron tolueno (9 mL) y N,N'-dimetiletilendiamina (195 µL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo) para dar el compuesto del título (1,2 g).

Ejemplo de Preparación 13: Preparación de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-bromofenil)metanona

Se agregaron a tetrahidrofurano (120 mL) cloruro de 4-bromobenzoilo (25 g), 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (22 g) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (120 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 hr. Se agregó acetato de etilo para separar, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. El compuesto del título (31 g) se obtuvo.

Ejemplo de Preparación 14: Preparación de 3-{4-[4-(2-cloro-5-fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona

A una mezcla de 1-Boc-piperazina (1,9 g), 1-bromo-2-cloro-5-fluoro-4-metilbenceno (2,2 g), acetato de paladio (112 mg), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (312 mg) y terc-butóxido de sodio (1,4 g) se agregó tolueno (20 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo). El compuesto obtenido se disolvió en cloroformo (3 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (3 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 hr. La filtración dio hidrocloreuro de 1-(2-cloro-5-fluoro-4-metilfenil)piperazina (2 g). A una mezcla de hidrocloreuro de 1-(2-cloro-5-fluoro-4-metilfenil)piperazina (1,1 g), ácido 4-bromo-2-metansulfonilbenzoico (1,1 g) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM) (1,5 g) se agregaron cloroformo (50 mL), metanol (50 mL) y N-metilmorfolina (440 µL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Después de la evaporación del solvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(2-cloro-5-fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-il]metanona (1,9 g). A una mezcla de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(2-cloro-5-fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-il]metanona (1,9 g), oxazolidin-2-ona (418 mg), carbonato de potasio (1,7 g) y yoduro de cobre (I) (152 mg) se agregaron tolueno (4 mL) y N,N'-dimetiletilendiamina (180 µL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (0,5 g).

Ejemplo de Preparación 15: Preparación de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(2-etil-4-metilfenil)piperazin-1-il]metanona

Una mezcla de 4-bromo-2-etilnilina (1,4 mL), diisopropiletilamina (4,4 mL) y N,N-bis(2-cloroetil)-4-metilbencenosulfonamida (3 g) se reflujo durante 5 hr. Luego de enfriar, se evaporó el solvente, y se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo) para dar 1-(4-bromo-2-etilfenil)-4-(tolueno-4-sulfonil)piperazina (3 g). A una mezcla de 1-(4-bromo-2-etilfenil)-4-(tolueno-4-sulfonil)piperazina (3 g), ácido metilborónico (1,2 g), acetato de paladio (112 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (411 mg) y fluoruro de potasio (2,3 g) se agregó tetrahidrofurano (30 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo) para dar 1-(2-etil-4-metilfenil)-4-(tolueno-4-sulfonil)piperazina (2,9 g). Una mezcla de 1-(2-etil-4-metilfenil)-4-(tolueno-4-sulfonil)piperazina (2,9 g), ácido hidrobromico (16 mL) y ácido acético (16 mL) se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, la mezcla de reacción se alcalinizó con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (3 mL) se agregó y la mezcla se filtró para dar hidrocloreuro de 1-(2-etil-4-metilfenil)piperazina (1,7 g). A una mezcla de ácido 4-bromo-2-metansulfonilbenzoico (1,1 g), hidrocloreuro de 1-(2-etil-4-metilfenil)piperazina (963 mg) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM) (1,5 g) se agregaron cloroformo (6 mL), metanol (6 mL) y N-metilmorfolina (440 µL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Después de la evaporación del solvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo) para dar el compuesto del título (1,8 g).

Ejemplo de Preparación 16: Preparación de (4-iodofenil)[4-(4-metil-2-vinilfenil)piperazin-1-il]metanona

Una mezcla de 4-bromo-3-clorotolueno (2,1 g), Boc-piperazina (1,9 g), acetato de paladio (112 mg), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (312 mg), terc-butóxido de sodio (1,4 g) y tolueno (20 mL) se reflujo durante 5 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna

(cloroformo) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-4-metilfenil)piperazin-1-carboxílico (3,1 g). A una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-4-metilfenil)piperazin-1-carboxílico (932 mg), complejo de 2,4,6-trivinilciclotriboroxano piridina (1 g), acetato de paladio (74 mg), 2-diciclohexilfosfino-2', 6'-dimetoxibifenilo (271 mg) y fluoruro de potasio (697 mg) se agregó tetrahidrofurano (4 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(4-metil-2-vinilfenil)piperazin-1-carboxílico (0,9 g). El éster terc-butílico del ácido 4-(4-metil-2-vinilfenil)piperazin-1-carboxílico (0,9 g) se disolvió en cloroformo (2 mL), cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (1 mL) se agregó, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 hr. solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (8 mL) se agregó, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente para dar 1-(4-metil-2-vinilfenil)piperazina (606 mg). 1-(4-Metil-2-vinilfenil)piperazina (606 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (8 mL), se agregaron cloruro de 4-yodobenzoilo (1,1 g) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (4 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo) para dar el compuesto del título (1 g).

Ejemplo de Preparación 17: Preparación de [4-(2-ciclopropil-4-metilfenil)piperazin-1-il](4-iodofenil)metanona

A una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(2-cloro-4-metilfenil)piperazin-1-carboxílico (932 mg), dicloruro de bis(triciclohexilfosfin)paladio (II) (132 mg), fosfato de tripotasio (3,8 g) y ácido ciclopropilborónico (688 mg) se agregaron tolueno (10 mL) y agua (500 µL), y la mezcla se reflujo durante 5 hr. Luego de enfriar, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(2-ciclopropil-4-metilfenil)piperazin-1-carboxílico (1 g). Se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(2-ciclopropil-4-metilfenil)piperazin-1-carboxílico (1 g) en cloroformo (1 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (1 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 hr. La filtración dio hidrocioruro de 1-(2-ciclopropil-4-metilfenil)piperazina (160 mg). A tetrahidrofurano (2 mL) se agregaron cloruro de 4-yodobenzoilo (169 mg), hidrocioruro de 1-(2-ciclopropil-4-metilfenil)piperazina (160 mg) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (2 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó acetato de etilo para separar, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo) para dar el compuesto del título (280 mg).

30 Ejemplo de Preparación 18: Preparación de ácido (R)-4-(4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico

A una mezcla de etil 4-yodobenzoato (5,8 mL), (R)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (5 g), carbonato de potasio (15 g) y yoduro de cobre (I) (1,3 g) se agregaron tolueno (35 mL) y N,N'-dimetiletildiamina (1,5 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en metanol (35 mL) y 1,4-dioxano (35 mL), se agregó solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (70 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. se agregó ácido hidrociorico 1N (70 mL), y la mezcla se filtró para dar el compuesto del título (9 g).

Ejemplo de Preparación 19: Preparación de (4-bromofenil)[4-(2,4-diclorofenil)piperazin-1-il]metanona

Se agregaron a tetrahidrofurano (30 mL) cloruro de 4-bromobenzoilo (2,5 g), dihidrocioruro de 1-(2,4-clorofenil)piperazina (3 g) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (30 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó acetato de etilo para separar, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se obtuvo el compuesto del título (3,3 g).

Ejemplo de Preparación 20: Preparación de (6-bromopiridin-3-il) [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de ácido 6-bromonicotínico (2 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (1,9 g), se obtuvo el compuesto del título (3,8 g).

Ejemplo de Preparación 21: Preparación de (5-bromopiridin-2-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico (5 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (4,8 g), se obtuvo el compuesto del título (9,4 g).

Ejemplo de Preparación 22: Preparación de metil (R)-4-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoato

50 A una mezcla de ácido p-(metoxicarbonil)fenilborónico (2,45 g), (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (1,205 g) y acetato de cobre (II) (1,23 g) se agregaron cloruro de metileno (20 mL) y trietilamina (1,9 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y los materiales

insolubles se eliminaron por filtración. Se extrajo el filtrado con cloroformo. Se evaporó el solvente, y se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna (cloroformo) para dar el compuesto del título (0,19 g).

Ejemplo de Preparación 23: Preparación de (6-bromopiridin-3-il) [4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-il]metanona

5 Al cloroformo (150 mL) se agregaron hidrócloruro de (4-clorofenil)piperidin-4-il)metanona (13 g) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (50 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se separó la fase de cloroformo, se agregaron metanol (50 mL), ácido 6-bromonicotínico (10 g) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM) (16,6 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Después de la evaporación del solvente, acetato de etilo se agregó, y los materiales insolubles se eliminaron por filtración. El solvente en el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (16,4 g).

10 Ejemplo de Preparación 24: Preparación de éster (R)-3-{4-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico

15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metilsulfonilbenzoico (2,8 g) y (4-clorofenil)piperidin-4-il)metanona (2,6 g), (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-il]metanona (4,8 g) se obtuvo. A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 12 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil) [4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-il]metanona (1,5 g) y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (796 mg), se obtuvo el compuesto del título (938 mg).

Ejemplo de Preparación 25: Preparación de (R)-4-metiloxazolidin-2-ona

20 Una mezcla de (R)-(-)-2-amino-1-propanol (30 mL), carbonato de dietilo (51 mL) y carbonato de potasio (6 g) se agitó at 150°C durante 3 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente para dar el compuesto del título (36 g).

Ejemplo de Preparación 26: Preparación de (R)-4-etiloxazolidin-2-ona

25 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 25 y con el uso de (R)-(-)-2-amino-1-butanol (5 mL), el compuesto del título (6 g) se obtuvo.

Ejemplo de Preparación 27: Preparación de (R)-3-{4-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]fenil}-4-isopropiloxazolidin-2-ona

30 A una mezcla de ácido (R)-4-(4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (499 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 18, hidrócloruro de (4-clorofenil)piperidin-4-il)metanona (520 mg) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM) (829 mg) se agregaron cloroformo (3 mL), metanol (3 mL) y N-metilmorfolina (220 µL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Después de la evaporación del solvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (728 mg).

Ejemplo de Preparación 28: Preparación de (6-bromopiridin-3-il) (4-p-toliloxipiperidin-1-il)metanona

35 A una mezcla de 4-(p-toliloxi)piperidina (765 mg), ácido 6-bromonicotínico (808 mg) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM) (1,7 g) se agregaron cloroformo (5 mL) y metanol (5 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Después de la evaporación del solvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (1,5 g).

40 Ejemplo de Preparación 29: Preparación de (R)-4-propiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 25 y con el uso de (R)-(-)-2-amino-1-pentanol (3 g), se obtuvo el compuesto del título (3,4 g).

Ejemplo de Preparación 30: Preparación de (4-bromofenil) [4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-il]metanona

45 Se agregaron a tetrahidrofurano (120 mL) cloruro de 4-bromobenzoilo (25 g), hidrócloruro de (4-clorofenil)piperidin-4-il)metanona (30 g) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (250 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 hr. Se agregó acetato de etilo para separar, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. El residuo se recristalizó para dar el compuesto del título (46 g).

Ejemplo de Preparación 31: Preparación de 3-{4-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona

- 5 A una mezcla de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-il]metanona (1,5 g), que es el intermediario como se describe en el Ejemplo de Preparación 24, oxazolidin-2-ona (313 mg), carbonato de potasio (829 mg) y yoduro de cobre (I) (114 mg) se agregaron tolueno (3 mL) y N,N'-dimetiletilendiamina (130 µL), y la mezcla se refluxó durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (982 mg).

Ejemplo de Preparación 32: Preparación de 3-{5-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona

- 10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 31 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il) [4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-il]metanona (2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 23 y oxazolidin-2-ona (435 mg), el compuesto del título (260 mg) se obtuvo.

Ejemplo de Preparación 33: Preparación de (R)-3-{5-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona

- 15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 31 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-il]metanona (2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 23 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (288 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, el compuesto del título (510 mg) se obtuvo.

- 20 Ejemplo de Preparación 34: Preparación de (R)-3-{5-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-etiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 31 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-il]metanona (2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 23 y (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (300 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (710 mg).

- 25 Ejemplo de Preparación 35: Preparación de (5-bromopiridin-2-il)[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-il]metanona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 27 y con el uso de ácido 5-bromopiridin-2-carboxílico (1,2 g) e hidrocloreuro de (4-clorofenil)piperidin-4-ilmetanona (1,6 g), se obtuvo el compuesto del título (2,4 g).

- 30 Ejemplo de Preparación 36: Preparación de (R)-3-{6-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-3-il}-4-metiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 31 y con el uso de (5-bromopiridin-2-il)[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-il]metanona (2,4 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 35 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (728 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (2,1 g).

- 35 Ejemplo de Preparación 37: Preparación de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 18 y con el uso de 4-yodobenzoato de etilo (1,4 mL) y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (860 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (0,9 g).

Ejemplo de Preparación 38: Preparación de (R)-4-metoximetiloxazolidin-2-ona

- 40 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 25 y con el uso de (S)-2-amino-3-metoxi-1-propanol (1 g), se obtuvo el compuesto del título (550 mg).

Ejemplo de Preparación 39: Preparación de 4-(5-metoximetil-2-oxooxazolin-3-il)benzoato de etilo

- 45 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 25 y con el uso de 1-amino-3-metoxipropan-2-ol (1 g), se obtuvo 5-metoximetiloxazolidin-2-ona (620 mg). A una mezcla de 5-metoximetiloxazolidin-2-ona (620 mg), 4-yodobenzoato de etilo (1,6 mL), carbonato de potasio (2,6 g) y yoduro de cobre (I) (552 mg) se agregaron tolueno (20 mL) y N,N'-dimetiletilendiamina (625 µL), y la mezcla se refluxó durante 8

hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente para dar el compuesto del título (830 mg).

Ejemplo de Preparación 40: Preparación de ácido 4-(5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico

- 5 Una mezcla de 1-amino-2-propanol (1,4 g), carbonato de dietilo (2,4 mL) y carbonato de potasio (500 mg) se agitó a 150°C durante 3 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente para dar 5-metiloxazolidin-2-ona (1,9 g). A una mezcla de 4-yodobenzoato de etilo (3,2 mL), 5-metiloxazolidin-2-ona (1,9 g), carbonato de potasio (8 g) y yoduro de cobre (I) (720 mg) se agregaron tolueno (20 mL) y N,N'-dimetiletildiamina (800 µL), y la mezcla se reflujo durante 3 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo.
- 10 La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en metanol (20 mL) y 1,4-dioxano (20 mL), solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (40 mL) se agregó, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 hr. Se agregó ácido hidroclicórico 1N (40 mL), y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se evaporó el solvente para dar el compuesto del título (3,9 g).

Ejemplo de Preparación 41: Preparación de ácido (R)-4-(5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico

- 15 Una mezcla de (R)-1-amino-2-propanol (1 g), carbonato de dietilo (1,7 mL) y carbonato de potasio (350 mg) se agitó a 150°C durante 3 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente para dar (R)-5-metiloxazolidin-2-ona (1,3 g).
- 20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 40 y con el uso de 4-yodobenzoato de etilo y (R)-5-metiloxazolidin-2-ona, se obtuvo el compuesto del título (2 g).

Ejemplo de Preparación 42: Preparación de (S)-5-metiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 25 y con el uso de (S)-(+)-1-amino-2-propanol (5 g), se obtuvo el compuesto del título (6 g).

Ejemplo de Preparación 43: Preparación de 5,5-dimetiloxazolin-2-ona

- 25 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 25 y con el uso de 1-amino-2-metilpropan-2-ol (5 g), se obtuvo el compuesto del título (5 g).

Ejemplo de Preparación 44: Preparación de (S)-4-metiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 25 y con el uso de (S)-(-)-2-amino-1-propanol (5 mL), se obtuvo el compuesto del título (6,5 g).

- 30 Ejemplo de Preparación 45: Preparación de ácido (R)-2-metoxi-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico

- 35 A una mezcla de metil 4-bromo-2-metoxibenzoato (5,8 mL), (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, carbonato de potasio (2,8 g) y yoduro de cobre (I) (760 mg) se agregaron tolueno (10 mL) y N,N'-dimetiletildiamina (880 µL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar metil (R)-2-metoxi-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoato (2,1 g). Metil (R)-2-metoxi-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoato (2,1 g) se disolvió en metanol (8 mL) y tetrahidrofurano (8 mL), solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (16 mL) se agregó, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 hr. ácido hidroclicórico 1N (16 mL) se agregó, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se obtuvo el compuesto del título (2,2 g).
- 40

Ejemplo de Preparación 46: Preparación de ácido (R)-3-metoxi-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 45 y con el uso de metil 4-bromo-3-metoxibenzoato (1 g) y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (607 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (1 g).

45

Ejemplo de Preparación 47: Preparación de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina

A 2,3,5-tricloropiridina (25 g) se agregaron 1-BOC-piperazina (28,13 g), carbonato de potasio (37,86 g), N,N-dimetilformamida (25 mL) y tolueno (50 mL), y se agitó la mezcla a 100°C. Después de completar la reacción, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar terc-butil éster del ácido 4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (39,13 g). A terc-butil éster del ácido 4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (6,35 g) se agregaron acetato de paladio (II) (0,46 g), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (1,71 g), fluoruro de potasio (9,556 g), ácido metilborónico (5 g) y tetrahidrofurano (202 mL), y la mezcla se reflujo bajo un chorro de nitrógeno durante 8 hr. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar terc-butil éster del ácido 4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (5,45 g). A 4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico terc-butil éster del ácido (5,45 g) se agregaron cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (18,2 mL) y cloroformo (45,5 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, a la mezcla de reacción se agregaron agua y carbonato de potasio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se evaporó el solvente para dar el compuesto del título (3,3 g).

Ejemplo de Preparación 48: Preparación de hidrocloreuro de 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina

A una mezcla de 1-Boc-piperazina (7,2 g), 2,3-dicloro-5-metilpiridina (5 g), acetato de paladio (II) (179 mg), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafil (499 mg) y terc-butóxido de sodio (4,1 g) se agregó tolueno (30 mL), y la mezcla se reflujo durante 5 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar terc-butil éster del ácido 4-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (9 g). A una mezcla de terc-butil éster del ácido 4-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (9 g), dicloruro de bis(triciclohexilfosfin)paladio (II) (1 g), fosfato de tripotasio (30 g) y ácido ciclopropilborónico (5,5 g) se agregaron tolueno (80 mL) y agua (4 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar terc-butil éster del ácido 4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (9 g). Se disolvió terc-butil éster del ácido 4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (9 g) en cloroformo (25 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (25 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó acetato de etilo (100 mL) y la mezcla se filtró para dar el compuesto del título (4,6 g).

Ejemplo de Preparación 49: Preparación de hidrocloreuro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina

A una mezcla de terc-butil éster del ácido 4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (3,6 g), dicloruro de bis(triciclohexilfosfin)paladio (II) (396 mg), fosfato de tripotasio (12 g) y ácido ciclopropilborónico (2,1 g) se agregaron tolueno (30 mL) y agua (1,5 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo) para dar terc-butil éster del ácido 4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (2,2 g). Se disolvió terc-butil éster del ácido 4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (2,2 g) en cloroformo (5 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (5 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó acetato de etilo (20 mL), y la mezcla se filtró para dar el compuesto del título (1,3 g).

Ejemplo de Preparación 50: Preparación de hidrocloreuro de 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina

A una mezcla de 2,3,5-tribromopiridina (10 g), 1-Boc-piperazina (6 g) y carbonato de potasio (20 g) se agregó 2-butanona (80 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente para dar terc-butil éster del ácido 4-(3,5-dibromopiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (13 g). A una mezcla de terc-butil éster del ácido 4-(3,5-dibromopiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (13 g), dicloruro de bis(triciclohexilfosfin)paladio (II) (1,3 g), fosfato de tripotasio (38 g) y ácido ciclopropilborónico (8,4 g) se agregaron tolueno (100 mL) y agua (5 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar terc-butil éster del ácido 4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (7 g). terc-butil éster del ácido 4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (7 g) se disolvió en cloroformo (25 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (25 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (100 mL), y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. El

residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (8 mL), y la mezcla se filtró para dar el compuesto del título (3,2 g).

Ejemplo de Preparación 51: Preparación de 1-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina

5 A 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina (25 g) se agregaron 1-BOC-piperazina (23,84 g), carbonato de potasio (32,08 g), N,N-dimetilformamida (50 mL) y tolueno (50 mL), y se agitó la mezcla a 100°C durante 8 hr. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar terc-butil éster del ácido 4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (45,71 g). A terc-butil éster del ácido 4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (11 g) se agregaron acetato de paladio (II) (0,726 g), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (2,692 g), fluoruro de potasio (15,06 g), ácido metilborónico (7,88 g) y tetrahidrofurano (300 mL), y la mezcla se refluxó bajo un chorro de nitrógeno durante 8 hr. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar terc-butil éster del ácido 4-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (9,14 g). A terc-butil éster del ácido 4-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (9,14 g) se agregaron cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (26 mL) y cloroformo (64 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A la mezcla de reacción se agregaron agua y carbonato ácido de sodio, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se evaporó el solvente para dar el compuesto del título (6,38 g). MS (ESI) m/z: 246 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 52: Preparación de hidrocloreuro de 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina

20 A una mezcla de 2,3,5,6-tetracloropiridina (10 g), 1-Boc-piperazina (8,6 g) y carbonato de potasio (13 g) se agregó 2-butanona (140 mL), y la mezcla se refluxó durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente para dar terc-butil éster del ácido 4-(3,5,6-tricloropiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (17 g). A una mezcla de terc-butil éster del ácido 4-(3,5,6-tricloropiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (17 g), acetato de paladio (II) (516 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (1,9 g), fluoruro de potasio (24 g) y ácido metilborónico (12 g) se agregó tetrahidrofurano (140 mL), y la mezcla se refluxó durante 8 hr. Luego de enfriar, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar terc-butil éster del ácido 4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (14 g). terc-butil éster del ácido 4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (14 g) se disolvió en cloroformo (28 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (25 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó acetato de etilo (100 mL), y la mezcla se filtró para dar el compuesto del título (11 g).

Ejemplo de Preparación 53: Preparación de 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina

35 A una mezcla de terc-butil éster del ácido 4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (3,3 g), dicloruro de bis(triciclohexilfosfin)paladio (II) (332 mg), fosfato de tripotasio (11 g) y éster pinacólico del ácido vinilborónico (3 g) se agregaron tolueno (27 mL) y agua (1,4 mL), y la mezcla se refluxó durante 8 hr. Luego de enfriar, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar terc-butil éster del ácido 4-(3-metil-5-vinilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (1,3 g). Se disolvió terc-butil éster del ácido 4-(3-metil-5-vinilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (1,3 g) en etanol (20 mL), se agregó complejo al 5% de carbono en paladio-etilendiamina (600 mg), y se agitó la mezcla bajo atmósfera de nitrógeno durante 8 hr a temperatura ambiente. Después de la filtración con celite, el solvente en el filtrado se evaporó para dar terc-butil éster del ácido 4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (870 mg). Se disolvió terc-butil éster del ácido 4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (870 mg) en cloroformo (2 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (1,5 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (7 mL), y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente para dar el compuesto del título (441 mg).

Ejemplo de Preparación 54: Preparación de hidrocloreuro de 1-(3-etil-5-metilpiridin-2-il)piperazina

50 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 53 y con el uso de terc-butil éster del ácido 4-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (9 g), que es el intermediario como se describe en el Ejemplo de Preparación 48, se obtuvo un compuesto, el cual se trató con cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (2 mL) para dar el compuesto del título (1,1 g).

Ejemplo de Preparación 55: Preparación de hidrocloreto de 1-(5-metil-3-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 52 y con el uso de 2,5-dicloro-3-(trifluorometil)piridina (2 g) y 1-Boc-piperazina (1,7 g), se obtuvo el compuesto del título (0,5 g).

Ejemplo de Preparación 56: Preparación de 1-(5-isopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina

- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 53 y con el uso de *tert*-butil éster del ácido 4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (3,3 g) y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborane (3 g), se obtuvo el compuesto del título (1,6 g).

Ejemplo de Preparación 57: Preparación de 1-(5-ciclopentil-3-metilpiridin-2-il)piperazina

- 10 A una mezcla de *tert*-butil éster del ácido 4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (3,6 g), acetato de paladio (II) (225 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil (933 mg), fosfato de tripotasio (6,4 g) y ácido ciclopentilborónico (2 g) se agregaron tolueno (30 mL) y agua (1,5 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar *tert*-butil éster del ácido 4-(5-ciclopentil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (1,3 g). Se disolvió *tert*-butil éster del ácido 4-(5-ciclopentil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (1,3 g) en cloroformo (5 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (5 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (20 mL), y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente para dar el compuesto del título (1 g).

Ejemplo de Preparación 58: Preparación de 1-(5-ciclobutil-3-metilpiridin-2-il)piperazina

- 20 A una mezcla de *tert*-butil éster del ácido 4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (4,8 g), dicloruro de bis(triciclohexilfosfin)paladio (II) (515 mg), fosfato de tripotasio (16 g) y ácido ciclobutilborónico (2,6 g) se agregaron tolueno (39 mL) y agua (2 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar *tert*-butil éster del ácido 4-(5-ciclobutil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (560 mg). *tert*-butil éster del ácido 4-(5-ciclobutil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (560 mg) se disolvió en cloroformo (1,5 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (1,5 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (8 mL), y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente para dar el compuesto del título (350 mg).

- 30 Ejemplo de Preparación 59: hidrocloreto de 1-(3,5-dimetilpirazin-2-il)piperazina

- 35 A una mezcla de 2-cloro-3,5-dimetilpirazina (2,8 g), 1-Boc-piperazina (3,7 g), acetato de paladio (II) (225 mg), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil (953 mg) y *tert*-butóxido de sodio (2,7 g) se agregó tolueno (40 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar *tert*-butil éster del ácido 3',5'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (5 g). Se disolvió *tert*-butil éster del ácido 3',5'-dimetil-2,3,5,6-tetrahidro[1,2']bipirazinil-4-carboxílico (5 g) en cloroformo (15 mL), cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (15 mL) se agregó, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Acetato de etilo (100 mL) se agregó, y la mezcla se filtró para dar el compuesto del título (3,3 g).

- 40 Ejemplo de Preparación 60: Preparación de (4-bromo-2,6-difluorofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

- 45 Se disolvieron ácido 4-Bromo-2,6-difluorobenzoico (2,875 g) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (2,32 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47 y 1-hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,64 g) en N,N-dimetilformamida (50 mL), se agregó hidrocloreto de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,32 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A la mezcla de reacción se agregó salmuera saturada, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (4,33 g). MS (ESI) m/z: 410 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 61: Preparación de (4-bromo-2-metansulfonilfenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metansulfonilbenzoico (2,79 g) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (1,91 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47, el compuesto del título (3,09 g) se obtuvo. MS (ESI) m/z: 452 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 62: Preparación de 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina

10 El terc-butyl éster del ácido 4-(3,5-Diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (7,4 g), que es el intermediario como se describe en el Ejemplo de Preparación 50, se disolvió en cloroformo (54 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (21,5 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A la mezcla de reacción se agregó cloroformo y carbonato ácido de sodio acuoso saturado, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Se evaporó el solvente para dar el compuesto del título (4,6 g).

Ejemplo de Preparación 63: Preparación de (4-bromo-2-nitrofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 4-bromo-2-nitrobenzoico (2,3 g) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (1,91 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47, el compuesto del título (3,54 g) se obtuvo. MS (ESI) m/z: 419 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 64: Preparación de hidrocloreuro de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina

20 A una mezcla de terc-butyl éster del ácido 4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (25 g), ácido metilborónico (8,4 g), complejo de dicloruro diclorometano [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (1:1)(2,9 g) y fluoruro de potasio (16 g) se agregó tetrahidrofurano (140 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar terc-butyl éster del ácido 4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (16 g). Se disolvió terc-butyl éster del ácido 4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (16 g) en cloroformo (100 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (50 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Acetato de etilo (200 mL) se agregó, y la mezcla se filtró para dar el compuesto del título (10 g).

Ejemplo de Preparación 65: Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

30 Se disolvió 1-(3,5-Dimetilpiridin-2-il)piperazina (2,42 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47 en tetrahidrofurano (32 mL), se agregaron cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo (3,0 g) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (15 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con aplicación de frío, solución acuosa 4N de hidróxido de sodio y acetato de etilo se agregaron y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa 4N de hidróxido de sodio y salmuera saturada, luego se lavó con salmuera saturada, se agregó sulfato de sodio y se secó. Se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano) para dar el compuesto del título (4,39 g). MS (ESI) m/z: 392 (M+H)⁺.

35 Ejemplo de Preparación 66: Preparación de (4-bromo-3-fluorofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

40 Se disolvió 1-(3,5-Dimetilpiridin-2-il)piperazina (2,87 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47 en N,N-dimetilformamida (38 mL), se agregaron ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (3,29 g), 1-hidroxibenzotriazol 1 hidrato (2,43 g) e hidrocloreuro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,45 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 hr. La mezcla de reacción se vertió en agua con aplicación de frío, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano). Luego, se agregaron acetato de etilo y hexano y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se recolectó el sólido por filtración y se secó bajo presión reducida para dar el compuesto del título (3,97 g). MS (ESI) m/z: 392 (M+H)⁺.

45 Ejemplo de Preparación 67: Preparación de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

A una mezcla de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (3,8 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47, ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (4,3 g) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM) (8,8 g) se agregaron cloroformo (30 mL) y metanol (30 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Después de la evaporación del solvente, se agregó acetato de etilo, y los materiales insolubles se

eliminaron por filtración. El solvente en el filtrado se evaporó, y se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7 g).

Ejemplo de Preparación 68: Preparación de (4-bromo-3-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 67 y con el uso de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (4,3 g) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (3,8 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47, se obtuvo el compuesto del título (7 g).

Ejemplo de Preparación 69: Preparación de (4-bromo-2-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

- 10 A una mezcla de hidrocloreto de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (956 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 64, ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (1 g) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM) (1,7 g) se agregaron cloroformo (6 mL), metanol (6 mL) y N-metilmorfolina (465 µL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,7 g).

Ejemplo de Preparación 70: Preparación de (4-bromo-3-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

- 15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 69 y con el uso de ácido 4-bromo-3-clorobenzoico (989 mg) e hidrocloreto de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (956 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 64, el compuesto del título (1,7 g) se obtuvo.

Ejemplo de Preparación 71: Preparación de (5-cloro-4-yodo-2-metoxifenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

- 20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 67 y con el uso de ácido 5-cloro-4-yodo-2-metoxibenzoico (1 g) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (612 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47, se obtuvo el compuesto del título (1,5 g).

Ejemplo de Preparación 72: Preparación de (4-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

- 25 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 8 y con el uso de cloruro de 4-bromo-2-cloro-5-fluorobenzoico (1 g) e hidrocloreto de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (843 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 64, el compuesto del título (1,5 g) se obtuvo.

Ejemplo de Preparación 73: Preparación de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

- 30 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 67 y con el uso de ácido 6-bromonicotínico (808 mg) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (765 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47, se obtuvo el compuesto del título (1,5 g).

Ejemplo de Preparación 74: Preparación de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

- 35 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metansulfonilbenzoico (279 mg) y 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazina (232 mg), se obtuvo el compuesto del título (0,5 g).

Ejemplo de Preparación 75: Preparación de (R)-4-(2-oxo-4-feniloxazolidin-3-il)benzoato de etilo

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 12 y con el uso de 4-yodobenzoato de etilo (1,7 mL) y (R)-(-)-4-feniloxazolidin-2-ona (2 g), se obtuvo el compuesto del título (4 g).

- 40 Ejemplo de Preparación 76: Preparación de hidrocloreto de 1-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 49 y con el uso de terc-butil éster del ácido 4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (7,3 g), que es el intermediario como se describe en el Ejemplo de Preparación 51, y ácido ciclopropilborónico (4,2 g), se obtuvo el compuesto del título (5,8 g).

Ejemplo de Preparación 77: Preparación de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 8 y con el uso de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (3,8 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47 y cloruro de 4-yodobenzoilo (5,3 g), se obtuvo el compuesto del título (8 g).

5 Ejemplo de Preparación 78: Preparación de ácido (R)-4-(4-etil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 18 y con el uso de 4-yodobenzoato de etilo (1,4 mL) y (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (979 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (2,6 g).

Ejemplo de Preparación 79: Preparación de ácido (R)-4-(4-propil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico

10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 18 y con el uso de 4-yodobenzoato de etilo (3,2 mL) y (R)-4-propiloxazolidin-2-ona (2,5 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 29, se obtuvo el compuesto del título (5,7 g).

Ejemplo de Preparación 80: Preparación de ácido (S)-4-(4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico

15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 18 y con el uso de 4-yodobenzoato de etilo (2,9 mL) y (S)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (2,5 g), se obtuvo el compuesto del título (4,5 g).

Ejemplo de Preparación 81: Preparación de (R)-3-fluoro-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 12 y con el uso de 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (1,2 g) y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (607 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (1,2 g).

20 Ejemplo de Preparación 82: Preparación de (R)-3-metil-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 12 y con el uso de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (1,1 g) y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (607 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (1,2 g).

25 Ejemplo de Preparación 83: Preparación de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 27 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metansulfonilbenzoico (3,5 g) e hidrocloreuro de 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (3 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 52, se obtuvo el compuesto del título (3 g).

30 Ejemplo de Preparación 84: Preparación de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 27 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metansulfonilbenzoico (558 mg) e hidrocloreuro de 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina (508 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 48, se obtuvo el compuesto del título (0,9 g).

35 Ejemplo de Preparación 85: Preparación de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 27 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metansulfonilbenzoico (558 mg) e hidrocloreuro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (508 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 49, se obtuvo el compuesto del título (0,9 g).

40 Ejemplo de Preparación 86: Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 8 y con el uso de cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo (2,5 g) e hidrocloreuro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (2,7 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 49, se obtuvo el compuesto del título (4,2 g).

Ejemplo de Preparación 87: Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 8 y con el uso de cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo (2,5 g) y hidrocloreuro de 1-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (3,2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 76, se obtuvo el compuesto del título (4,2 g).

Ejemplo de Preparación 88: Preparación de hidrocloreuro de 1-(2,4-dimetilfenil)-[1,4]diazepano

10 A 1-bromo-2,4-dimetilbenceno (1,85 g) se agregaron 1-BOC-[1,4]diazepano (2 g), acetato de paladio (II) (0,115 g), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (0,31 g), terc-butóxido de sodio (1,34 g) y tolueno (35 mL), y la mezcla se refluxó durante 9 hr. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar terc-butil éster del ácido 4-(2,4-dimetilfenil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (2,16 g). A terc-butil éster del ácido 4-(2,4-dimetilfenil)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (2,16 g) se agregaron cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (6,9 mL) y cloroformo (17 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se evaporó el solvente para dar el compuesto del título (1,74 g).

15 Ejemplo de Preparación 89: Preparación de (4-bromo-2-metansulfonilfenil) [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 38 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metansulfonilbenzoico (2,29 g) y 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 62, se obtuvo el compuesto del título (3,02 g). MS (ESI) m/z: 504 (M+H)⁺.

20 Ejemplo de Preparación 90: Preparación de terc-butil éster del ácido 4-(4-bromo-3-fluorobenzoil)piperazin-1-carboxílico

25 Se disolvió ácido 4-Bromo-3-fluorobenzoico (4,38 g) en tetrahidrofurano (50 mL), se agregaron hidrocloreuro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (4,6 g), 1 hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (3,24 g) y terc-butil éster del ácido piperazin-1-carboxílico (4,47 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con aplicación de frío, se agregaron solución acuosa 4N de hidróxido de sodio y acetato de etilo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa 4N de hidróxido de sodio y salmuera saturada, luego se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano) para dar el compuesto del título (7,01 g). MS (ESI) m/z: 287 (M+H-100)⁺ (detectado como compuesto disociado con Boc).

30 Ejemplo de Preparación 91: Preparación de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-benzoiloximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-fluoro-benzoil]piperazin-1-carboxílico

35 A una mezcla de terc-butil éster del ácido 4-(4-bromo-3-fluorobenzoil)piperazin-1-carboxílico (3,49 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 90, éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (1,99 g), carbonato de potasio (2,49 g) y yoduro de cobre (I) (343 mg) se agregaron tolueno (18 mL) y N,N'-dimetiletilendiamina (387 µL), y la mezcla se refluxó durante 3 hr. Dado que se dejaron los materiales de partida, se agregaron yoduro de cobre (I) (343 mg) y N,N'-dimetiletilendiamina (387 µL) y la mezcla se refluxó en forma adicional durante 4 hr. La mezcla de reacción se enfrió, se agregaron acetato de etilo y solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con una mezcla 1 : 1 de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua con amoníaco, y la mezcla se lavó una vez con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (1,48 g). MS (ESI) m/z: 528 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 92: Preparación de terc-butil éster del ácido (R)-4-[3-fluoro-4-(4-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico

45 Se disolvió terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-Benzoiloximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-3-fluorobenzoil]piperazin-1-carboxílico (1,45 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 91 en dimetoxietano, se agregó solución acuosa 4N de hidróxido de sodio y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Con aplicación de frío con hielo, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido hidrocloreuro 1N, se agregaron acetato de etilo y cloruro de sodio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (859 mg). MS (ESI) m/z: 324 (M+H-100)⁺ (detectado como compuesto disociado con Boc).

50

Ejemplo de Preparación 93: Preparación de terc-butil éster del ácido (R)-4-[3-fluoro-4-(4-metoximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico

Se disolvió terc-butil éster del ácido (R)-4-[3-fluoro-4-(4-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico (494 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 92 en N,N-dimetilformamida (3,7 mL), se agregó hidruro de sodio (51 mg, 60% en aceite) con aplicación de frío con hielo y se agitó la mezcla. Luego, con aplicación de frío con hielo, yoduro de metilo (182 mg) se agregó y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agregó a salmuera saturada con aplicación de frío con hielo y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (290 mg). MS (ESI) m/z: 338 (M+H)⁺ (detectado como compuesto disociado con Boc).

Ejemplo de Preparación 94: Preparación de (R)-3-[2-fluoro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil]-4-metoximetiloxazolidin-2-ona

Se disolvió terc-butil éster del ácido (R)-4-[3-Fluoro-4-(4-metoximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico (506 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 93 en acetato de etilo (5 mL), cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (5 mL) se agregó y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Con aplicación de frío con hielo, la mezcla de reacción se neutralizó con acetato de etilo y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y se extrajo una vez con acetato de etilo y la fase acuosa se extrajo con el doble de cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto del título (390 mg). MS (ESI) m/z: 338 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 95: Preparación de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 65 y con el uso de 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (5,52 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 62, cloruro de 4-yodobenzoilo (6,35 g), el compuesto del título (9,76 g) se obtuvo. MS (ESI) m/z: 474 (M+H)⁺.

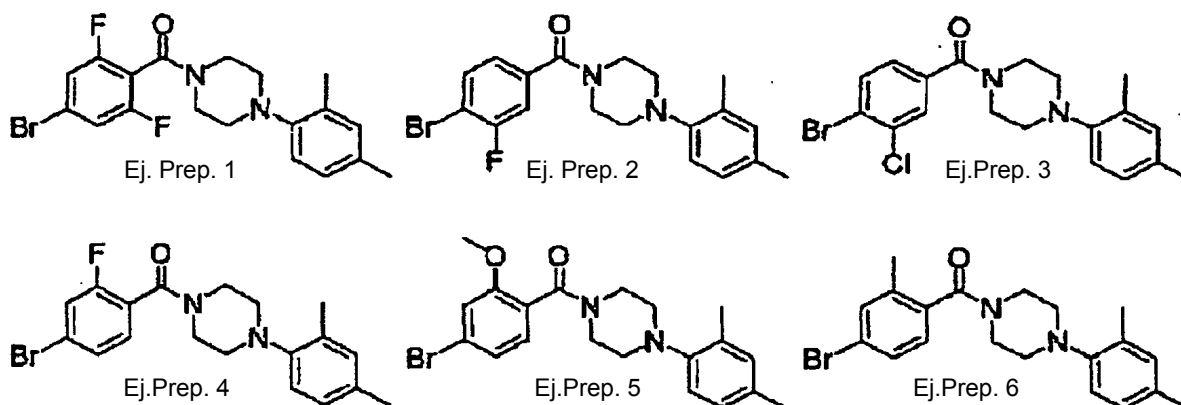
Ejemplo de Preparación 96: Preparación de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina

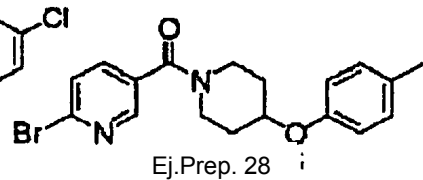
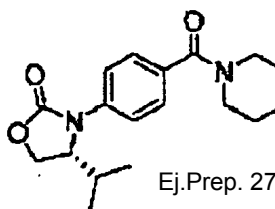
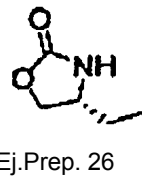
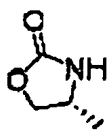
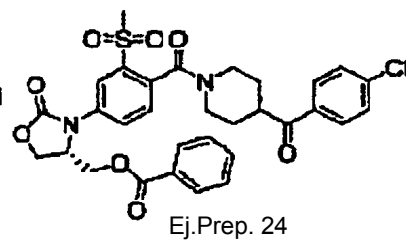
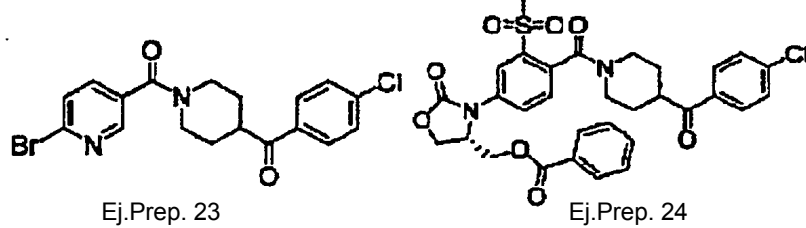
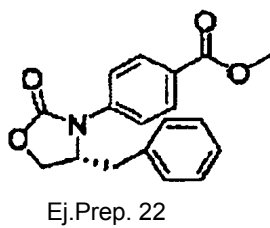
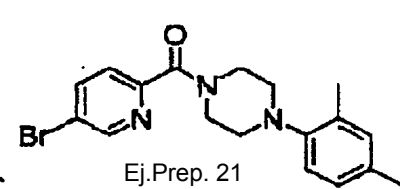
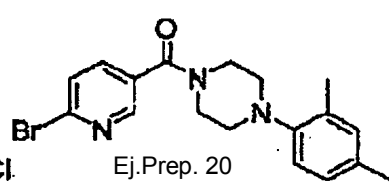
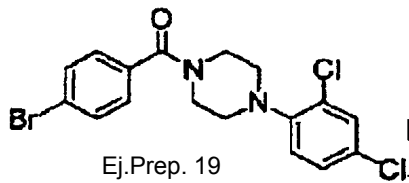
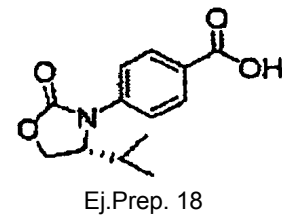
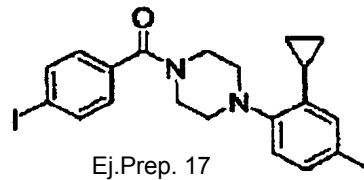
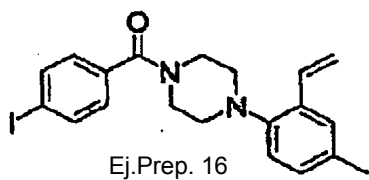
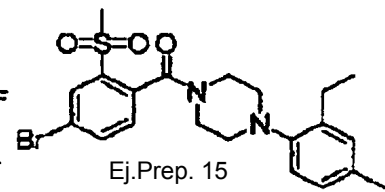
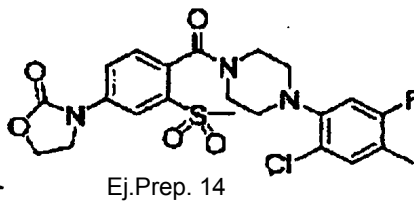
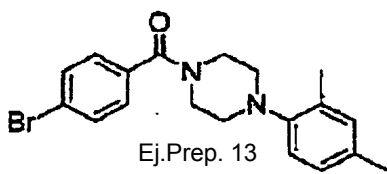
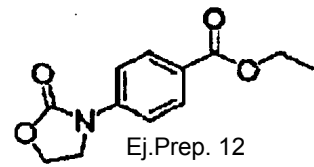
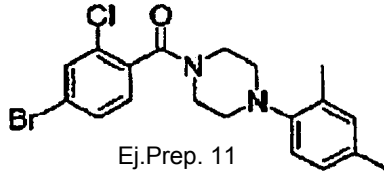
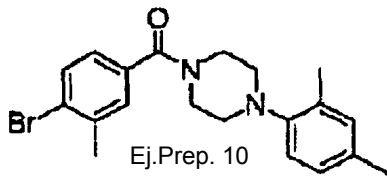
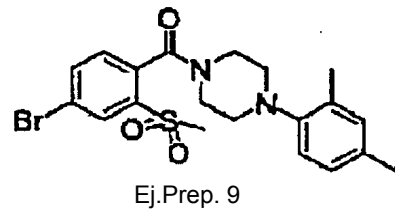
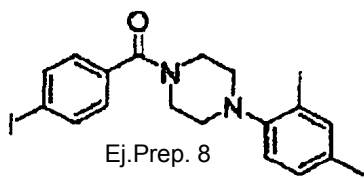
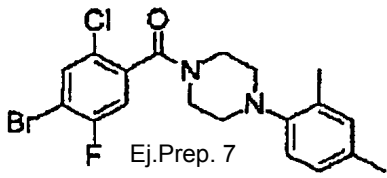
A hidrocloreto de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina como se describe en el Ejemplo de Preparación 49 se agregó acetato de etilo (50 mL), solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (10 mL) se agregó con aplicación de frío y se agitó la mezcla. A la mezcla de reacción se agregaron cloruro de sodio y agua con aplicación de frío, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto del título (1,43 g). MS (ESI) m/z: 218 (M+H)⁺.

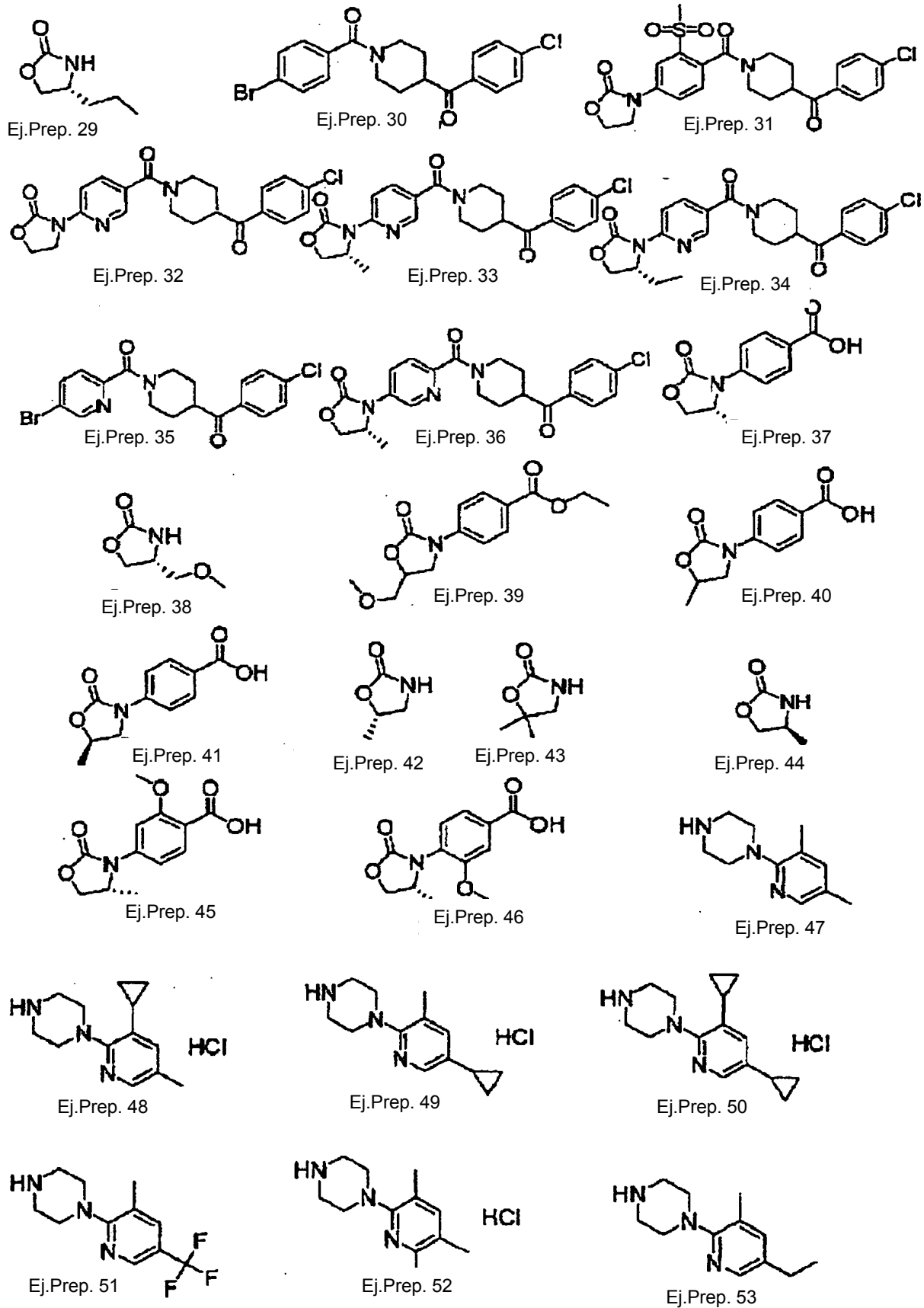
Ejemplo de Preparación 97: Preparación de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona

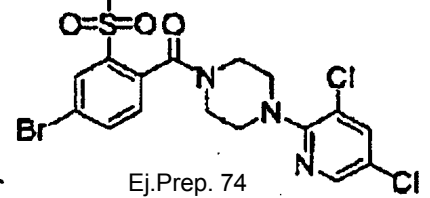
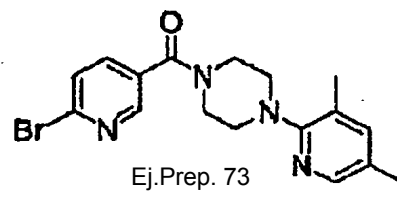
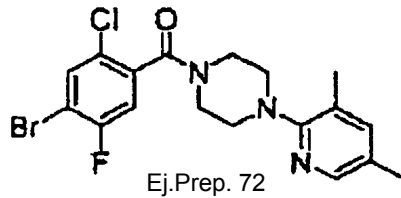
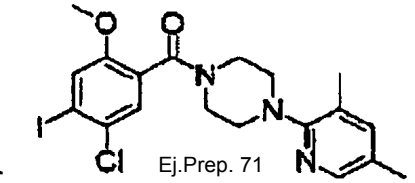
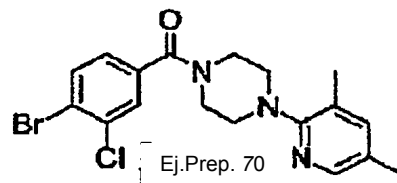
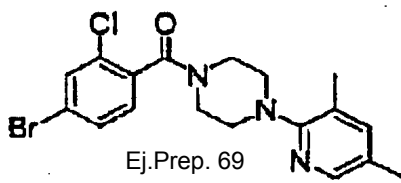
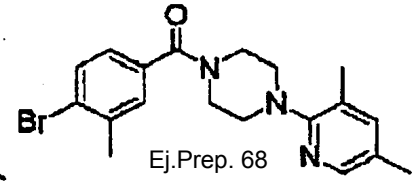
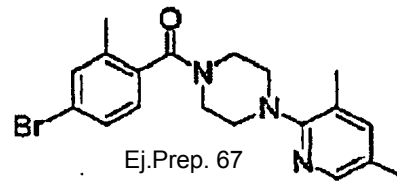
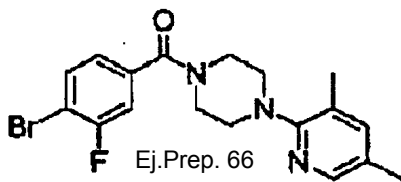
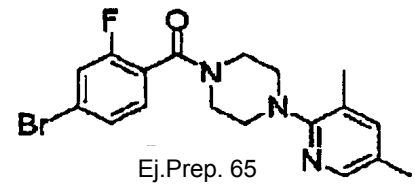
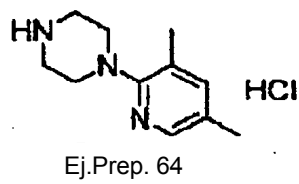
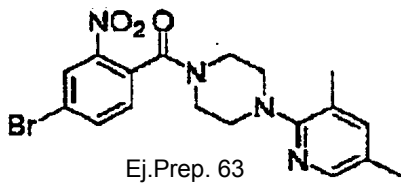
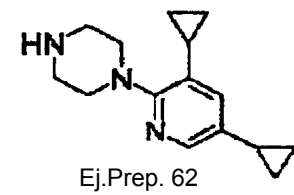
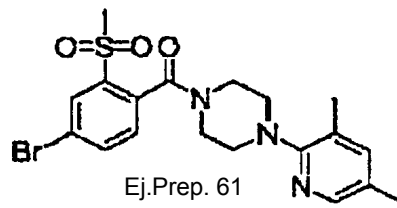
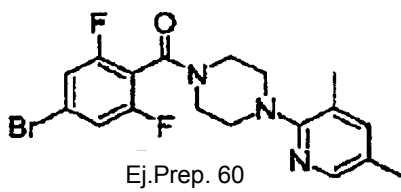
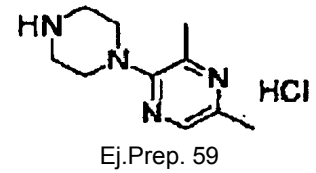
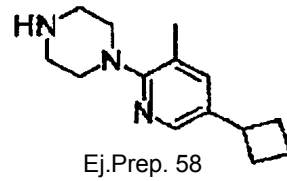
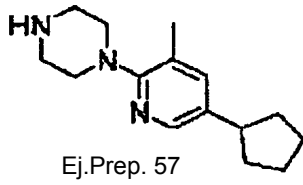
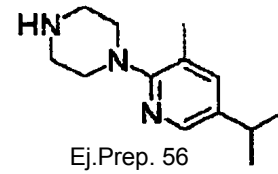
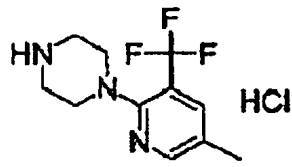
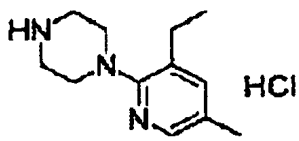
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 65 y con el uso de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,42 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 96, cloruro de 4-yodobenzoilo (1,83 g), el compuesto del título (2,63 g) se obtuvo. MS (ESI) m/z: 448 (M+H)⁺.

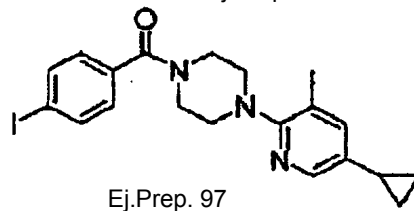
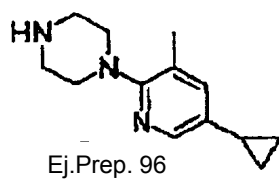
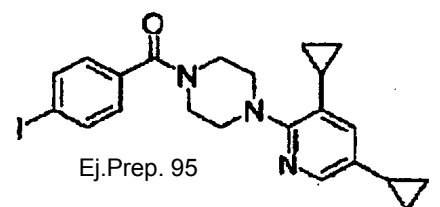
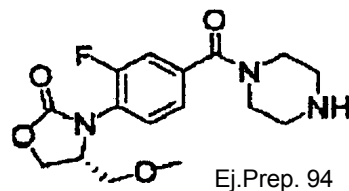
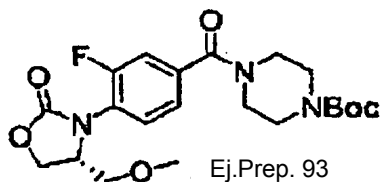
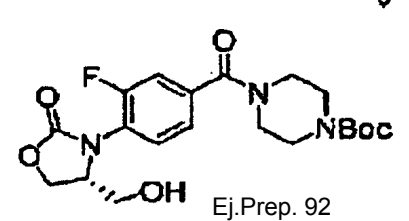
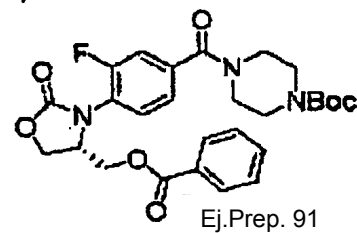
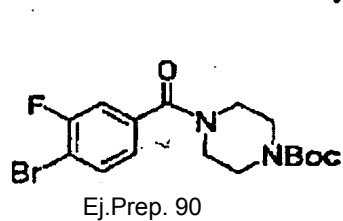
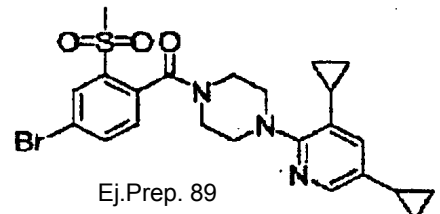
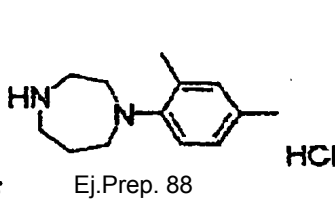
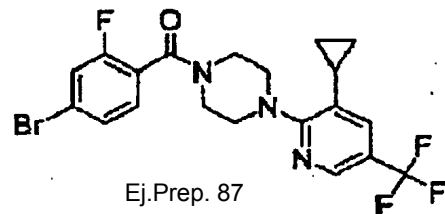
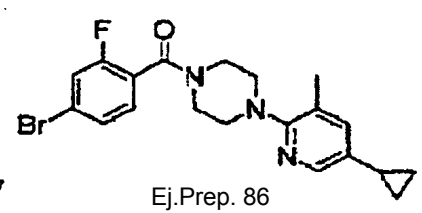
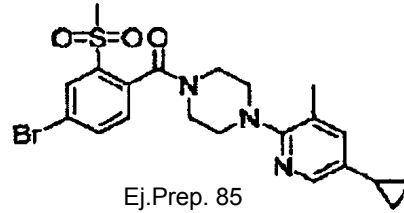
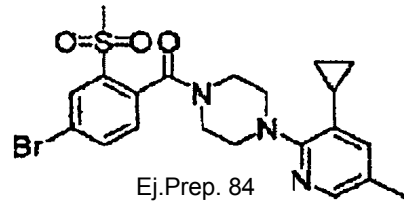
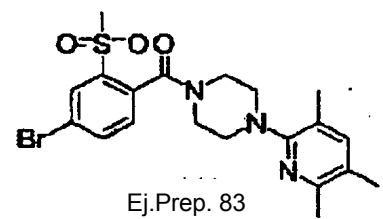
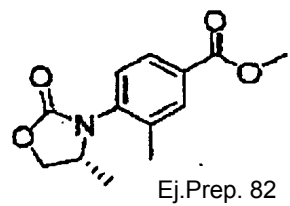
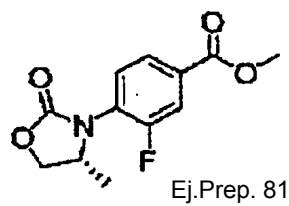
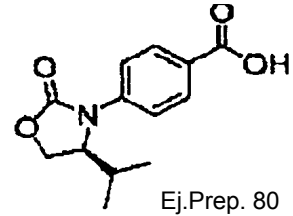
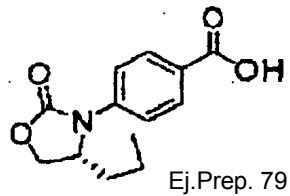
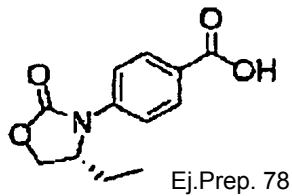
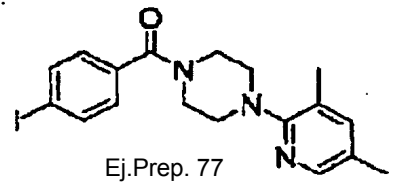
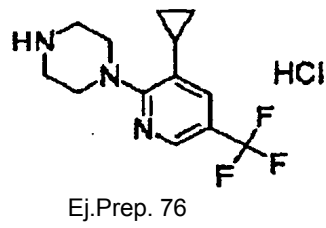
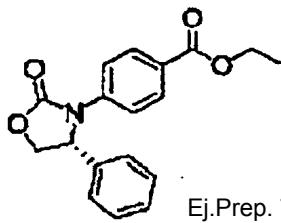
Los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Preparación 1 - 97 son como se describe a continuación.



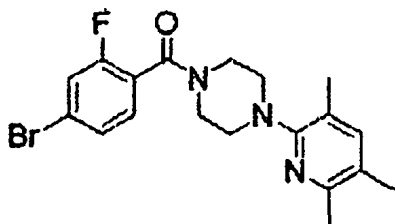






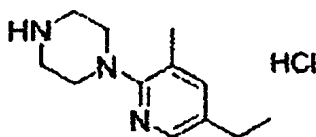


Ejemplo de Preparación 98: Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



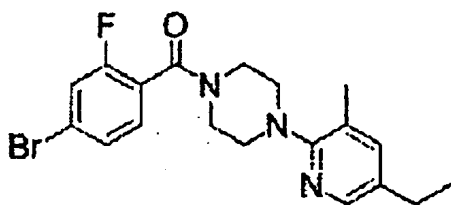
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 8 y con el uso de cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzilo (5 g) e hidrocloreto de 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (5 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 52, se obtuvo el compuesto del título (5 g).

Ejemplo de Preparación 99: Preparación de hidrocloreto de 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina



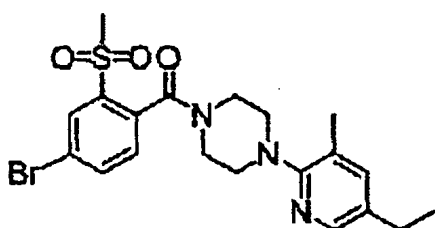
10 A una mezcla de terc-butil éster del ácido 4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (11 g), dicloruro de bis(triciclohexilfosfin)paladio (II) (1 g), fosfato de tripotasio (13 g) y éster pinacólico del ácido vinilborónico (10 g) se agregaron tolueno (90 mL) y agua (4,5 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar terc-butil éster del ácido 4-(3-metil-5-vinilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (9 g). Se disolvió terc-butil éster del ácido 4-(3-metil-5-vinilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (9 g) en etanol (90 mL), se agregó complejo al 5% de carbono en paladio-etilendiamina (2 g), y se agitó la mezcla bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Después de la filtración con celite, el solvente en el filtrado se evaporó para dar terc-butil éster del ácido 4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (9 g). terc-butil éster del ácido 4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (9 g) se disolvió en cloroformo (20 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (20 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó acetato de etilo (100 mL), y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (5 g).

Ejemplo de Preparación 100: Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



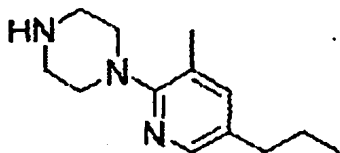
25 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 8 y con el uso de cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzilo (2,4 g) y hidrocloreto de 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (2,4 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 99, se obtuvo el compuesto del título (4 g).

Ejemplo de Preparación 101: Preparación de (4-bromo-2-metansulfonilfenil) [4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de 4-bromo-2-(metansulfonil)benzoico ácido (2,8 g) y hidrocloreuro de 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (2,4 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 99, se obtuvo el compuesto del título (4,6 g).

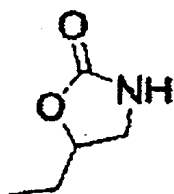
Ejemplo de Preparación 102: Preparación de 1-(3-metil-5-propilpiridin-2-il)piperazina



5

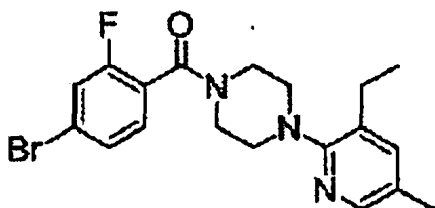
A una mezcla de terc-butil éster del ácido 4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (6,7 g), dicloruro de bis(triciclohexilfosfin)paladio (II) (148 mg), fosfato de tripotasio (13 g) y ácido cis-1-propen-1-borónico (2,6 g) se agregaron tolueno (60 mL) y agua (3 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar 4-[3-metil-5-propenilpiridin-2-il]piperazin-1-carboxílico terc-butil éster del ácido (6 g). Se disolvió terc-butil éster del ácido 4-[3-Metil-5-propenilpiridin-2-il]piperazin-1-carboxílico (6 g) en etanol (40 mL), complejo al 5% de carbono en paladio-etilendiamina (1,2 g) se agregó, y se agitó la mezcla bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Después de la filtración con celite, el solvente en el filtrado se evaporó para dar terc-butil éster del ácido 4-[3-metil-5-propilpiridin-2-il]piperazin-1-carboxílico (6 g). Se disolvió terc-butil éster del ácido 4-[3-metil-5-propilpiridin-2-il]piperazin-1-carboxílico (6 g) en cloroformo (10 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (10 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (40 mL), y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente para dar el compuesto del título (2,9 g).

20 Ejemplo de Preparación 103: Preparación de 5-etiloxazolidin-2-ona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 25 y con el uso de 1-amino-2-butanol (5 mL), se obtuvo el compuesto del título (4 g).

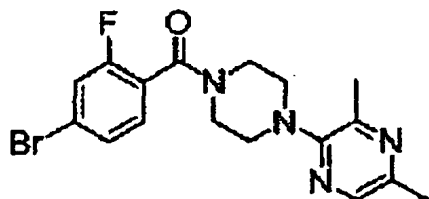
25 Ejemplo de Preparación 104: Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3-etil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 8 y con el uso de cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzilo (1,1 g) e hidrocloreuro de 1-(3-etil-5-metilpiridin-2-il)piperazina (1 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 54, se obtuvo el compuesto del título (1,1 g).

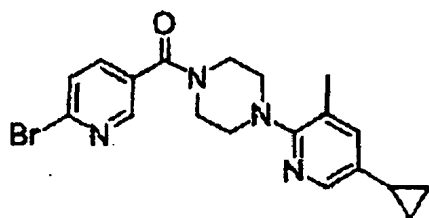
30

Ejemplo de Preparación 105: Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpirazin-2-il)piperazin-1-il]metanona



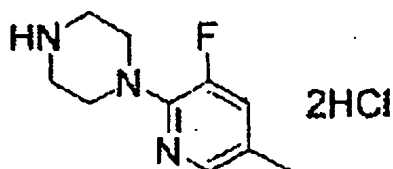
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 8 y con el uso de cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzilo (1,1 g) e hidrocloreuro de 1-(3,5-dimetilpirazin-2-il)piperazina (915 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 59, se obtuvo el compuesto del título (1,1 g).

Ejemplo de Preparación 106: Preparación de (6-bromopiridin-3-il) [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



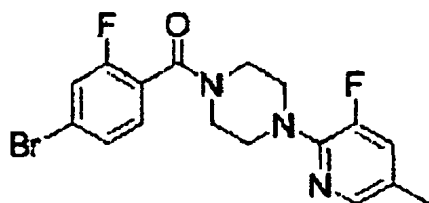
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 27 y con el uso de ácido 6-bromonicotínico (2 g) e hidrocloreuro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (2,5 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 49, se obtuvo el compuesto del título (3,4 g).

Ejemplo de Preparación 107: Preparación de 2-hidrocloreuro de 1-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)piperazina



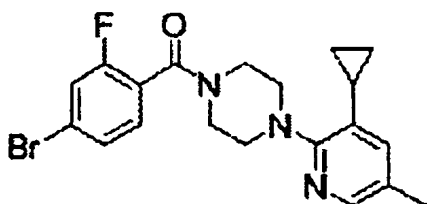
15 Una mezcla de 2-cloro-3-fluoro-5-metilpiridina (5 g), 1-Boc-piperazina (6,5 g), acetato de paladio (382 mg), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenilo (1,6 g), terc-butóxido de sodio (4,6 g) y tolueno se refluxó durante 5 hr. Luego de enfriar, se agregó agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo). El compuesto obtenido se disolvió en cloroformo (20 mL), cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (20 mL) se agregó, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó acetato de etilo, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (4,7 g).

Ejemplo de Preparación 108: Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil) [4-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



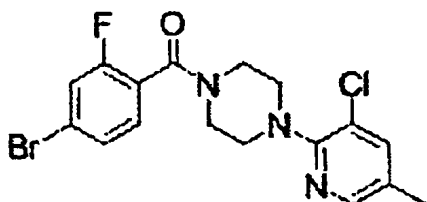
25 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 8 y con el uso de cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzilo (2,7 g) y (2,6 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 107, se obtuvo el compuesto del título (3,5 g).

Ejemplo de Preparación 109: Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil) [4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



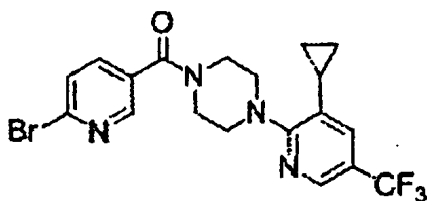
- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 8 y con el uso de cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzilo (2,6 g) e hidrocloreto de 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina (2,8 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 48, se obtuvo el compuesto del título (2,5 g).

Ejemplo de Preparación 110: Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil) [4-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



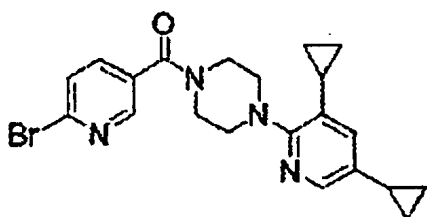
- 10 Se disolvió terc-butil éster del ácido 4-(3-Cloro-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (1,4 g), que es el intermediario como se describe en el Ejemplo de Preparación 48, en cloroformo (2,5 mL), se agregó ácido trifluoroacético (2 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se alcalinizó con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 8 y con el uso del residuo obtenido y cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzilo (1,1 g), se obtuvo el compuesto del título (1,9 g).
- 15

Ejemplo de Preparación 111: Preparación de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



- 20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 27 y con el uso de ácido 6-bromonicotínico (667 mg) y hidrocloreto de 1-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (1,2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 76, el compuesto del título (1,6 g) se obtuvo.

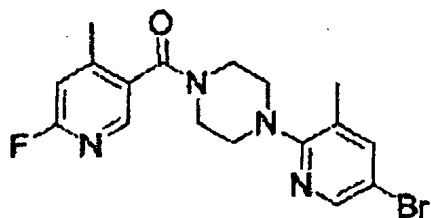
Ejemplo de Preparación 112: Preparación de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



25

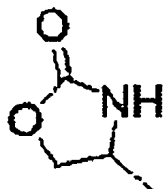
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de ácido 6-bromonicotínico (2 g) e hidrocloreto de 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (3,2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 50, se obtuvo el compuesto del título (4,1 g).

5 Ejemplo de Preparación 113: Preparación de [4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona



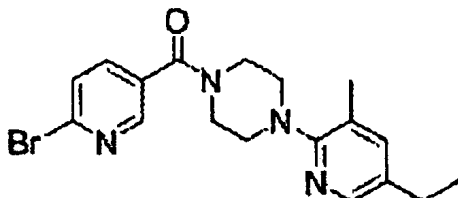
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 69 y con el uso de ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (931 mg) y 1-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,5 g), el compuesto del título (1 g) se obtuvo.

10 Ejemplo de Preparación 114: Preparación de 4-metiloxazolidin-2-ona



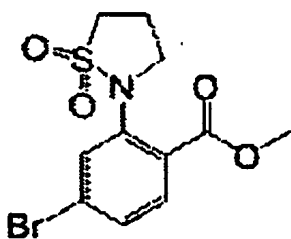
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 25 y con el uso de 2-amino-1-propanol (5 mL), se obtuvo el compuesto del título (6,7 g).

Ejemplo de Preparación 115: Preparación de (6-bromopiridin-3-il) [4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 1 y con el uso de ácido 6-bromonicotínico (2 g) y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (3,1 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 53, se obtuvo el compuesto del título (5 g).

Ejemplo de Preparación 116: Preparación de metil 4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)benzoato

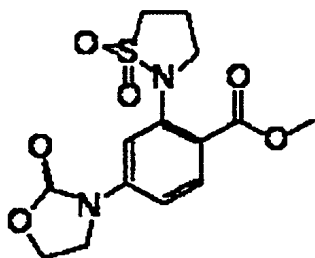


20 A una mezcla de metil 2-amino-4-bromobenzoato (5 g), trietilamina (5,73 mL), cloruro de metileno (39 mL) se agregó cloruro de 3-cloropropansulfonilo (3,44 mL) con aplicación de frío con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con ácido hidrocloreto diluido y salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Al residuo se agregaron 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU)(3,9 mL) y DMF (29 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se

25

agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con ácido hidrocórico diluido y salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Al residuo se agregó éter isopropílico, y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (5,045 g).

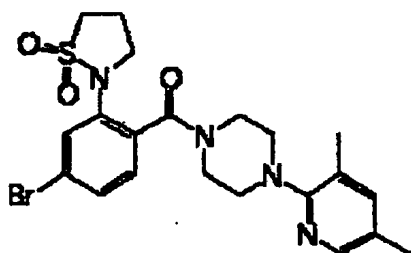
Ejemplo de Preparación 117: Preparación de 2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo



5

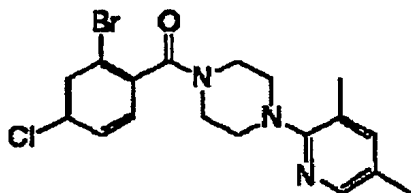
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 12 y con el uso de 4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)benzoato de metilo (2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 116 y oxazolidin-2-ona (515 mg), se obtuvo el compuesto del título (758 mg).

10 Ejemplo de Preparación 118: Preparación de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



15 Al 4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)benzoato de metilo (2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 116 se agregaron solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (9 mL) y metanol (18 mL), y se agitó la mezcla a 60 - 70°C. Se agregó ácido hidrocórico 1N (9 mL), se agregaron una solución de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (1,14 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47 en metanol (2 mL) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM) (1,65 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Después de la evaporación del solvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,4 g). MS (ESI) m/z: 493 (M+H)⁺.

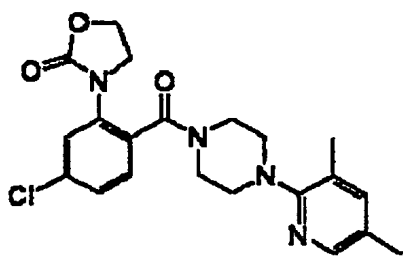
20 Ejemplo de Preparación 119: Preparación de (2-bromo-4-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de 2-bromo-4-clorobenzoico ácido (2,09 g) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (1,7 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47, se obtuvo el compuesto del título (3,58 g). MS (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

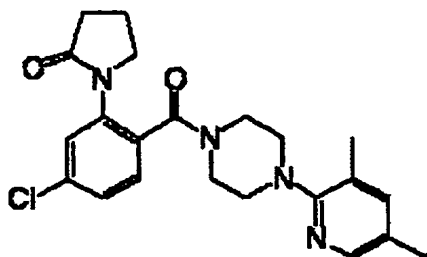
25

Ejemplo de Preparación 120: Preparación de 3-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



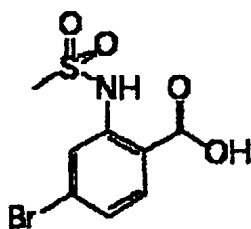
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 12 y con el uso de (2-bromo-4-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,79 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 119 y oxazolidin-2-ona (0,381 g), se obtuvo el compuesto del título (1,023 g). MS (ESI) m/z: 415 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 121: Preparación de 1-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}pirrolidin-2-ona



10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 12 y con el uso de (2-bromo-4-clorofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,57 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 119 y 2-pirrolidona (0,33 g), se obtuvo el compuesto del título (0,72 g). MS (ESI) m/z: 413 (M+H)⁺.

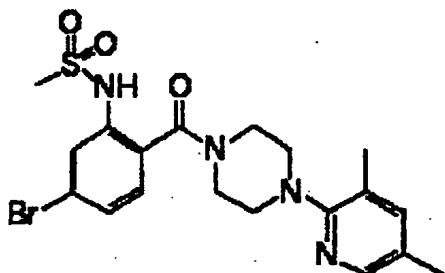
Ejemplo de Preparación 122: Preparación de ácido 4-bromo-2-metansulfonilaminobenzoico



15 Se disolvió 2-amino-4-bromobenzoato de metilo (1 g) en tetrahidrofurano (15 mL), se agregaron trietilamina (4,2 mL) y cloruro de metansulfonilo (0,74 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 hr. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. Después de la evaporación del solvente, al residuo se agregaron metanol (20 mL) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (13 mL), y se agitó la mezcla a 50 - 60°C. La mezcla se acidificó con ácido hidrocórico 1N, y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (0,964 g).

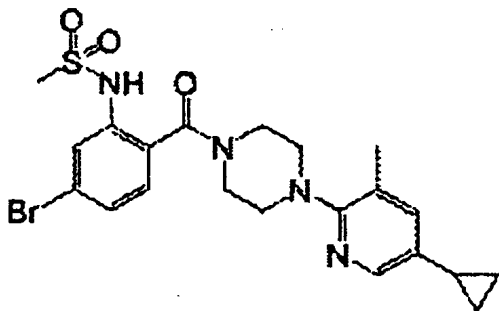
20

Ejemplo de Preparación 123: Preparación de N-{5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}metansulfonamida



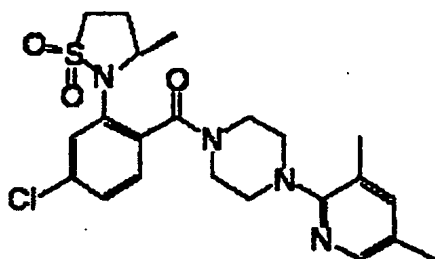
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metansulfonilaminobenzoico (0,964 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 122 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (0,629 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47, se obtuvo el compuesto del título (0,321 g). MS (ESI) m/z: 467 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 124: Preparación de N-{5-bromo-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}metansulfonamida



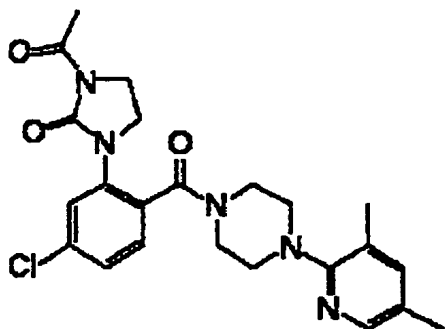
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metansulfonilaminobenzoico (1 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 122 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (0,739 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 96, se obtuvo el compuesto del título (1,34 g). MS (ESI) m/z: 493 (M+H)⁺.

15 Ejemplo de Preparación 125: Preparación de (R)-[4-cloro-2-(3-metil-1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



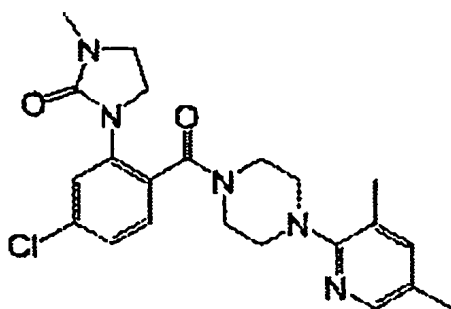
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 12 y con el uso de (2-bromo-4-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (408,7 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 119 y 3-metilisotiazolidin-1,1-dióxido (135 mg), se obtuvo el compuesto del título (95,1 mg). MS (ESI) m/z: 463 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 126: Preparación de 1-acetil-3-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona



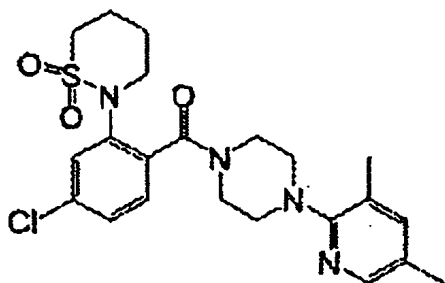
- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 12 y con el uso de (2-bromo-4-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (408,7 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 119 y 1-acetil-2-imidazolidinone (128 mg), se obtuvo el compuesto del título (221,5 mg). MS (ESI) m/z: 456 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 127: Preparación de 1-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona



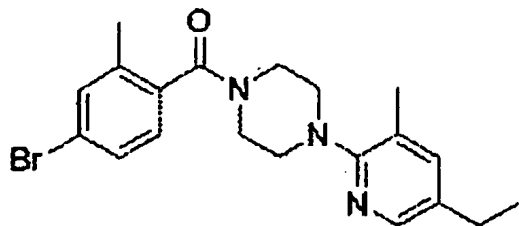
- 10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 12 y con el uso de (2-bromo-4-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (960 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 119 y 1-metil-2-imidazolidinone (235 mg), se obtuvo el compuesto del título (184 mg). MS (ESI) m/z: 428 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo de Preparación 128: Preparación de [4-cloro-2-(1,1-dioxo-1,2-tiazinan-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



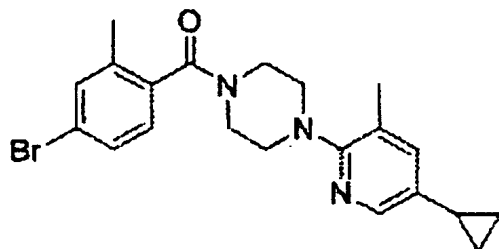
- 20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 12 y con el uso de (2-bromo-4-clorofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,19 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 119 y 1,4-butanésultam (0,394 g), se obtuvo el compuesto del título (0,389 g). MS (ESI) m/z: 463 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 129: Preparación de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



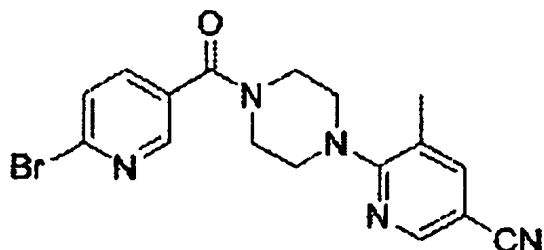
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (1,00 g) y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,05 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 53, se obtuvo el compuesto del título (1,06 g). MS (ESI) m/z: 402 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 130: Preparación de (4-bromo-2-metilfenil) [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



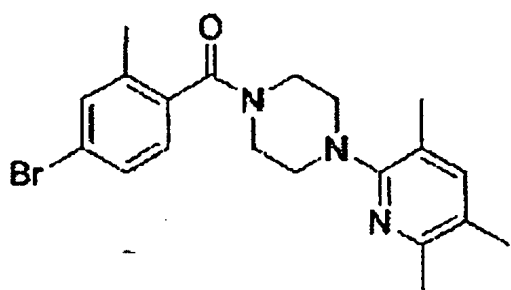
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (1,00 g) y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,52 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 96, se obtuvo el compuesto del título (1,04 g). MS (ESI) m/z: 414 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 131: Preparación de 6-[4-(6-bromopiridina-3-carbonil)piperazin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo



15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 6-bromonicotínico (500 mg) y 5-metil-6-piperazin-1-ilnicotinonitrilo (501 mg), se obtuvo el compuesto del título (709 mg). MS (ESI) m/z: 386 (M+H)⁺.

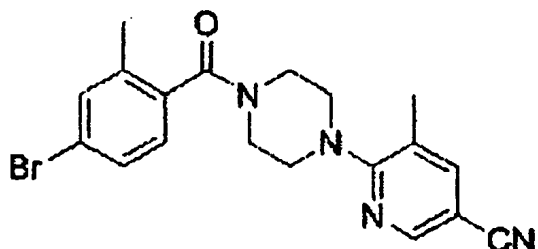
Ejemplo de Preparación 132: Preparación de (4-bromo-2-metilfenil) [4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



20

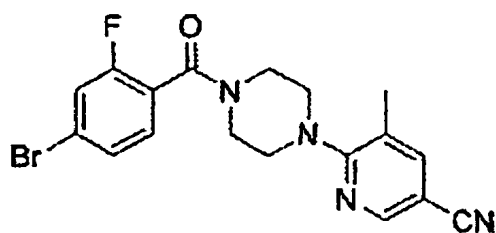
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (215 mg) y 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (205 mg) obtenida por neutralización de hidrocloreuro de 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina como se describe en el Ejemplo de Preparación 52 y convirtiendo el mismo en una forma libre, se obtuvo el compuesto del título (346 mg).

- 5 Ejemplo de Preparación 133: Preparación de 6-[4-(4-bromo-2-metilbenzoil)piperazin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo



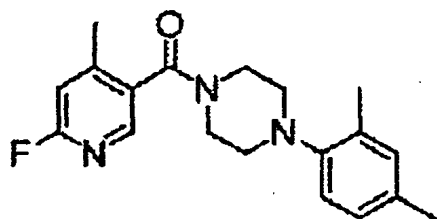
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (215 mg) y 5-metil-6-piperazin-1-ilnicotinonitrilo (202 mg), el compuesto del título (426 mg) se obtuvo.

- 10 Ejemplo de Preparación 134: Preparación de 6-[4-(4-bromo-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (215 mg) y 5-metil-6-piperazin-1-ilnicotinonitrilo (202 mg), el se obtuvo compuesto del título (433 mg).

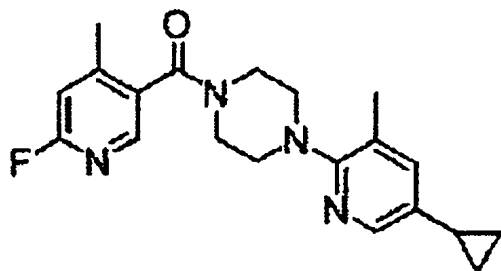
- 15 Ejemplo de Preparación 135: Preparación de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (500 mg) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (607 mg), se obtuvo el compuesto del título (870 mg).

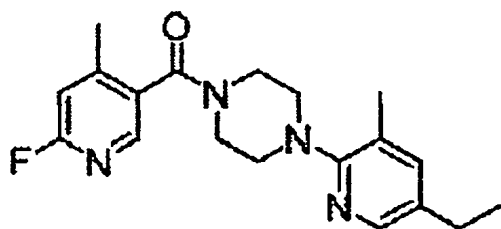
- 20 MS (ESI) m/z: 328 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 136: Preparación de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona



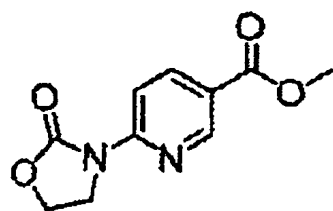
5 A una solución de [4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il] (6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (2,2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 113 en tetrahidrofurano (15 mL) se agregaron 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (229 mg), acetato de paladio (125 mg), fosfato de tripotasio (3,12 g) y ácido ciclopropilborónico (721 mg), y la mezcla se reflujó durante 7 hr. Luego de enfriar, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna para dar el compuesto del título (2,39 g). MS (ESI) m/z: 355 (M+H)⁺.

10 Ejemplo de Preparación 137: Preparación de [4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona



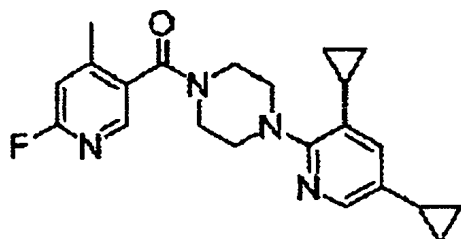
15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (500 mg) y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (649 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 53, se obtuvo el compuesto del título (640 mg). MS (ESI) m/z: 343 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 138: Preparación de éster metílico del ácido 6-(2-oxooxazolidin-3-il)nicotínico



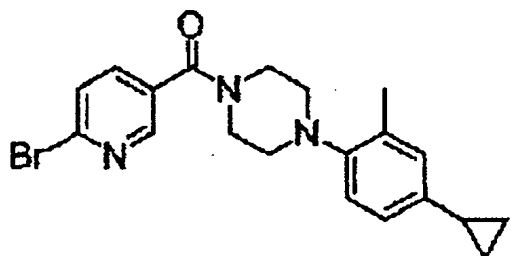
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 12 y con el uso de 6-bromonicotinato de metilo (1 g) y oxazolidin-2-ona (474 mg), se obtuvo el compuesto del título (810 mg). MS (ESI) m/z: 223 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 139: Preparación de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (600 mg) y 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (922 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 62, se obtuvo el compuesto del título (1,23 g). MS (ESI) m/z: 381 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 140: Preparación de (6-bromopiridin-3-il)[4-(4-ciclopropil-2-metilfenil)piperazin-1-il]metanona

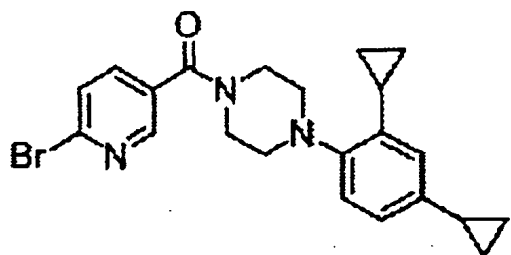


5

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 15 y con el uso de 4-bromo-2-metilaniлина (3 g), N,N-bis(2-cloroetil)-4-metilbencenosulfonamida (5,65 g) y ácido ciclopropilborónico (721 mg), 1 se obtuvo -(4-ciclopropil-2-metilfenil)piperazina (640 mg). A una solución (7 mL) de ácido 6-bromonicotínico (132 mg) en metanol se agregaron 1-(4-ciclopropil-2-metilfenil)piperazina (150 mg) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM) (217 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano) para dar el compuesto del título (260 mg). MS (ESI) m/z: 400 (M+H)⁺.

10

Ejemplo de Preparación 141: Preparación de (6-bromopiridin-3-il) [4-(2,4-diciclopropilfenil)piperazin-1-il]metanona



15

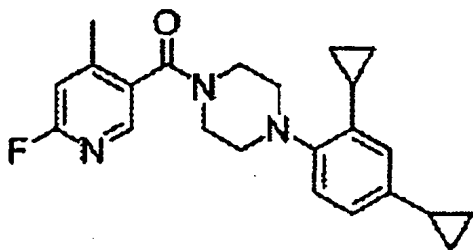
Una mezcla de 1-(2,4-diclorofenil)piperazina (3 g), dicarbonato de di-terc-butilo (3,23 g), trietilamina (5,5 mL) y metanol (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 hr. Se agregaron agua y acetato de etilo para separar, la fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar terc-butil éster del ácido 4-(2,4-diclorofenil)piperazin-1-carboxílico (3,3 g). A una solución de terc-butil éster del ácido 4-(2,4-diclorofenil)piperazin-1-carboxílico (3,3 g) en tetrahidrofurano (15 mL) se agregaron 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (809 mg), acetato de paladio (442 mg), fosfato de tripotasio (11 g) y ácido ciclopropilborónico (2,54 g), y la mezcla se reflujo durante 7 hr. Luego de enfriar, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar terc-butil éster del ácido 4-(2,4-diciclopropilfenil)piperazin-1-carboxílico (3,3 g). El terc-butil éster del ácido 4-(2,4-diciclopropilfenil)piperazin-1-carboxílico (3,3 g) se disolvió en diclorometano (20 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/dioxano (10 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 hr. Se agregó éter dietílico (100 mL), y se recolectó el precipitado por filtración. Al precipitado obtenido se agregaron acetato de etilo y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. Se evaporó el solvente para dar 1-(2,4-diciclopropilfenil)piperazina (1,6 g). A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 27 y con el uso de ácido 6-bromonicotínico (237 mg) y 1-(2,4-diciclopropilfenil)piperazina (300 mg), el compuesto del título (500 mg) se obtuvo. MS (ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.

20

25

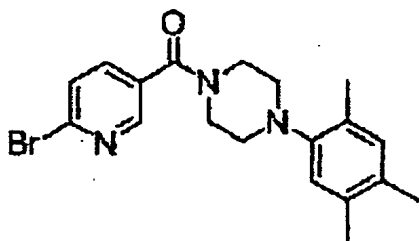
30

Ejemplo de Preparación 142: Preparación de [4-(2,4-diciclopropilfenil)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona



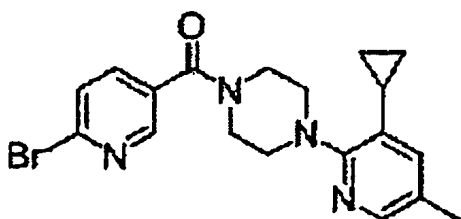
- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 27 y con el uso de ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (386 mg) y 1-(2,4-diciclopropilfenil)piperazina (650 mg), se obtuvo el compuesto del título (980 mg). MS (ESI) m/z: 380 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 143: Preparación de (6-bromopiridin-3-il)[4-(2,4,5-trimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



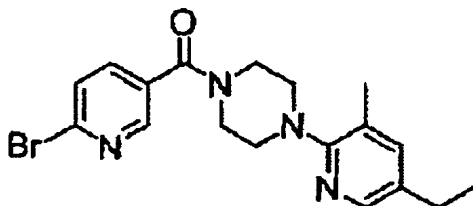
- 10 A una mezcla de 1-Boc-piperazina (1,39 g), 1-bromo-2,4,5-trimetilbenceno (1 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)(257 mg), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (481 mg) y terc-butóxido de sodio (669 mg) se agregó tolueno (10 mL), y la mezcla se refluxó durante 3 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano) para dar terc-butil éster del ácido 4-(2,4,5-trimetilfenil)piperazin-1-carboxílico (1,53 g). El terc-butil éster del ácido 4-(2,4,5-trimetilfenil)piperazin-1-carboxílico (1,53 g) se disolvió en diclorometano (10 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/dioxano (5 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 hr. Se agregó éter dietílico (100 mL), y se recolectó el precipitado por filtración. Al precipitado obtenido se agregaron acetato de etilo y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. Se evaporó el solvente para dar 1-(2,4,5-trimetilfenil)piperazina (920 mg). A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 27 y con el uso de ácido 6-bromonicotínico (412 mg) y 1-(2,4,5-trimetilfenil)piperazina (440 mg), se obtuvo el compuesto del título (800 mg). MS (ESI) m/z: 388 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 144: Preparación de (6-bromopiridin-3-il) [4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



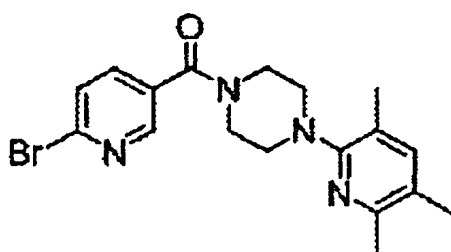
- 25 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 27 y con el uso de ácido 6-bromonicotínico (185 mg) y 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina (210 mg), se obtuvo el compuesto del título (170 mg). MS (ESI) m/z: 401 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 145: Preparación de (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



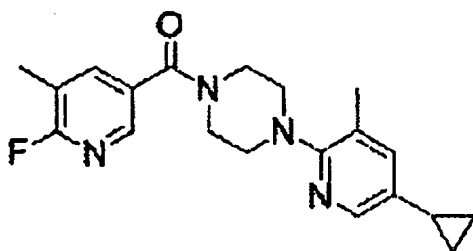
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 27 y con el uso de ácido 6-bromonicotínico (500 mg) y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (586 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 53, se obtuvo el compuesto del título (530 mg). MS (ESI) m/z: 389 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 146: Preparación de (6-bromopiridin-3-il) [4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



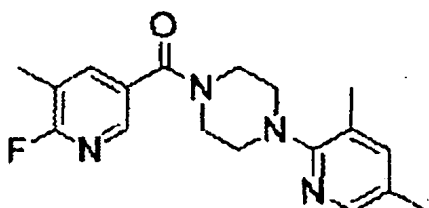
10 Al hidrocloreto de 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina como se describe en el Ejemplo de Preparación 52 se agregaron acetato de etilo y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. Se evaporó el solvente para dar 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (470 mg). A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 27 y con el uso de ácido 6-bromonicotínico (407 mg) y 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (470 mg), el compuesto del título (620 mg) se obtuvo.
MS (ESI) m/z: 389 (M+H)⁺.

15 Ejemplo de Preparación 147: Preparación de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)metanona



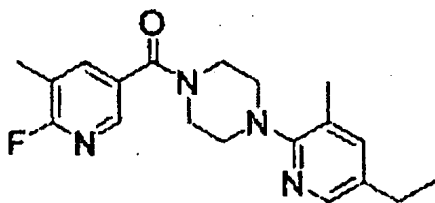
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 6-fluoro-5-metilnicotínico (1 g) y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,4 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 96, se obtuvo el compuesto del título (1,2 g). MS (ESI) m/z: 355 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 148: Preparación de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)metanona



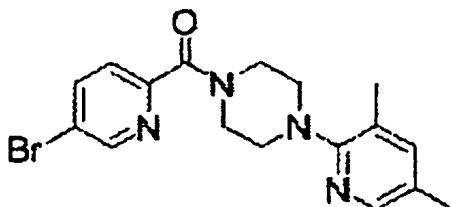
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 6-fluoro-5-metilnicotínico (500 mg) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (620 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47, se obtuvo el compuesto del título (1,1 g). MS (ESI) m/z: 329 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo de Preparación 149: Preparación de [4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)metanona



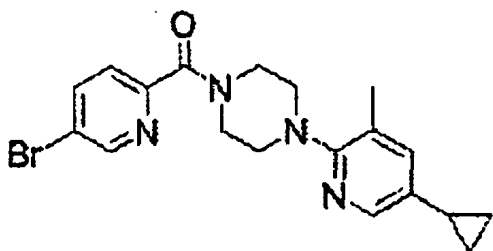
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 6-fluoro-5-metilnicotínico (500 mg) y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (661 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 53, se obtuvo el compuesto del título (440 mg). MS (ESI) m/z: 343 (M+H)⁺.

- 10 Ejemplo de Preparación 150: Preparación de (5-bromopiridin-2-il) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



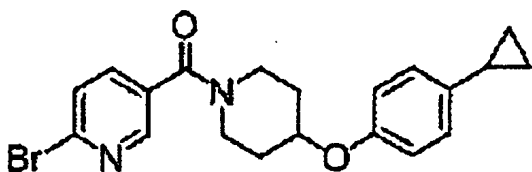
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 5-bromo-2-picolínico (5,0 g) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (4,7 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47, se obtuvo el compuesto del título (7,6 g). MS (ESI) m/z: 375 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo de Preparación 151: Preparación de (5-bromopiridin-2-il) [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



- 20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 5-bromo-2-picolínico (1,5 g) y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,8 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 96, se obtuvo el compuesto del título (1,4 g). MS (ESI) m/z: 401 (M+H)⁺.

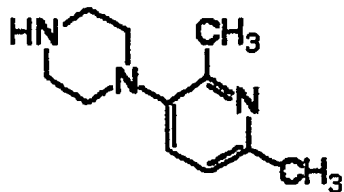
Ejemplo de Preparación 152: Preparación de (6-bromopiridin-3-il) [4-(4-ciclopropilfenoxi)piperidin-1-il]metanona



- 25 A una solución de 1-Boc-4-(4-bromofenoxi)piperidina (5 g) in tolueno (70 mL) se agregaron diclorobis(triciclohexilfosfin)paladio (II)(725 mg), fosfato de tripotasio (14,9 g) y ácido ciclopropilborónico (1,81 g), y la mezcla se refluxó durante 7 hr. Luego de enfriar, se agregó agua, los materiales insolubles se eliminaron por filtración, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. Se evaporó el solvente y se

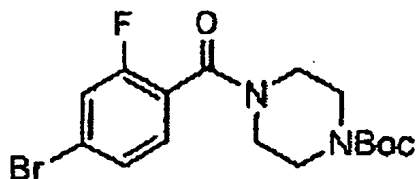
5 purificó el residuo por cromatografía en columna para dar terc-butil éster del ácido 4-(4-ciclopropilfenoxi)piperidin-1-carboxílico. El terc-butil éster del ácido 4-(4-ciclopropilfenoxi)piperidin-1-carboxílico se disolvió en acetato de etilo (3 mL), cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (7 mL) se agregó, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó agua, y la mezcla se lavó con acetato de etilo. A la solución acuosa se agregó solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente para dar 4-(4-ciclopropilfenoxi)piperidina (2,49 g). A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 6-bromonicotínico (1,2 g) y 4-(4-ciclopropilfenoxi)piperidina (1,4 g), se obtuvo el compuesto del título (2,4 g). MS (ESI) m/z: 401 (M+H)⁺.

10 Ejemplo de Preparación 153: Preparación de 1-(2,6-dimetilpiridin-3-il)piperazina



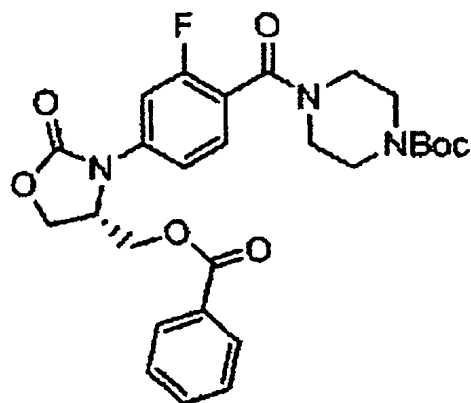
15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 88 y con el uso de 1-Boc-piperazina (2,0 g) y 3-bromo-2,6-dimetilpiridina (2,0 g), se obtuvo un compuesto. Al compuesto se agregaron agua y carbonato de potasio, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se evaporó el solvente para dar el compuesto del título (2,01 g).

Ejemplo de Preparación 154: Preparación de terc-butil éster del ácido 4-(4-bromo-2-fluorobenzoil)piperazin-1-carboxílico



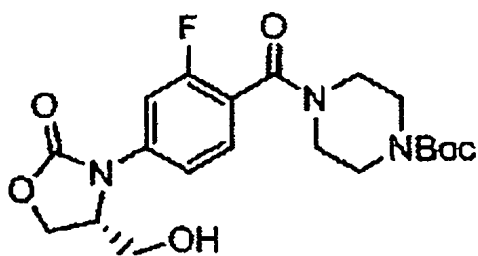
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 90 y con el uso de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (8,76 g) y terc-butil éster del ácido piperazin-1-carboxílico (8,2 g), se obtuvo el compuesto del título (14,7 g). MS (ESI) m/z: 387 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 155: Preparación de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-benzoiloximetil-2-oxooxazolidin-3-il)2-fluoro-benzoil]piperazin-1-carboxílico



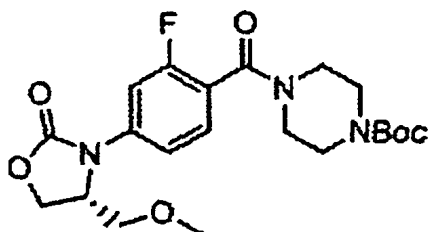
25 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 91 y con el uso de terc-butil éster del ácido 4-(4-bromo-2-fluorobenzoil)piperazin-1-carboxílico (3,49 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 154 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (1,99 g), se obtuvo el compuesto del título (2,37 g). MS (ESI) m/z: 528 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 156: Preparación de terc-butil éster del ácido (R)-4-[2-fluoro-4-(4-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico



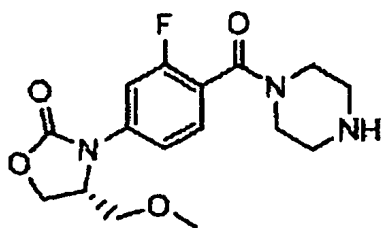
- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 92 y con el uso de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-benzoiloximetil-2-oxooxazolidin-3-il)2-fluoro-benzoil]piperazin-1-carboxílico (5,04 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 155, se obtuvo el compuesto del título (4,14 g). MS (ESI) m/z: 424 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 157: Preparación de terc-butil éster del ácido (R)-4-[2-fluoro-4-(4-metoximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico



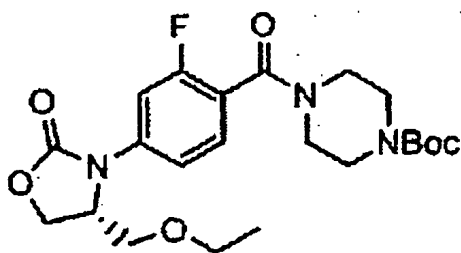
- 10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 93 y con el uso de terc-butil éster del ácido (R)-4-[2-fluoro-4-(4-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico (1,64 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 156 y yoduro de metilo (658 mg), se obtuvo el compuesto del título (1,17 g). MS (ESI) m/z: 438 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo de Preparación 158: Preparación de (R)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil]-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



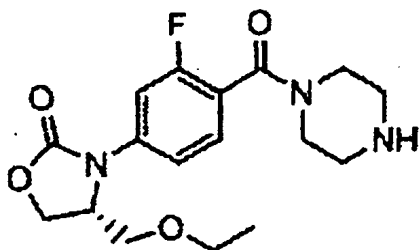
- 20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 94 y con el uso de terc-butil éster del ácido (R)-4-[2-fluoro-4-(4-metoximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico (1,14 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 157, se obtuvo el compuesto del título (892 mg). MS (ESI) m/z: 338 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 159: Preparación de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-etoximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-fluorobenzoil]piperazin-1-carboxílico



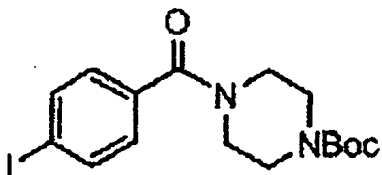
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 93 y con el uso de terc-butil éster del ácido (R)-4-[2-fluoro-4-(4-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico (2,20 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 156 y yoduro de etilo (972 mg), se obtuvo el compuesto del título (1,67 g). MS (ESI) m/z: 452 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 160: Preparación de (R)-4-etoximetil-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil]oxazolidin-2-ona



10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 94 y con el uso de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-etoximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-fluorobenzoil]piperazin-1-carboxílico (2,06 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 159, se obtuvo el compuesto del título (1,62 g). MS (ESI) m/z: 352 (M+H)⁺.

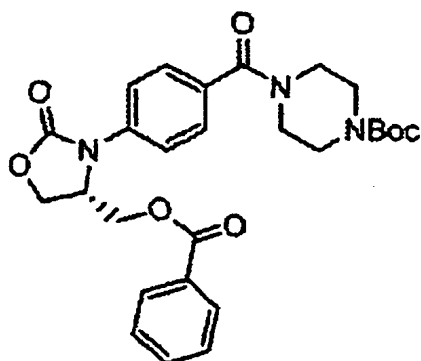
15 Ejemplo de Preparación 161: Preparación de terc-butil éster del ácido 4-(4-yodobenzoil)piperazin-1-carboxílico



20 Se disolvieron cloruro de 4-Yodobenzoilo (7,99 g) y terc-butil éster del ácido piperazin-1-carboxílico (5,87 g) en tetrahidrofurano (75 mL), se agregó solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (36 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua con aplicación de frío y se agregaron solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y acetato de etilo, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y salmuera saturada, luego se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida. Al residuo se agregó hexano y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Los cristales se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título (11,67 g). MS (ESI) m/z: 417 (M+H)⁺.

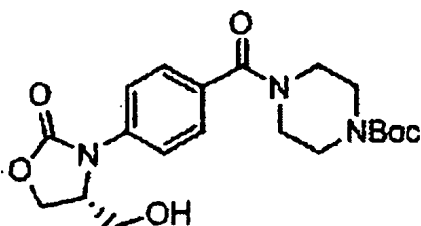
25

Ejemplo de Preparación 162: Preparación de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-benzoiloximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico



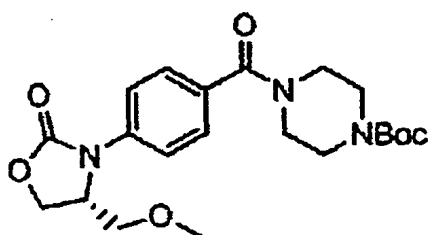
- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 91 y con el uso de terc-butil éster del ácido 4-(4-yodobenzoil)piperazin-1-carboxílico (3,75 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 161 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (1,99 g), se obtuvo el compuesto del título (4,14 g). MS (ESI) m/z: 510 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 163: Preparación de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico



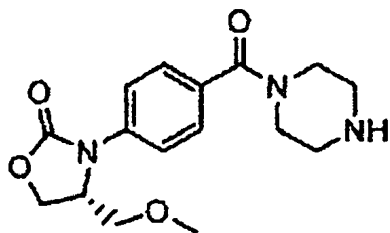
- 10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 92 y con el uso de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-benzoiloximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico (1,02 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 162, se obtuvo el compuesto del título (737 mg). MS (ESI) m/z: 406 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo de Preparación 164: Preparación de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-metoximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico



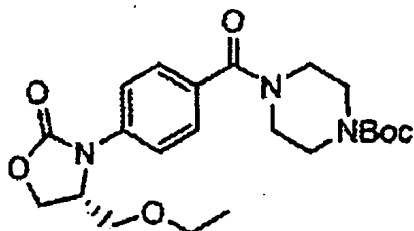
- 20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 93 y con el uso de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico (739 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 163 y yoduro de metilo (259 mg), el compuesto del título (544 mg) se obtuvo. MS (ESI) m/z: 420 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 165: Preparación de (R)-4-metoximetil-3-[4-(piperazin-1-carbonil)fenil]oxazolidin-2-ona



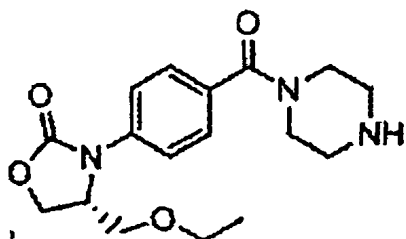
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 94 y con el uso de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-metoximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico (715 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 164, se obtuvo el compuesto del título (524 mg). MS (ESI) m/z: 320 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 166: Preparación de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-etoximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico



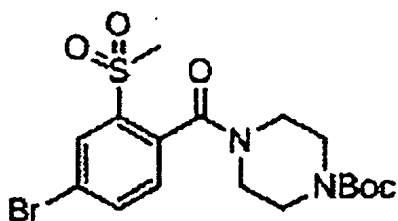
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 93 y con el uso de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico (2,43 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 163 y yoduro de etilo (1,12 g), se obtuvo el compuesto del título (1,97 g). MS (ESI) m/z: 434 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 167: Preparación de (R)-4-etoximetil-3-[4-(piperazin-1-carbonil)fenil]oxazolidin-2-ona



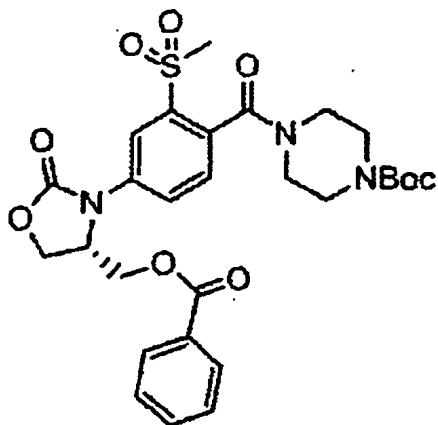
15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 94 y con el uso de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-etoximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico (2,51 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 166, se obtuvo el compuesto del título (1,98 g). MS (ESI) m/z: 334 (M+H)⁺.

20 Ejemplo de Preparación 168: Preparación de terc-butil éster del ácido 4-(4-bromo-2-metansulfonilbenzoil)piperazin-1-carboxílico



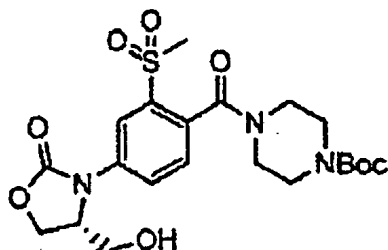
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 90 y con el uso de ácido 4-bromo-2-metansulfonilbenzoico (10,2 g) y terc-butil éster del ácido piperazin-1-carboxílico (7,49 g), se obtuvo el compuesto del título (15,4 g). MS (ESI) m/z: 347(M+H-100)⁺ (detectado como compuesto disociado con Boc).

5 Ejemplo de Preparación 169: Preparación de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-benzoiloximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-metansulfonilbenzoil] piperazin-1-carboxílico



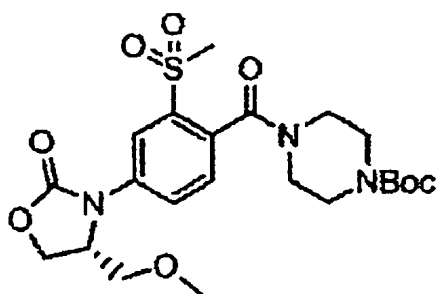
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 91 y con el uso de terc-butil éster del ácido 4-(4-bromo-2-metansulfonilbenzoil)piperazin-1-carboxílico (2,24 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 168 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (1,11 g), se obtuvo el compuesto del título (2,34 g). MS (ESI) m/z: 588 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 170: Preparación de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-metansulfonilbenzoil]piperazin-1-carboxílico



15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 92 y con el uso de terc-butil éster del ácido (R)-4-4-(4-benzoiloximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-metansulfonilbenzoil] piperazin-1-carboxílico (2,31 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 169, se obtuvo el compuesto del título (1,27 g). MS (ESI) m/z: 384(M+H-100)⁺ (detectado como compuesto disociado con Boc).

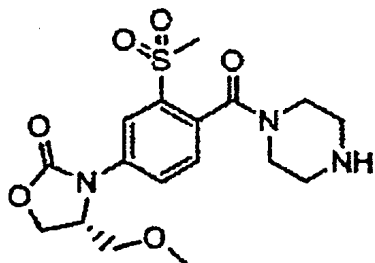
Ejemplo de Preparación 171: Preparación de terc-butil éster del ácido (R)-4-[2-metansulfonil-4-(4-metoximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico



20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 93 y con el uso de terc-butil éster del ácido (R)-4-[4-(4-hidroximetil-2-oxooxazolidin-3-il)-2-metansulfonilbenzoil]piperazin-1-carboxílico (908

mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 170 y yoduro de metilo (320 mg), se obtuvo el compuesto del título (738 mg). MS (ESI) m/z: 498 (M+H)⁺.

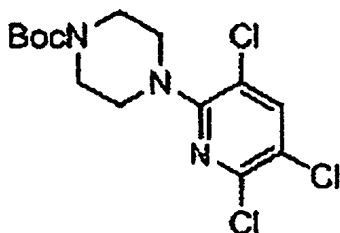
Ejemplo de Preparación 172: Preparación de (R)-3-[3-metansulfonil-4-(piperazin-1-carbonil)fenil]-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



5

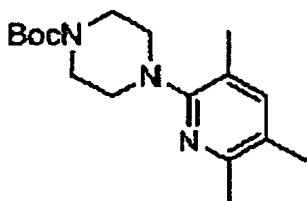
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 94 y con el uso de terc-butil éster del ácido (R)-4-[2-metansulfonil-4-(4-metoximetil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoil]piperazin-1-carboxílico (1,49 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 171, se obtuvo el compuesto del título (1,19 g). MS (ESI) m/z: 398 (M+H)⁺.

10 Ejemplo de Preparación 173: Preparación de terc-butil éster del ácido 4-(3,5,6-tricloropiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico



15 A una mezcla de 2,3,5,6-tetracloropiridina (6,51 g), 1-Boc-piperazina (6,71 g) y carbonato de potasio (9,95 g) se agregaron dimetilformamida (15 mL) y tolueno (30 mL), y se agitó la mezcla a 100°C durante 2 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano) para dar el compuesto del título (9,42 g).

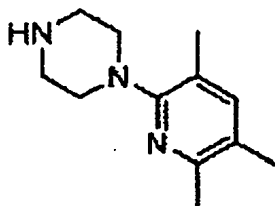
Ejemplo de Preparación 174: Preparación de terc-butil éster del ácido 4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico



20

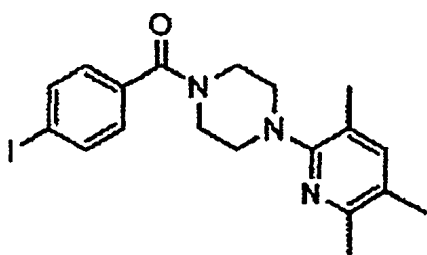
25 A una mezcla de terc-butil éster del ácido 4-(3,5,6-tricloropiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (9,27 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 173, acetato de paladio (II) (851 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (3,11 g), fluoruro de potasio (17,6 g) y ácido metilborónico (9,08 g) se agregó tetrahidrofurano (190 mL), y la mezcla se refluxó durante 5,5 hr. Luego de enfriar, a la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo y salmuera saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7,08 g). MS (ESI) m/z: 306 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 175: Preparación de 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina



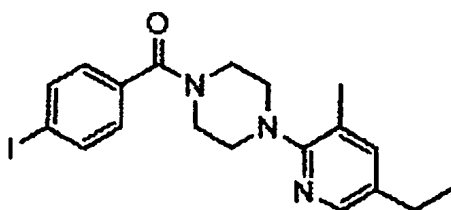
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 94 y con el uso de terc-butil éster del ácido 4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (7,06 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 174, se obtuvo el compuesto del título (4,39 g). MS (ESI) m/z: 206 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 176: Preparación de (4-yodofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



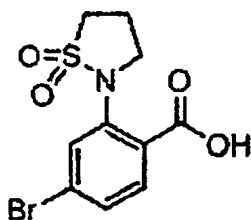
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 161 y con el uso de 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (4,39 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 175 y cloruro de 4-yodobenzoilo (5,98 g), se obtuvo el compuesto del título (8,82 g). MS (ESI) m/z: 436 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 177: Preparación de [4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il] (4-yodofenil)metanona



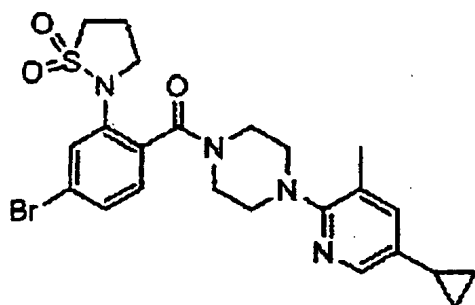
15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 161 y con el uso de 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (2,46 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 53 y cloruro de 4-yodobenzoilo (3,36 g), se obtuvo el compuesto del título (4,72 g). MS (ESI) m/z: 436 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 178: Preparación de ácido 4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)benzoico



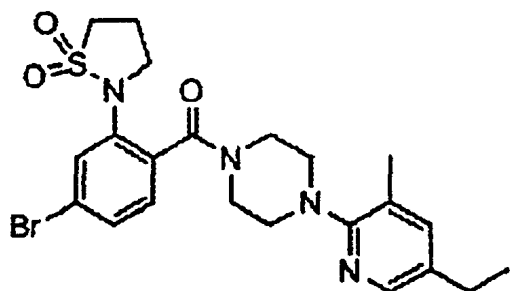
20 Al 4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)benzoato de metilo (5,57 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 116 se agregaron etanol (43 mL) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (21,7 mL) y se agitó la mezcla a 60°C durante 40 min. Se evaporó el etanol y la mezcla se neutralizó con agua y ácido hidrocórico 1N con aplicación de frío con hielo y se agitó la mezcla. El cristal precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (5,25 g). MS (ESI) m/z: 320 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 179: Preparación de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil] [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



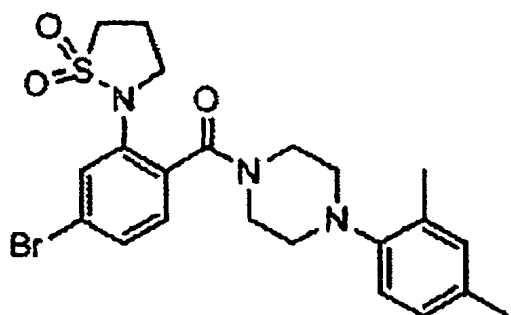
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 90 y con el uso de ácido 4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)benzoico (6,72 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 178 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (4,56 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 96, se obtuvo el compuesto del título (9,68 g). MS (ESI) m/z: 519 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 180: Preparación de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



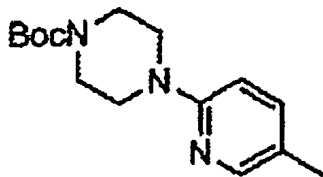
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 90 y con el uso de ácido 4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)benzoico (4,80 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 178 y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (3,08 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 53, se obtuvo el compuesto del título (7,16 g). MS (ESI) m/z: 507 (M+H)⁺.

15 Ejemplo de Preparación 181: Preparación de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil] [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



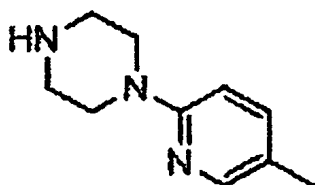
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 90 y con el uso de ácido 4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)benzoico (661 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 178 y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (431 mg), se obtuvo el compuesto del título (1,03 g). MS (ESI) m/z: 492 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 182: Preparación de terc-butil éster del ácido 4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico



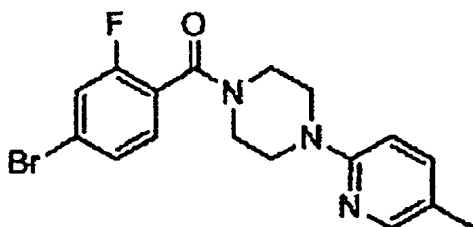
5 A una mezcla de terc-butil éster del ácido 4-(5-bromopiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (5,33 g), acetato de paladio (II) (175 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (639 mg), fluoruro de potasio (5,43 g) y ácido metilborónico (2,80 g) se agregó tetrahidrofurano (120 mL), y la mezcla se reflujo bajo un chorro de nitrógeno durante 3 hr. A la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo y salmuera saturada, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3,93 g). MS (ESI) m/z: 278 (M+H)⁺.

10 Ejemplo de Preparación 183: Preparación de 1-(5-metilpiridin-2-il)piperazina



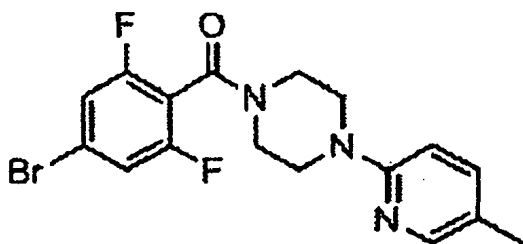
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 94 y con el uso de terc-butil éster del ácido 4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (3,94 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 182, se obtuvo el compuesto del título (2,26 g).

15 Ejemplo de Preparación 184: Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



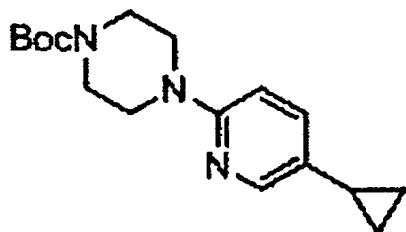
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 90 y con el uso de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (1,45 g) y 1-(5-metilpiridin-2-il)piperazina (1,06 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 183, se obtuvo el compuesto del título (2,01 g). MS (ESI) m/z: 378 (M+H)⁺.

20 Ejemplo de Preparación 185: Preparación de (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



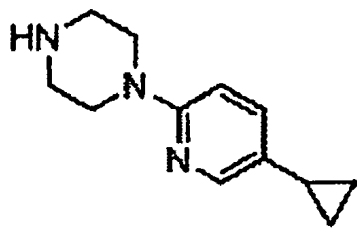
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 90 y con el uso de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (1,56 g) y 1-(5-metilpiridin-2-il)piperazina (1,06 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 183, se obtuvo el compuesto del título (1,57 g). MS (ESI) m/z: 396 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 186: Preparación de terc-butil éster del ácido 4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico



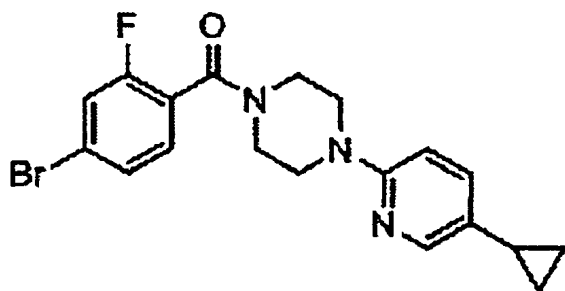
5 A una mezcla de terc-butil éster del ácido 4-(5-bromopiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (5,37 g), dicloruro de bis(triciclohexilfosfin)paladio (II) (347 mg), fosfato de tripotasio (9,99 g) y ácido ciclopropilborónico (2,02 g) se agregaron tolueno (49 mL) y agua (2,5 mL), y la mezcla se reflujo. Luego de enfriar, acetato de etilo y solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio se agregaron, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3,41 g).
10 MS (ESI) m/z: 304 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 187: Preparación de 1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazina



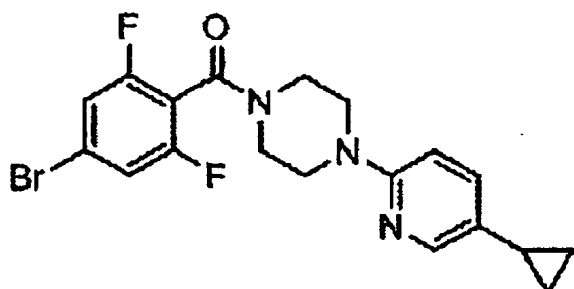
15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 94 y con el uso de terc-butil éster del ácido 4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carboxílico (3,40 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 186, se obtuvo el compuesto del título (2,22 g). MS (ESI) m/z: 204 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 188: Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil) [4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



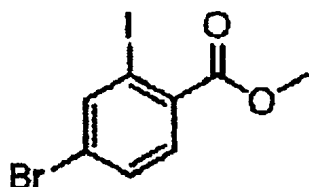
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 90 y con el uso de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (1,2 g) y 1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazina (1,02 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 187, se obtuvo el compuesto del título (1,73 g). MS (ESI) m/z: 404 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 189: Preparación de (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



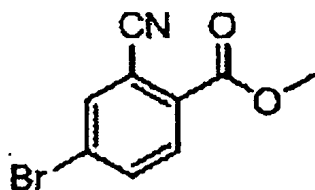
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 90 y con el uso de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (1,20 g) y 1-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazina (1,15 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 187, se obtuvo el compuesto del título (1,90 g). MS (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 190: Preparación de metil 4-bromo-2-yodobenzoato



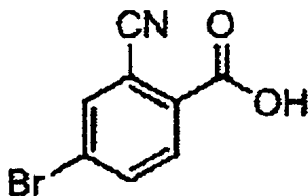
10 Al 2-amino-4-bromobenzoato de metilo (5,75 g) se agregó ácido sulfúrico al 20% enfriado con hielo (75 mL), nitrito de sodio (2,07 g) se agregó por pequeñas porciones con aplicación de frío con hielo y se agitó la mezcla durante 40 min. A esta mezcla de reacción se agregó gota a gota una solución obtenida por disolución de yoduro de potasio (8,3 g) en agua (25 mL) con aplicación de frío con hielo, se agregó ácido sulfúrico al 20% (30 mL) y se agitó la mezcla durante 2 hr. Esta mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa 4N de hidróxido de sodio con aplicación de frío con hielo, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo, solución acuosa al 10% de sulfito de sodio (45 mL) y cloruro de sodio. La fase orgánica se lavó una vez con salmuera saturada y solución acuosa al 10% de sulfito de sodio, con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente y se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7,05 g).

Ejemplo de Preparación 191: Preparación de 4-bromo-2-cianobenzoato de metilo



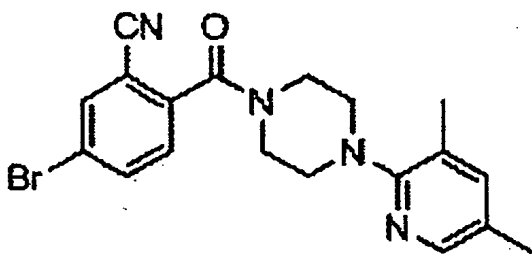
20 Al 4-bromo-2-yodobenzoato de metilo (3,52 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 190 se agregaron cianuro de cobre (1,16 g) y N-metilpirrolidona (21 mL) y se agitó la mezcla a 60°C durante 1 hr. Con aplicación de frío con agua, acetato de etilo, se agregaron solución acuosa saturada de cloruro de amonio y amoníaco acuoso y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó una vez con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y amoníaco acuoso, una vez con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una vez con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente para dar el compuesto del título (2,39 g). MS (ESI) m/z: 240 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 192: Preparación de ácido 4-bromo-2-ciano-benzoico



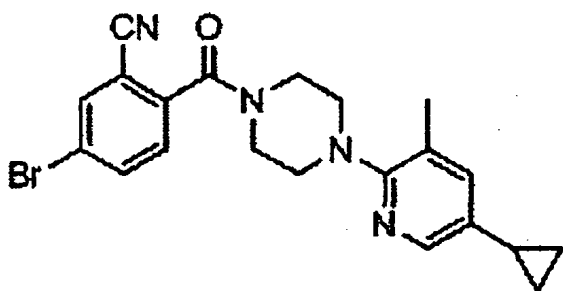
5 Al 4-bromo-2-cianobenzoato de metilo (4,76 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 191 se agregó dimetoxietano (78 mL), una solución obtenida por disolución de hidróxido de litio monohidrato (1,25 g) en agua (30 mL) con aplicación de frío con hielo se agregó gota a gota, y se agitó la mezcla durante 1 hr. Con aplicación de frío con hielo, la mezcla se neutralizó con ácido hidrocórico 1N y se evaporó el dimetoxietano. Se agregó agua y se agitó la mezcla con aplicación de frío con hielo. Los cristales precipitados se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título (4,19 g). MS (ESI) m/z: 226 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 193: Preparación de 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]benzonitrilo



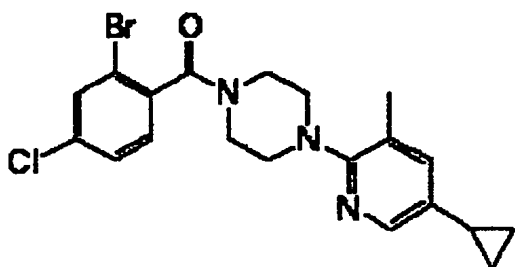
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 90 y con el uso de 4-bromo-2-cianobenzoico ácido (2,03 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 192 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (1,81 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47, se obtuvo el compuesto del título (2,98 g). MS (ESI) m/z: 399 (M+H)⁺.

15 Ejemplo de Preparación 194: Preparación de 5-bromo-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]benzonitrilo



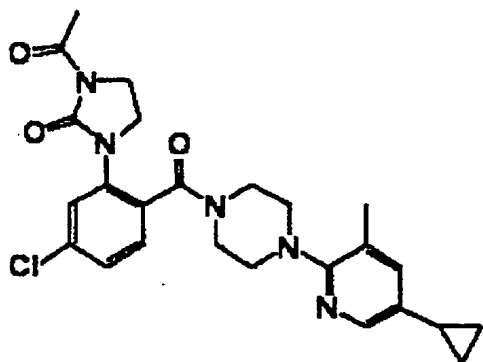
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 90 y con el uso de ácido 4-bromo-2-cianobenzoico (2,14 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 192 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (2,16 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 96, se obtuvo el compuesto del título (3,31 g). MS (ESI) m/z: 425 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 195: Preparación de (2-bromo-4-clorofenil) [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona



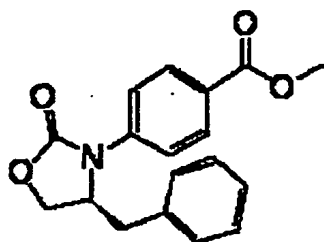
- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 60 y con el uso de ácido 2-bromo-4-clorobenzoico (1 g) y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (0,923 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 96, se obtuvo el compuesto del título (1,91 g). MS (ESI) m/z: 434 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 196: Preparación de 1-acetil-3-[5-cloro-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil]fenil]imidazolidin-2-ona



- 10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 12 y con el uso de (2-bromo-4-clorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (1,91 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 195 y 1-acetil-2-imidazolidinona (0,563 g), se obtuvo el compuesto del título (1,3 g). MS (ESI) m/z: 482 (M+H)⁺.

Ejemplo de Preparación 197: Preparación de (S)-4-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo



- 15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 22 y con el uso de ácido p-(metoxicarbonil)fenilborónico (2,45 g) y (S)-4-benciloxazolidin-2-ona (1,205 g), se obtuvo el compuesto del título (0,142 g).

Ejemplo 1: Síntesis de 3-[4-[4-(2,4-dimetilfenil)]piperazin-1-carbonil]-3,5-difluorofenil]oxazolidin-2-ona

- 20 A una mezcla de (4-bromo-2,6-difluorofenil) [4-(2,4-dimetilfenil)]piperazin-1-il]metanona (819 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 1, oxazolidin-2-ona (174 mg), carbonato de potasio (553 mg) y yoduro de cobre (I) (76 mg) se agregaron tolueno (2 mL) y N,N'-dimetiletildiamina (100 µL), y la mezcla se refluxó durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (118 mg).
- 25

Ejemplo 2: Síntesis de 3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-2-fluorofenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-3-fluorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (783 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 2 y oxazolidin-2-ona (174 mg), se obtuvo el compuesto del título (273 mg).

5 Ejemplo 3: Síntesis de 3-{2-cloro-4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-3-clorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (815 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 3 y oxazolidin-2-ona (174 mg), se obtuvo el compuesto del título (478 mg).

Ejemplo 4: Síntesis de 3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}oxazolidin-2-ona

10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (783 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 4 y oxazolidin-2-ona (174 mg), se obtuvo el compuesto del título (383 mg).

Ejemplo 5: Síntesis de 3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metoxifenil}oxazolidin-2-ona

15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metoxifenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (807 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 5 y oxazolidin-2-ona (174 mg), se obtuvo el compuesto del título (409 mg).

Ejemplo 6: Síntesis de 3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-etilfenil}oxazolidin-2-ona

20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-etilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (775 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 6 y oxazolidin-2-ona (174 mg), se obtuvo el compuesto del título (224 mg).

Ejemplo 7: Síntesis de 3-{5-cloro-4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-2-fluorofenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (851 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 7 y oxazolidin-2-ona (174 mg), se obtuvo el compuesto del título (506 mg).

25 Ejemplo 8: Síntesis de 3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (7,7 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 8 y oxazolidin-2-ona (1,6 g), se obtuvo el compuesto del título (4 g).

Ejemplo 9: Síntesis de (R)-4-terc-butil-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

30 A una mezcla de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (841 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 8, (R)-(+)-4-terc-butiloxazolidin-2-ona (214 mg), carbonato de potasio (553 mg) y yoduro de cobre (I) (76 mg) se agregaron tolueno (2 mL) y N,N'-dimetiletildiamina (100 µL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (7 mg).

Ejemplo 10: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-feniloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (841 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 8 y (R)-(-)-4-feniloxazolidin-2-ona (326 mg), se obtuvo el compuesto del título (88 mg).

40 Ejemplo 11: Síntesis de 3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (451 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 9 y oxazolidin-2-ona (87 mg), se obtuvo el compuesto del título (269 mg).

Ejemplo 12: Síntesis de 3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil) piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona

5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (785 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 9 y 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (200 mg), se obtuvo el compuesto del título (126 mg).

Ejemplo 13: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-isopropiloxazolidin-2-ona

10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (903 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 9 y (R)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (258 mg), se obtuvo el compuesto del título (487 mg).

Ejemplo 14: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-feniloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (903 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 9 y (R)-(-)-4-feniloxazolidin-2-ona (326 mg), se obtuvo el compuesto del título (163 mg).

15 Ejemplo 15: Síntesis de 4-terc-butil-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (903 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 9 y (R)-4-terc-butiloxazolidin-2-ona (286 mg), se obtuvo el compuesto del título (9 mg).

20 Ejemplo 16: Síntesis de (R)-4-benzil-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (903 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 9 y (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (354 mg), se obtuvo el compuesto del título (38 mg).

25 Ejemplo 17: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-isopropil-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (722 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 9 y (R)-(+)-4-isopropil-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (250 mg), se obtuvo el compuesto del título (359 mg).

30 Ejemplo 18: Síntesis de (4R,5S)-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (903 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 9 y (4R,5S)-(+)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona (354 mg), se obtuvo el compuesto del título (134 mg).

35 Ejemplo 19: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona

40 A una mezcla de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (903 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 9, éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (442 mg), carbonato de potasio (553 mg) y yoduro de cobre (I) (76 mg) se agregaron tolueno (4 mL) y N,N'-dimetiletildiamina (100 µL), y la mezcla se reflujoó durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol). A una solución de el compuesto obtenido in dioxano (2 mL) y metanol (2 mL) se agregó 1 M solución acuosa de hidróxido de sodio (2 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 hr. Se extrajo la mezcla con cloroformo, se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el
45 compuesto del título (344 mg).

Ejemplo 20: Síntesis de 3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-2-metilfenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-3-metilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (775 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 10 y oxazolidin-2-ona (174 mg), se obtuvo el compuesto del título (266 mg).

5 Ejemplo 21: Síntesis de 3-{3-cloro-4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-clorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (814 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 11 y oxazolidin-2-ona (174 mg), se obtuvo el compuesto del título (437 mg).

Ejemplo 22: Síntesis de 3-{3-ciclopropil-4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

10 A una mezcla de 3-{3-cloro-4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (347 mg) como se describe en el Ejemplo 21, dicloruro de bis(triciclohexilfosfin)paladio (II) (33 mg), fosfato de tripotasio (956 mg) y ácido ciclopropilborónico (172 mg) se agregaron tolueno (4 mL) y agua (200 µL), y la mezcla se reflujo durante 6 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (81 mg).

Ejemplo 23: Síntesis de 3-{4-[4-(2,4,6-trimetilfenil)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

20 Al 4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de etilo (0,235 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 12 se agregaron 1 M solución acuosa de hidróxido de sodio (1,3 mL) y etanol (5 mL), y se agitó la mezcla a 50°C. Se agregó ácido hidrocórico 1N (1,3 mL), se agregaron 1-(2,4,6-trimetilfenil)piperazina (0,215 g) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (0,277 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por HPLC (ODS, solución acuosa al 0,05% de TFA acetonitrilo) para dar el compuesto del título (37,7 mg).

Ejemplo 24: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona

25 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 19 y con el uso de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-bromofenil)metanona (1,1 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 13, se obtuvo el compuesto del título (381 mg).

Ejemplo 25: Síntesis de 3-{4-[4-(5-fluoro-2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona

30 A una mezcla de 3-{4-[4-(2-cloro-5-fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona (0,5 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 14, ácido metilborónico (479 mg), acetato de paladio (II) (90 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (328 mg) y fluoruro de potasio (930 mg) se agregó tetrahidrofurano (12 mL), y la mezcla se reflujo durante 18 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (55 mg).

35 Ejemplo 26: Síntesis de 3-{4-[4-(2-etil-4-metilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil) [4-(2-etil-4-metilfenil)piperazin-1-il]metanona (1,8 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 15 y oxazolidin-2-ona (418 mg), se obtuvo el compuesto del título (22 mg).

Ejemplo 27: Síntesis de 3-{4-[4-(metil-2-vinilfenil)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

40 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-yodofenil)[4-(4-metil-2-vinilfenil)piperazin-1-il]metanona (1 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 16 y oxazolidin-2-ona (313 mg), se obtuvo el compuesto del título (53 mg).

Ejemplo 28: Síntesis de 3-{4-[4-(2-ciclopropil-4-metilfenil)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

45 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de [4-(2-ciclopropil-4-metilfenil)piperazin-1-il] (4-yodofenil)metanona (280 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 17 y oxazolidin-2-ona (313 mg), se obtuvo el compuesto del título (69 mg).

Ejemplo 29: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(2-etil-4-metilfenil)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-isopropiloxazolidin-2-ona

5 A una mezcla de ácido (R)-4-(4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (482 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 18, hidrocloreto de 1-(2-etil-4-metilfenil)piperazina (499 mg), que es el intermediario como se describe en el Ejemplo de Preparación 15, y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM) (829 mg) se agregaron cloroformo (3 mL), metanol (3 mL) y N-metilmorfolina (220 µL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Después de la evaporación del solvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (88 mg).

Ejemplo 30: Síntesis de 3-{4-[4-(2,4-diclorofenil)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromofenil)[4-(2,4-diclorofenil)piperazin-1-il]metanona (828 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 19 y oxazolidin-2-ona (174 mg), se obtuvo el compuesto del título (492 mg).

Ejemplo 31: Síntesis de 3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)-4-oxipiperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

15 3-{4-[4-(2,4-Dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (379 mg) como se describe en el Ejemplo 8 se disolvió en cloruro de metileno (4 mL), se agregó ácido m-cloroperbenzoico (230 mg), y se agitó la mezcla a 5°C durante 2 hr. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (249 mg).

Ejemplo 32: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)-4-oxipiperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona

20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 31 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona (310 mg) como se describe en el Ejemplo 19, se obtuvo el compuesto del título (234 mg).

Ejemplo 33 : Síntesis de (R)-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)-4-oxipiperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-isopropiloxazolidin-2-ona

25 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 31 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-isopropiloxazolidin-2-ona (110 mg) como se describe en el Ejemplo 13, se obtuvo el compuesto del título (48 mg).

Ejemplo 34: Síntesis de (R)-4-benzil-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

30 Al (R)-4-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo (0,19 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 22 se agregaron solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (0,92 mL), metanol (5 mL) y 1,4-dioxano (1 mL), y se agitó la mezcla a 65°C durante 7 hr. Se agregó ácido hidrocloreto 1N (0,92 mL), se agregaron 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (0,116 g) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (0,17 g), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de la compleción de la reacción, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo) para dar el compuesto del título (175,4 mg).

Ejemplo 35: Síntesis de 3-{5-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il) [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (749 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 20 y oxazolidin-2-ona (174 mg), se obtuvo el compuesto del título (473 mg).

40 Ejemplo 36: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-feniloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (749 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 20 y (R)-(-)-4-feniloxazolidin-2-ona (222 mg), se obtuvo el compuesto del título (25 mg).

Ejemplo 37: Síntesis de 3-{5-[4-(2,4-dimetilfenil)-4-oxipiperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 31 y con el uso de 3-{5-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona (290 mg) como se describe en el Ejemplo 35, se obtuvo el compuesto del título (239 mg).

5 Ejemplo 38: Síntesis de 3-{6-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]piridin-3-il}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (5-bromopiridin-2-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (749 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 21 y oxazolidin-2-ona (174 mg), se obtuvo el compuesto del título (449 mg).

Ejemplo 39: Síntesis de (R)-3-{6-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]piridin-3-il}-4-feniloxazolidin-2-ona

10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (5-bromopiridin-2-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (749 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 21 y (R)-(-)-4-feniloxazolidin-2-ona (326 mg), se obtuvo el compuesto del título (183 mg).

Ejemplo 40: Síntesis de 3-{4-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

15 A una mezcla de (4-bromofenil)[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-il] metanona (1,6 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 30, oxazolidin-2-ona (348 mg), carbonato de potasio (1,1 g) y yoduro de cobre (I) (152 mg) se agregaron tolueno (4 mL) y N,N'-dimetiletildiamina (200 µL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (991 mg).

20 Ejemplo 41: Síntesis de 3-{4-[4-(4-metilbenzoil)piperidin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

25 A una mezcla de 3-{4-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (413 mg) como se describe en el Ejemplo 40, ácido metilborónico (120 mg), acetato de paladio (II) (11 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (41 mg) y fluoruro de potasio (232 mg) se agregó tetrahidrofurano (3 mL), y la mezcla se reflujo durante 5 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (112 mg).

Ejemplo 42: Síntesis de 3-{5-[4-(4-metilbenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona

30 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 41 y con el uso de 3-{5-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona (260 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 32, se obtuvo el compuesto del título (148 mg).

Ejemplo 43: Síntesis de (R)-4-hidroximetil-3-{3-metansulfonil-4-[4-(4-metilbenzoil)piperidin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

35 A una mezcla de éster (R)-3-{4-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-2-oxooxazolidin-4-ilmetilílico del ácido benzoico (938 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 24, ácido metilborónico (359 mg), acetato de paladio (II) (34 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (123 mg) y fluoruro de potasio (697 mg) se agregó tetrahidrofurano (9 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. El residuo obtenido se disolvió en metanol (3 mL) y se agregaron 1,4-dioxano (3 mL) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (6 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 hr. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (113 mg).

Ejemplo 44: Síntesis de 3-{3-metansulfonil-4-[4-(4-metilbenzoil)piperidin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

45 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 41 y con el uso de 3-{4-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona (982 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 31, se obtuvo el compuesto del título (607 mg).

Ejemplo 45: Síntesis de (R)-4-isopropil-3-{4-[4-(4-metilbenzoil)piperidin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 41 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]fenil}-4-isopropiloxazolidin-2-ona (728 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 27, se obtuvo el compuesto del título (274 mg).

5 Ejemplo 46: Síntesis de (R)-4-metil-3-{5-[4-(4-metilbenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 41 y con el uso de (R)-3-{5-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona (510 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 33, se obtuvo el compuesto del título (340 mg).

Ejemplo 47: Síntesis de (R)-4-etil-3-{5-[4-(4-metilbenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona

10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 41 y con el uso de (R)-3-{5-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-etiloxazolidin-2-ona (710 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 34, se obtuvo el compuesto del título (439 mg).

Ejemplo 48: Síntesis de (R)-4-metil-3-{6-[4-(4-metilbenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-3-il}oxazolidin-2-ona

15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 41 y con el uso de (R)-3-(6-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-3-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (2,1 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 36, se obtuvo el compuesto del título (2 g).

Ejemplo 49: Síntesis de (R)-4-metil-3-{4-[4-(4-metilbenzoil)piperidin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

20 A una mezcla de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (633 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37, hidrocloreto de (4-metilfenil)piperidin-4-ilmetanona (719 mg) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT - MM) (1,2 g) se agregaron cloroformo (3 mL), metanol (3 mL) y N-metilmorfolina (330 µL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (989 mg).

25 Ejemplo 50 : Síntesis de (R)-3-{4-[4-(2,4-dimetilbenzoil)piperidin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 49 y con el uso de hidrocloreto de (2,4-dimetilfenil)piperidin-4-ilmetanona (253 mg) y ácido (R)-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (211 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37, se obtuvo el compuesto del título (419 mg).

Ejemplo 51: Síntesis de 3-[5-(4-p-toliloxipiperidin-1-carbonil)piridin-2-il]oxazolidin-2-ona

30 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 40 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)(4-p-toliloxipiperidin-1-il)metanona (1,5 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 28, se obtuvo el compuesto del título (1,3 g).

Ejemplo 52: Síntesis de (R)-4-isopropil-3-[4-(4-p-toliloxipiperidin-1-carbonil)fenil]oxazolidin-2-ona

35 A una mezcla de ácido (R)-4-(4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (499 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 18, 4-(p-toliloxi)piperidina (383 mg) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi [1.3.5] triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM) (829 mg) se agregaron cloroformo (3 mL) y metanol (3 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Después de la evaporación del solvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (196 mg).

Ejemplo 53: Síntesis de (R)-4-metil-3-[5-(4-p-toliloxipiperidin-1-carbonil)piridin-2-il]oxazolidin-2-ona

40 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 40 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)(4-p-toliloxipiperidin-1-il)metanona (1,2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 28 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (364 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (200 mg).

Ejemplo 54: Síntesis de (R)-4-etil-3-[5-(4-p-toliloxipiperidin-1-carbonil)piridin-2-il]oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 40 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)(4-p-toliloxipiperidin-1-il)metanona (1,2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 28 y (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (525 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (262 mg).

5 Ejemplo 55: Síntesis de (R)-4-metil-3-[4-(4-p-toliloxipiperidin-1-carbonil)fenil]oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 52 y con el uso de 4-(p-toliloxi)piperidina (1 g) y ácido (R)-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (1,2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37, se obtuvo el compuesto del título (1,6 g).

Ejemplo 56: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona

10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (0,5 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 74 y oxazolidin-2-ona (130 mg), se obtuvo el compuesto del título (429 mg).

Ejemplo 57: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona

15 A una mezcla de 3-{4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona (400 mg) como se describe en el Ejemplo 56, ácido metilborónico (239 mg), acetato de paladio (II) (17 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (62 mg) y fluoruro de potasio (465 mg) se agregó tetrahidrofurano (3 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (337 mg).

20 Ejemplo 58: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (591 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 77 y oxazolidin-2-ona (134 mg), se obtuvo el compuesto del título (396 mg).

Ejemplo 59: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-isopropiloxazolidin-2-ona

25 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (567 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 77 y (R)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (192 mg), se obtuvo el compuesto del título (210 mg).

Ejemplo 60: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}oxazolidin-2-ona

30 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (780 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 65 y oxazolidin-2-ona (209 mg), se obtuvo el compuesto del título (219 mg).

Ejemplo 61: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}oxazolidin-2-ona

35 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (777 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 67 y oxazolidin-2-ona (209 mg), se obtuvo el compuesto del título (390 mg).

Ejemplo 62: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-isopropiloxazolidin-2-ona

40 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (451 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 61 y (R)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (155 mg), se obtuvo el compuesto del título (20 mg).

Ejemplo 63: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-feniloxazolidin-2-ona

El (R)-4-(2-oxo-4-fenil-oxazolidin-3-il)benzoato de etilo (623 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 75 se disolvió en metanol (3 mL) y 1,4-dioxano (3 mL), se agregó solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (5 mL), y se

agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla se neutralizó con ácido hidroclicóric 1N (5 mL), se agregaron 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (383 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47 y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM) (829 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (144 mg).

Ejemplo 64: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona

A una mezcla de 4-yodobenzoato de etilo (290 µL), 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (200 mg), carbonato de potasio (739 mg) y yoduro de cobre (I) (66 mg) se agregaron tolueno (2 mL) y N,N'-dimetiletilendiamina (75 µL), y la mezcla se refluyó durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en metanol (4 mL) y se agregaron 1,4-dioxano (4 mL) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (3,5 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla se neutralizó con ácido hidroclicóric 1N (3,5 mL), se agregaron 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (333 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47 y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM)(721 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (151 mg).

Ejemplo 65: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-isopropil-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 64 y con el uso de 4-yodobenzoato de etilo (500 µL) y (R)-(+)-4-isopropil-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (472 mg), se obtuvo el compuesto del título (1 g).

Ejemplo 66: Síntesis de (R)-4-isopropil-3-{4-[4-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 29 y con el uso de ácido (R)-4-(4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (499 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 18 y 1-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (490 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 51, se obtuvo el compuesto del título (292 mg).

Ejemplo 67: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 64 y con el uso de 4-yodobenzoato de etilo (285 µL) y (R)-(-)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona (325 mg), se obtuvo el compuesto del título (114 mg).

Ejemplo 68: Síntesis de (R)-4-isopropil-3-{4-[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 29 y con el uso de ácido (R)-4-(4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (374 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 18 y 1-(5-metilpiridin-2-il)piperazina (250 mg), se obtuvo el compuesto del título (185 mg).

Ejemplo 69: Síntesis de (R)-4-terc-butil-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 64 y con el uso de 4-yodobenzoato de etilo (285 µL) y (R)-(+)-4-terc-butiloxazolidin-2-ona (250 mg), se obtuvo el compuesto del título (160 mg).

Ejemplo 70: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-isopropiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 29 y con el uso de hidroclicóric 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (381 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 49 y ácido (R)-4-(4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (374 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 18, se obtuvo el compuesto del título (286 mg).

Ejemplo 71: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 49 y con el uso de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (442 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37 e hidroclicóric 1-(3,5-

dimetilpiridin-2-il)piperazina (455 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 64, se obtuvo el compuesto del título (571 mg).

Ejemplo 72: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona

5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 19 y con el uso de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (2,1 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 77 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (1,3 g), se obtuvo el compuesto del título (1 g).

Ejemplo 73: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona

10 Se disolvió (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona (205 mg) como se describe en el Ejemplo 72 en N,N-dimetilformamida (1 mL), se agregó hidruro de sodio (32 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se agregó yodometano (142 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (19 mg).

Ejemplo 74: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-etiloxazolidin-2-ona

15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 49 y con el uso de ácido (R)-4-(4-etil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (470 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 78 e hidrocloreuro de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (455 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 64, se obtuvo el compuesto del título (312 mg).

Ejemplo 75: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-propiloxazolidin-2-ona

20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 49 y con el uso de ácido (R)-4-(2-oxo-4-propiloxazolidin-3-il)benzoico (498 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 79 e hidrocloreuro de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (455 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 64, el compuesto del título (239 mg) se obtuvo.

Ejemplo 76: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

25 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (893 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 65 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (231 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (215 mg).

Ejemplo 77: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-etiloxazolidin-2-ona

30 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,6 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 65 y (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (553 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (336 mg).

Ejemplo 78: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

35 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (822 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 67 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (364 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (82 mg).

40 Ejemplo 79: Síntesis de hidrocloreuro de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}-4-etiloxazolidin-2-ona

45 A una mezcla de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (935 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 67, (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (300 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, carbonato de potasio (1 g) y yoduro de cobre (I) (95 mg) se agregaron tolueno (3 mL) y N,N'-dimetiletildiamina (110 µL), y la mezcla se refluyó durante 16 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo). El compuesto obtenido se

disolvió en acetato de etilo (5 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (0,6 mL), y la mezcla se filtró para dar el compuesto del título (118 mg).

Ejemplo 80: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}-4-isopropil-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona

- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (867 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 67 y (R)-(+)-4-isopropil-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (409 mg), se obtuvo el compuesto del título (35 mg).

Ejemplo 81: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

- 10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (839 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 61 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (288 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (269 mg).

15 Ejemplo 82: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-etiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (874 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 61 y (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (300 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (399 mg).

20 Ejemplo 83: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5-metiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 49 y con el uso de ácido 4-(5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (442 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 40 e hidrocloreto de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (455 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 64, se obtuvo el compuesto del título (272 mg).

25 Ejemplo 84: Síntesis de (S)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-isopropiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 49 y con el uso de ácido (S)-4-(4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (496 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 80 e hidrocloreto de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (455 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 64, se obtuvo el compuesto del título (583 mg).

30 Ejemplo 85: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-isopropil-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (890 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 61 y (R)-(+)-4-isopropil-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (409 mg), se obtuvo el compuesto del título (51 mg).

35 Ejemplo 86: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-2-fluorofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

- 40 El (R)-3-fluoro-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo (1,2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 81 se disolvió en metanol (5 mL) y 1,4-dioxano (5 mL), solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (10 mL) se agregó, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla se neutralizó con ácido hidrocloreto 1N (10 mL), y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en cloroformo (8 mL) y metanol (8 mL), hidrocloreto de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (1,1 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 64, se agregaron cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolino hidrato (DMT-MM) (829 mg) y N-metilmorfolina (550 µL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa 1N
- 45 de hidróxido de sodio, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo). El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo (50 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (1,3 mL), y la mezcla se filtró para dar el compuesto del título (494 mg).

Ejemplo 87: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}fenil-4-metiloxazolidin-2-ona

5 El ácido (R)-4-(4-metil-2-oxoxazolidin-3-il)benzoico (442 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37, hidrocloreto de 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina (435 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 48 y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM)(829 mg) se disolvieron en cloroformo (3 mL) y se agregó metanol (3 mL), N-metilmorfolina (220 µL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. A la mezcla de reacción se agregó solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo). El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo (20 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (0,5 mL), y la mezcla se filtró para dar el compuesto del título (652 mg).

Ejemplo 88: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}fenil-4-metiloxazolidin-2-ona

15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 49 y con el uso de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxoxazolidin-3-il)benzoico (221 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37 e hidrocloreto de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (254 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 49, se obtuvo el compuesto del título (296 mg).

Ejemplo 89: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-2-metilfenil-4-metiloxazolidin-2-ona

20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 86 y con el uso de (R)-3-metil-4-(4-metil-2-oxoxazolidin-3-il)benzoato de metilo (1,2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 82, se obtuvo el compuesto del título (398 mg).

Ejemplo 90: Síntesis de hidrocloreto de (R)-4-metil-3-{4-[4-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}fenil}oxazolidin-2-ona

25 A una mezcla de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxoxazolidin-3-il)benzoico (664 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37, 1-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (736 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 51 y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM) (1,2 g) se agregaron cloroformo (5 mL) y metanol (5 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo). El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo (20 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (1 mL), y la mezcla se filtró para dar el compuesto del título (310 mg).

Ejemplo 91: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}fenil-4-metiloxazolidin-2-ona

35 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 87 y con el uso de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxoxazolidin-3-il)benzoico (221 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37 y hidrocloreto de 1-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (615 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 76, se obtuvo el compuesto del título (571 mg).

Ejemplo 92: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-2-metoxifenil-4-metiloxazolidin-2-ona

40 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 87 y con el uso de (R)-3-metoxi-4-(4-metil-2-oxoxazolidin-3-il)benzoico ácido (1 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 46 e hidrocloreto de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (956 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 64, se obtuvo el compuesto del título (838 mg).

45 Ejemplo 93: Síntesis hidrocloreto de de (R)-3-{3-cloro-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}fenil-4-metiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (1,7 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 69 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (510 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (299 mg).

Ejemplo 94: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 87 y con el uso de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (221 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37 e hidrocloreto de 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (487 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 50, se obtuvo el compuesto del título (736 mg).

Ejemplo 95: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-propiloxazolidin-2-ona

10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,3 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 61 y (R)-4-propiloxazolidin-2-ona (483 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 29, se obtuvo el compuesto del título (400 mg).

Ejemplo 96: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2,6-difluorofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,6 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 60 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (607 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (337 mg).

Ejemplo 97: Síntesis de (R)-3-{2-cloro-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-3-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,7 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 70 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (607 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (288 mg).

25 Ejemplo 98: Síntesis de hidrocloreto de (R)-4-metil-3-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 87 y con el uso de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (422 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37 e hidrocloreto de 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (483 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 52, se obtuvo el compuesto del título (675 mg).

30 Ejemplo 99: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{5-cloro-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil]-2-fluorofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

35 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-cloro-5-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,5 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 72 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (400 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (347 mg).

Ejemplo 100: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

40 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 49 y con el uso de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (422 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37 y hidrocloreto de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (457 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 59, se obtuvo el compuesto del título (484 mg).

Ejemplo 101: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona

45 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 19 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,6 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 61 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (903 mg), se obtuvo el compuesto del título (1 g).

Ejemplo 102: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona

5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 19 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,2 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 65 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (849 mg), se obtuvo el compuesto del título (278 mg).

Ejemplo 103: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{3-metansulfonil-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,1 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 83 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (313 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (896 mg).

Ejemplo 104: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(5-ciclobutil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 90 y con el uso de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (422 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37 y 1-(5-ciclobutil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (350 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 58, se obtuvo el compuesto del título (429 mg).

Ejemplo 105: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5-metiloxazolidin-2-ona

20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 90 y con el uso de ácido (R)-4-(5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (422 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 41 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (383 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47, se obtuvo el compuesto del título (40 mg).

Ejemplo 106: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

25 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 90 y con el uso de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (422 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37 y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (441 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 53, el compuesto del título (502 mg) se obtuvo.

30 Ejemplo 107: Síntesis de hidrocloreto de (R)-4-metil-3-{4-[4-(5-metil-3-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 87 y con el uso de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (422 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37 e hidrocloreto de 1-(5-metil-3-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (282 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 55, se obtuvo el compuesto del título (51 mg).

35 Ejemplo 108: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{2-cloro-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-5-metoxifenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

40 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (5-cloro-4-yodo-2-metoxifenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,5 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 71 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (400 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (225 mg).

Ejemplo 109: Síntesis de 2hidrocloreto de (R)-3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona

45 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,5 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 73 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (510 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (315 mg).

Ejemplo 110: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}-4-etiloxazolidin-2-ona

5 A una mezcla de (4-bromo-2,6-difluorofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (410 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 60, (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (138 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, carbonato de potasio (276 mg) y yoduro de cobre (I) (38 mg) se agregaron tolueno (1,5 mL) y N,N'-dimetiletilendiamina (43 µL), y la mezcla se refluxó durante 2,5 hr. Dado que se dejaron los materiales de partida, yoduro de cobre (I) (38 mg) y N,N'-dimetiletilendiamina (43 µL) se agregaron y la mezcla se refluxó en forma adicional durante 2 hr. La mezcla de reacción se enfrió, acetato de etilo y solución acuosa de cloruro de amonio se agregaron y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con una mezcla 1 : 1 de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua con amoníaco, y la mezcla se lavó una vez con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (279 mg).

Ejemplo 111: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}oxazolidin-2-ona

15 A una mezcla de (4-bromo-2,6-difluorofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (410 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 60, oxazolidin-2-ona (87 mg), carbonato de potasio (277 mg) y yoduro de cobre (I) (95,8 mg) se agregaron tolueno (1 mL) y N,N'-dimetiletilendiamina (101 µL), y la mezcla se refluxó durante 8 hr. Se agregó agua a la mezcla de reacción, se extrajo la mezcla con cloroformo, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (229,3 mg).

20 Ejemplo 112: Síntesis de hidrocloreto de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5-metoximetiloxazolidin-2-ona

25 El 4-(5-metoximetil-2-oxooxazolin-3-il)benzoato de etilo (830 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 39 se disolvió en metanol (3 mL) y tetrahidrofurano (3 mL), se agregó solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (5 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 hr. La mezcla se neutralizó con ácido hidrocloreto 1N (5 mL), y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. El residuo se disolvió en cloroformo (5 mL) y metanol (5 mL), 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (574 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47 y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT-MM)(1,3 g) se agregaron, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Después de la evaporación del solvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo), y se disolvió en acetato de etilo (10 mL). Se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (0,8 mL) y la mezcla se filtró para dar el compuesto del título (484 mg).

Ejemplo 113 : Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metoxifenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

35 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 87 y con el uso de (R)-2-metoxi-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico ácido (1,1 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 45 e hidrocloreto de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (956 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 64, se obtuvo el compuesto del título (731 mg).

Ejemplo 114: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(5-isopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

40 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 90 y con el uso de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (855 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37 y 1-(5-isopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (848 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 56, se obtuvo el compuesto del título (1,1 g).

45 Ejemplo 115: Síntesis de hidrocloreto de (S)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il] (4-yodofenil)metanona (842 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 77 y (S)-4-metiloxazolidin-2-ona (303 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 44, se obtuvo el compuesto del título (758 mg).

50

Ejemplo 116: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-3-metansulfonilfenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (0,9 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 84 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (300 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (516 mg).

Ejemplo 117: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-3-metansulfonilfenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (0,9 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 85 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (300 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (427 mg).

Ejemplo 118: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3-etil-5-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 87 y con el uso de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (332 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37 e hidrocloreto de 1-(3-etil-5-metilpiridin-2-il)piperazina (363 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 54, se obtuvo el compuesto del título (446 mg).

20 Ejemplo 119: Síntesis de hidrocloreto de (S)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}fenil}-5-metiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (842 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 77 y (S)-5-metiloxazolidin-2-ona (303 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (684 mg).

25 Ejemplo 120: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}fenil}-4-isopropiloxazolidin-2-ona

30 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 87 y con el uso de ácido (R)-4-(4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (499 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 18 e hidrocloreto de 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (560 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 50, se obtuvo el compuesto del título (469 mg).

Ejemplo 121: Síntesis de hidrocloreto de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-3-metilfenil}-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona

35 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (680 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 67 y 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (294 mg), se obtuvo el compuesto del título (100 mg).

Ejemplo 122: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-3-metansulfonilfenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

40 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (1 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 89 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (303 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (422 mg).

Ejemplo 123: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-2-metilfenil}-5-metiloxazolidin-2-ona

45 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-3-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (685 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 68 y el intermediario (R)-5-metiloxazolidin-2-ona (258 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 41, se obtuvo el compuesto del título (119 mg).

Ejemplo 124: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-2-fluorofenil}-4-etiloxazolidin-2-ona

5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de (4-bromo-3-fluorofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (392 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 66 y (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (138 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (246 mg).

Ejemplo 125: Síntesis de éster (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-2-fluorofenil}-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico

10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de (4-bromo-3-fluorofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,96 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 66 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (1,33 g), se obtuvo el compuesto del título (367 mg).

Ejemplo 126: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-2-fluorofenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona

15 éster (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-2-fluorofenil}-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (309 mg) como se describe en el Ejemplo 125 se disolvió en dimetoxietano, solución acuosa 4N de hidróxido de sodio se agregó y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Con aplicación de frío con hielo, la mezcla se neutralizó con ácido hidrocórico 1N, acetato de etilo y cloruro de sodio se agregaron y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (181 mg).

20 Ejemplo 127: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-2-fluorofenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 111 y con el uso de (4-bromo-3-fluorofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (392 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 66 y oxazolidin-2-ona (87 mg), se obtuvo el compuesto del título (271,1 mg).

Ejemplo 128: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-2-metilfenil}oxazolidin-2-ona

25 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 111 y con el uso de (4-bromo-3-metilfenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (388 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 68 y oxazolidin-2-ona (87 mg), se obtuvo el compuesto del título (52,7 mg).

Ejemplo 129: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-nitrofenil}oxazolidin-2-ona

30 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 111 y con el uso de (4-bromo-2-nitrofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,5 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 63 y oxazolidin-2-ona (0,3115 g), se obtuvo el compuesto del título (1,105 g).

Ejemplo 130: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona

35 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 111 y con el uso de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il] (4-yodofenil)metanona (842 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 77 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (345 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (312 mg).

Ejemplo 131: Síntesis de hidrocóloro de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopentil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

40 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 90 y con el uso de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoico (221 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37 y 1-(5-ciclopentil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (203 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 57, se obtuvo el compuesto del título (127 mg).

Ejemplo 132: Síntesis de hidrocóloro de (R)-3-{3-metansulfonil-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona

45 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (466 mg) como se describe en el Ejemplo de

Preparación 83 y (R)-4-metoximetiloxazolidin-2-ona (131 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 38, se obtuvo el compuesto del título (296 mg).

Ejemplo 133: Síntesis de 3-{3-amino-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

5 Una mezcla de cloruro de amonio (0,779 g), hierro reducido (0,56 g), etanol (16 mL) y agua (4,3 mL) se agitó con calor a 60 - 70°C, y se agregó 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-nitrofenil}oxazolidin-2-ona (1,105 g) como se describe en el Ejemplo 129. Después de la compleción de la reacción, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (0,177 g).

10 Ejemplo 134: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 125 y luego el Ejemplo 126 y con el uso de (4-bromo-2,6-difluorofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (759 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 60, se obtuvo el compuesto del título (215 mg).

Ejemplo 135: Síntesis de 3-{3-acetilamino-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

15 A una mezcla de 3-{3-amino-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (80 mg) como se describe en el Ejemplo 133, trietilamina (0,1 mL) y cloruro de metileno (2 mL) se agregó cloruro de acetilo (0,03 mL), y se agitó la mezcla hasta la mañana siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (55,3 mg).

20 Ejemplo 136: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 111 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil) [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (451 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 89 y oxazolidin-2-ona (78 mg), se obtuvo el compuesto del título (226,6 mg).

25 Ejemplo 137: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 111 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil) [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (463 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 89 y 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (106 mg), se obtuvo el compuesto del título (85,6 mg).

30 Ejemplo 138: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxo-isotiazolidin-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona

35 A una mezcla de 3-{3-amino-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (93,1 mg) como se describe en el Ejemplo 133, trietilamina (63 µL) y tetrahidrofurano (1 mL) se agregó cloruro de 3-cloropropansulfonilo (38 µL), y se agitó la mezcla hasta la mañana siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Al residuo se agregaron 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU)(42 µL) y DMF (1 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Al residuo se agregó un solvente mixto de éter isopropílico y acetato de etilo, y los cristales precipitados se recolectaron por filtración para dar el compuesto del título (62,1 mg).

40 Ejemplo 139: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-etiloxazolidin-2-ona

45 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 111 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil) [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (400 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 89 y (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (91,3 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (109,5 mg).

Ejemplo 140: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-3-fluorofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (770 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 86 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (273 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (586 mg).

Ejemplo 141: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-3-fluorofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (600 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 87 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (170 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (321 mg).

Ejemplo 142: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-3-metansulfonilfenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona

15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 111 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (400 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 89 y (R)-4-metoximetiloxazolidin-2-ona (104 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 38, se obtuvo el compuesto del título (138,6 mg).

20 Ejemplo 143: Síntesis de hidrocloreto de (S)-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-3-metansulfonilfenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (400 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 89 y (S)-4-metiloxazolidin-2-ona (80,2 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 44, se obtuvo el compuesto del título (286,5 mg).

25 Ejemplo 144: Síntesis de (S)-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-3-metansulfonilfenil}-5-metiloxazolidin-2-ona

30 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 111 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (400 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 89 y (S)-5-metiloxazolidin-2-ona (80,2 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (258,4 mg).

Ejemplo 145: Síntesis de hidrocloreto de 3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-3-metansulfonilfenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona

35 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (400 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 89 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (91,3 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (15,9 mg).

Ejemplo 146: Síntesis de 3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)-[1,4]diazepano-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

40 Al 4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de etilo (0,235 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 12 se agregaron solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (1,3 mL) y etanol (5 mL), y se agitó la mezcla a 50°C. ácido hidrocloreto 1N (1,3 mL) se agregó, hidrocloreto de 1-(2,4-dimetilfenil)-[1,4]diazepano (0,241 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 88, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (0,277 g) y N-metilmorfolina (0,13 mL) se agregaron, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (41,8 mg).

45

Ejemplo 147: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-2-fluorofenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona

5 La (R)-3-[2-fluoro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil]-4-metoximetiloxazolidin-2-ona (343 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 94 se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL), se agregaron 2,3,5-tricloropiridina (275 mg) y carbonato de potasio (562 mg) y se agitó la mezcla a 100°C. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo con aplicación de frío con hielo y los materiales insolubles se eliminaron por filtración. Se agregó agua al filtrado y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (240 mg).

10 Ejemplo 148: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-2-fluorofenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona

15 La (R)-3-{4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-2-fluorofenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona (216 mg) como se describe en el Ejemplo 147, se agregaron acetato de paladio (II) (10,2 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (37,5 mg), fluoruro de potasio (212 mg), ácido metilborónico (109 mg) y tetrahidrofurano (2,3 mL), y la mezcla se reflujo bajo un chorro de nitrógeno durante 2 hr. Con aplicación de frío con hielo, salmuera saturada se agregó a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol). Con aplicación de frío con hielo, acetato de etilo, ácido hidroclicórico 1N y agua se agregaron y se extrajo la mezcla con agua. La fase acuosa se lavó con acetato de etilo, se neutralizó con carbonato ácido de sodio, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida para dar el compuesto del título (173 mg).

Ejemplo 149: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-etiloxazolidin-2-ona

25 A una mezcla de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (473 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 95, (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (138 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, carbonato de potasio (415 mg) y yoduro de cobre (I) (38 mg) se agregaron tolueno (2 mL) y N,N'-dimetiletildiamina (43 µL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 hr. La mezcla de reacción se enfrió, acetato de etilo y solución acuosa de cloruro de amonio se agregaron y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con una mezcla 1 : 1 de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua con amonio, se lavó una vez con solución acuosa saturada de cloruro de amonio, una vez con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (377 mg).

Ejemplo 150: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

35 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (473 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 95, oxazolidin-2-ona (104 mg), se obtuvo el compuesto del título (367 mg).

Ejemplo 151:(S)-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5-metiloxazolidin-2-ona

40 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (473 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 95 y (S)-5-metiloxazolidin-2-ona (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (343 mg).

Ejemplo 152: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (473 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 95 y 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (138 mg), se obtuvo el compuesto del título (198 mg).

45 Ejemplo 153: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-etiloxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (447 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 97 y (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (138 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (292 mg).

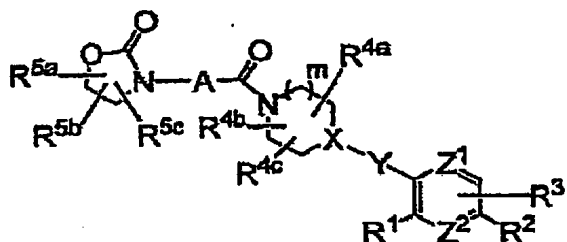
Ejemplo 154: Síntesis de 3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il] (4-yodofenil)metanona (447 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 97 y oxazolidin-2-ona (104 mg), se obtuvo el compuesto del título (327 mg).

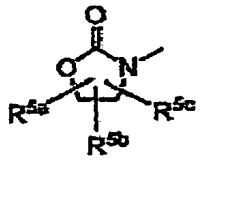
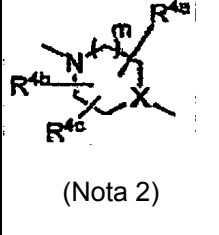
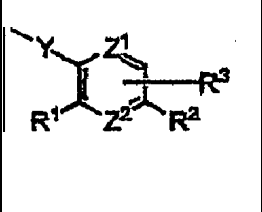
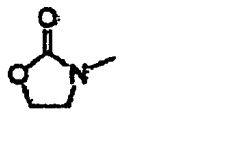
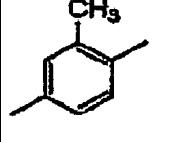
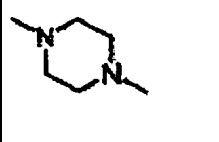
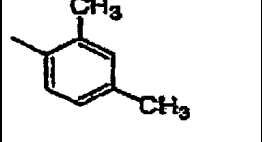
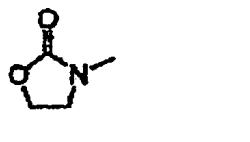
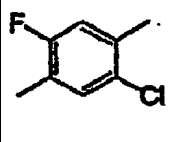
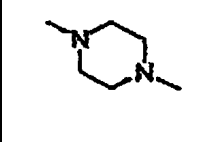
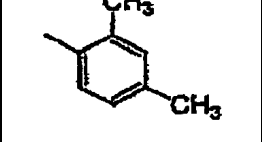

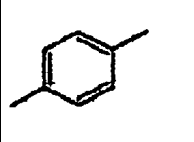
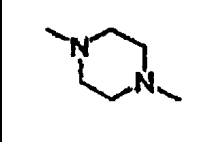
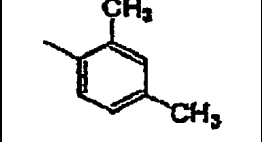
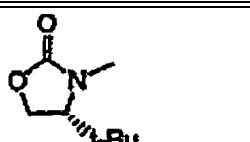
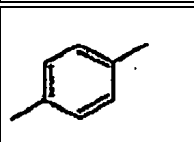
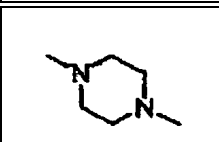
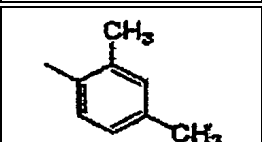
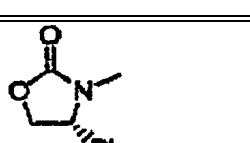
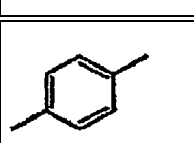
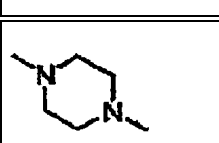
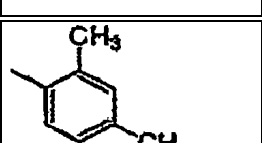
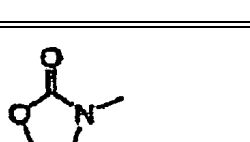
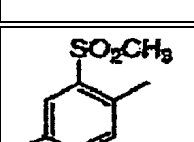
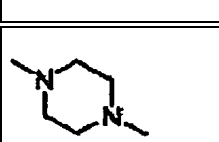
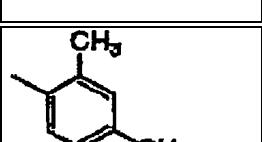
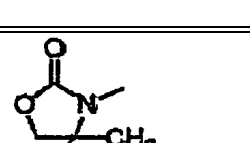
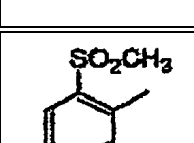
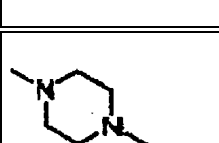
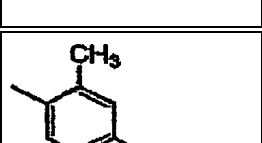
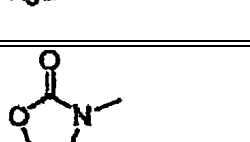
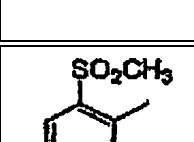
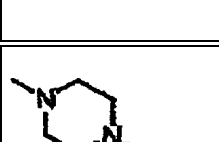
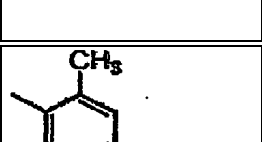
5 Ejemplo 155: Síntesis de (S)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5-metiloxazolidin-2-ona

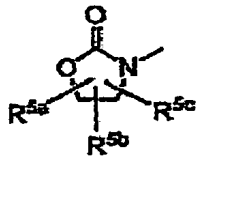
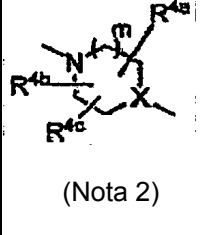
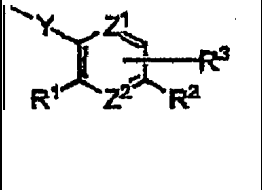
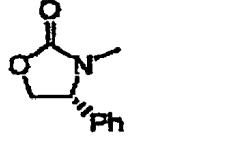
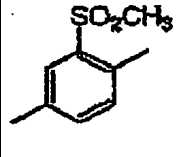
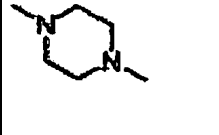
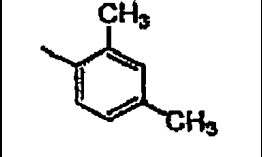
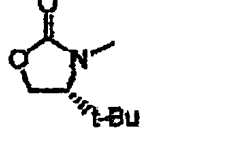
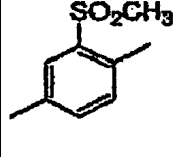
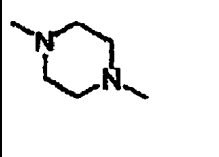
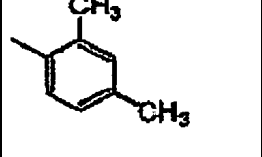
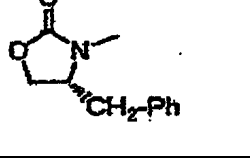
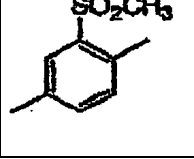
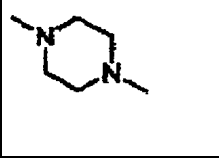
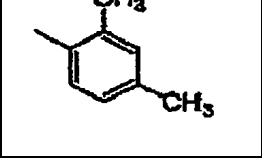
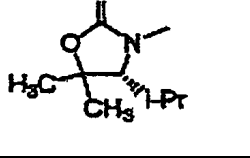
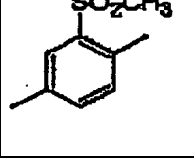
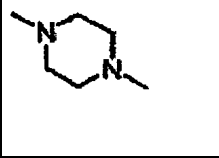
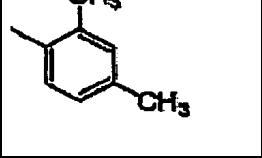
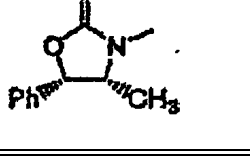
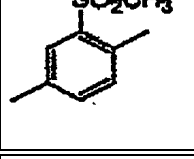
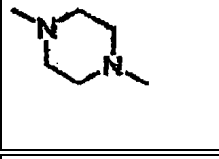
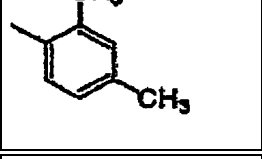
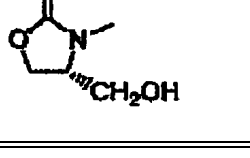
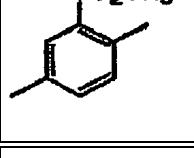
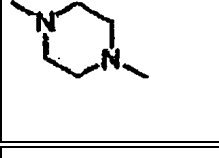
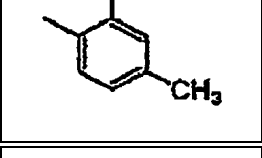
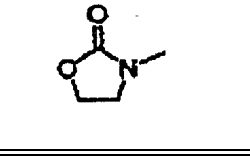
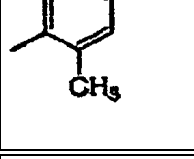
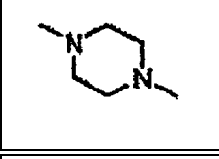
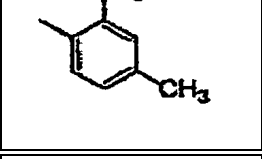

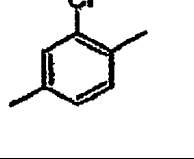
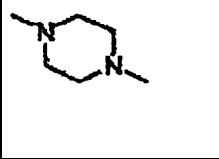
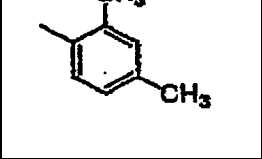
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il] (4-yodofenil)metanona (447 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 97 y (S)-5-metiloxazolidin-2-ona (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (344 mg).

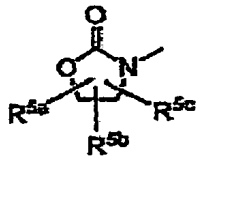
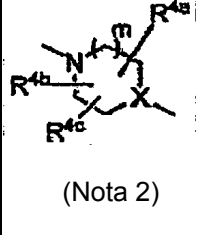
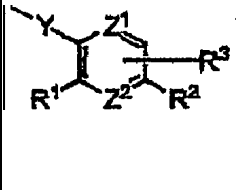
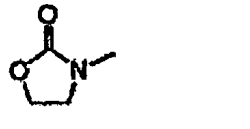
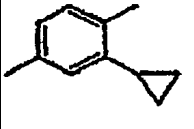
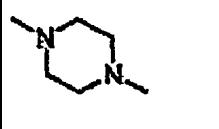
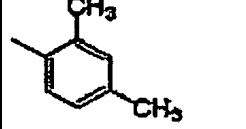

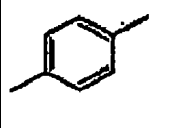
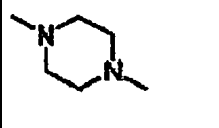
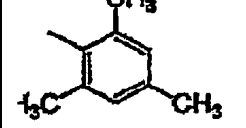
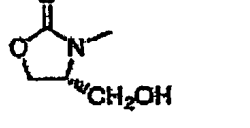
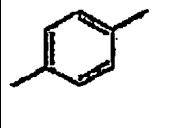
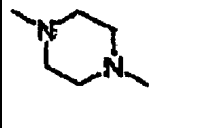
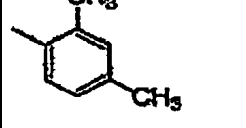
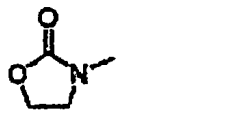
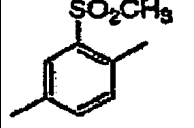
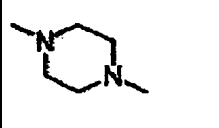
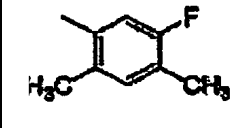
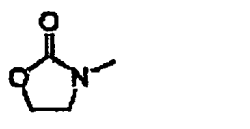
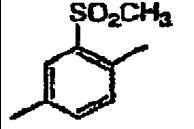
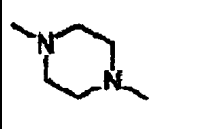
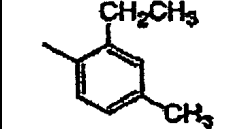
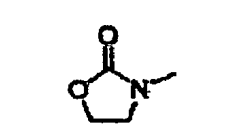
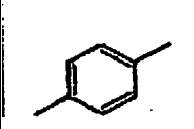
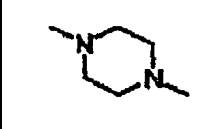
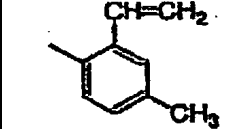
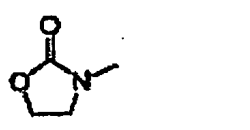
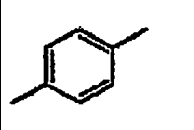
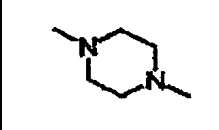
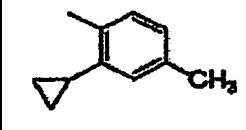
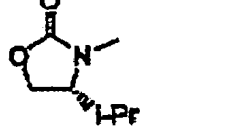
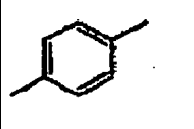
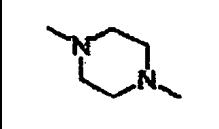
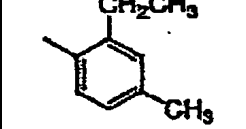
10 Los compuestos obtenidos en el Ejemplos 1 - 155 son como se describe a continuación.

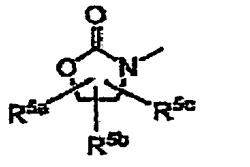
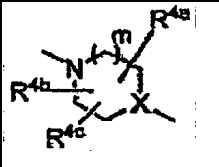
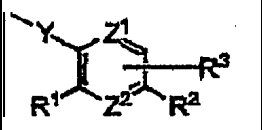
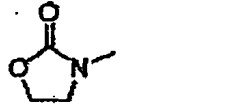
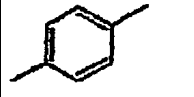
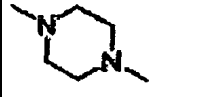
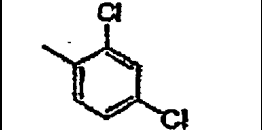
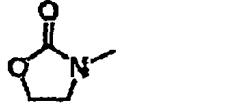
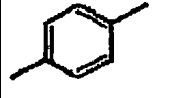
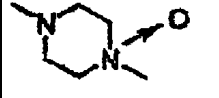
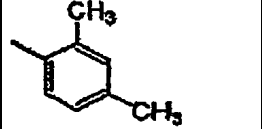
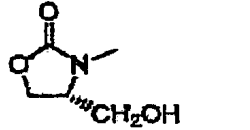
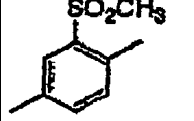
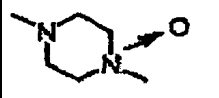
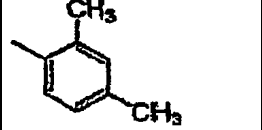

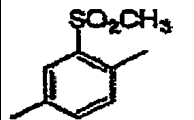
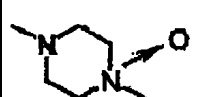
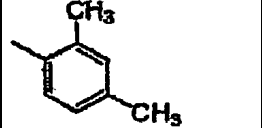
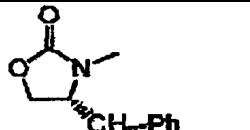
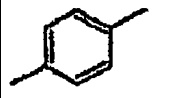
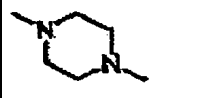
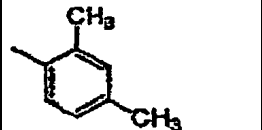

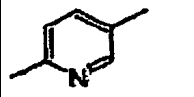
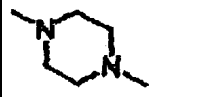
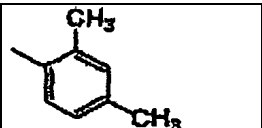
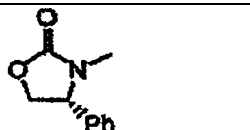
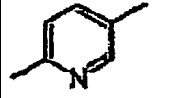
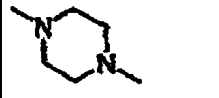
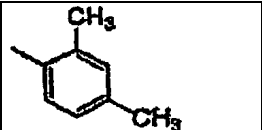

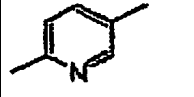
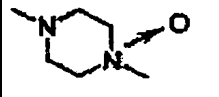
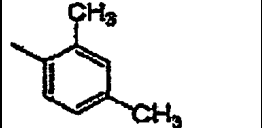


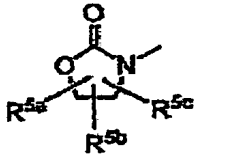
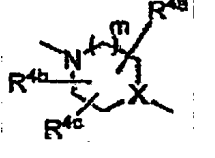
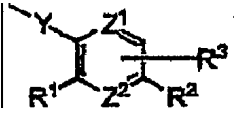
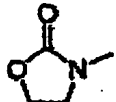
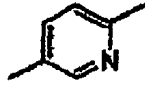
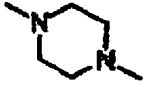
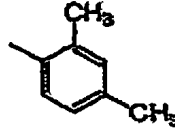
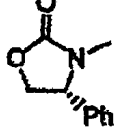
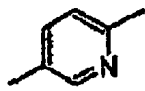
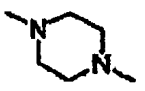
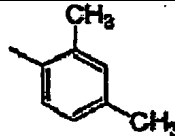
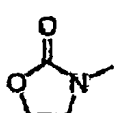
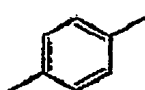
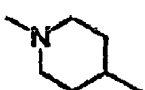
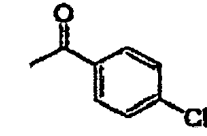
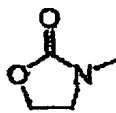
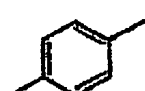
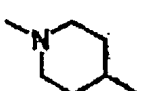
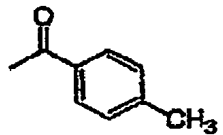
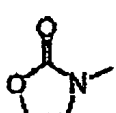
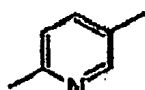
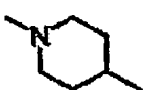
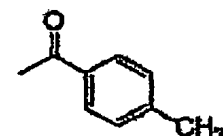
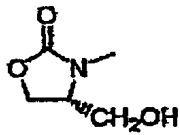
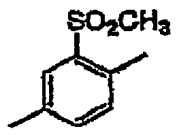

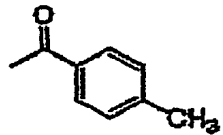
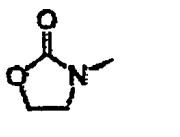
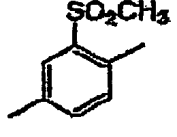
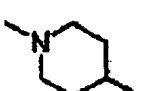
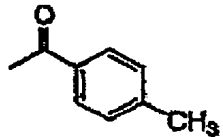
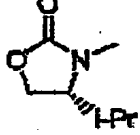
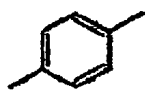

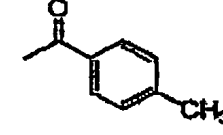
Ej.		-A-(Nota 1)			sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
1						416
2						398
3						414
4						398
5						410

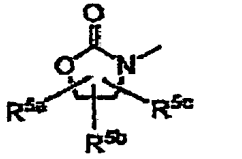
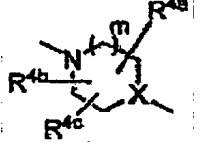
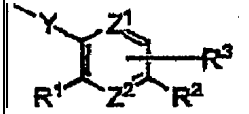
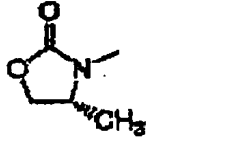
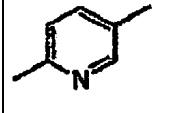
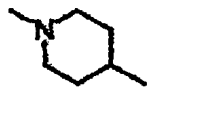
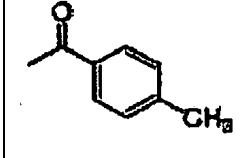
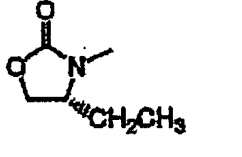
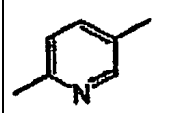
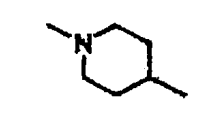
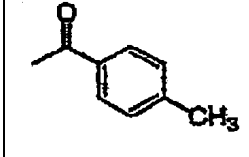
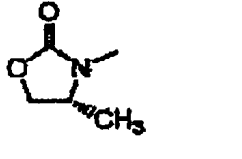
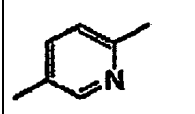
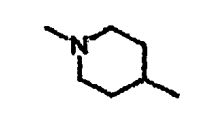
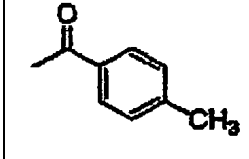
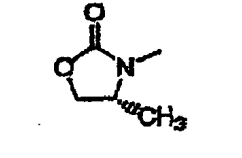
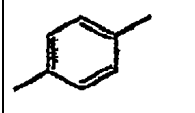
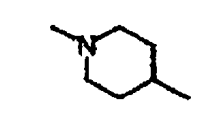
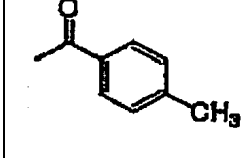
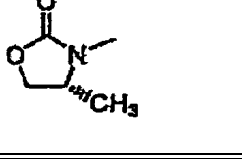
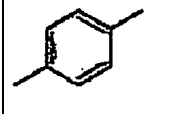
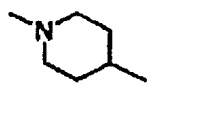
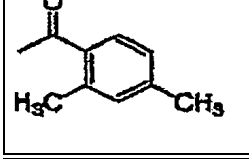
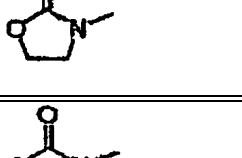
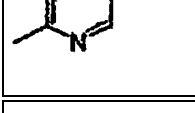
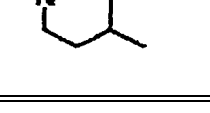
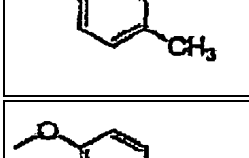
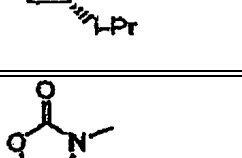

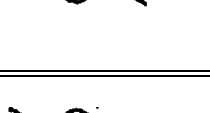
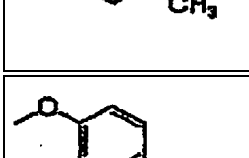




Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
6						394
7						432
8						380
9						436
10						456
11						458
12						486
13						500

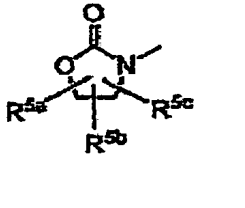
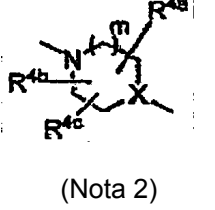
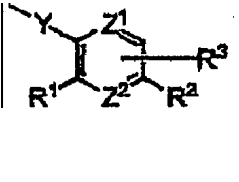
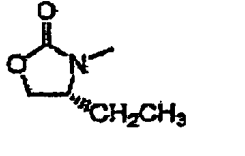
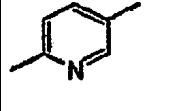
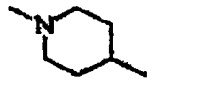
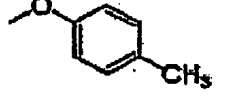
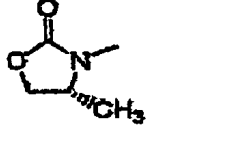
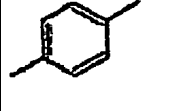
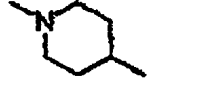
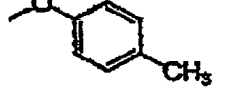
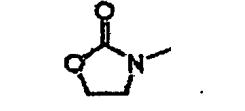
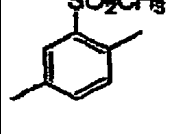
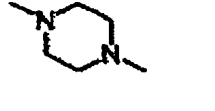
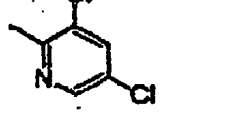
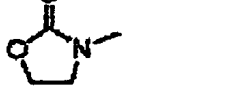
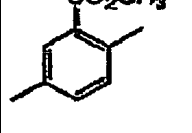
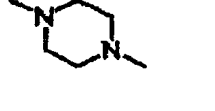
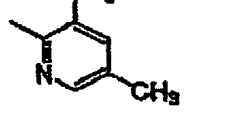
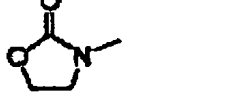
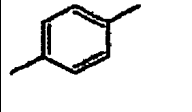
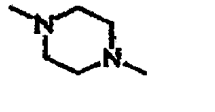
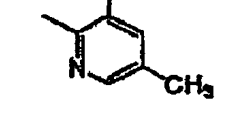
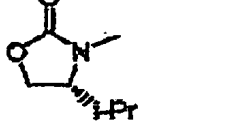
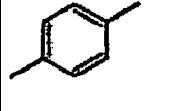
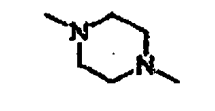
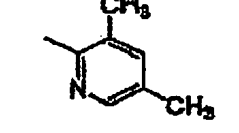
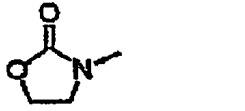
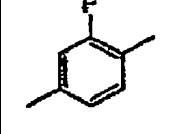

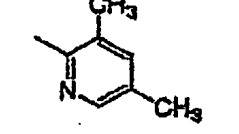
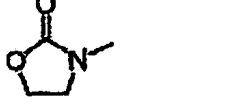
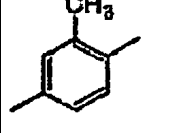

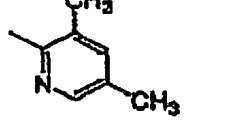
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
14						534
15						514
16						548
17						528
18						548
19						488
20						394
21						414

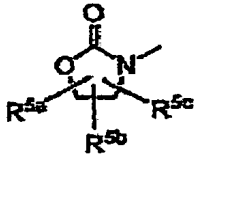
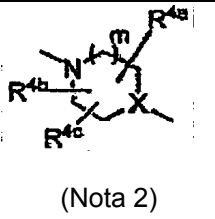
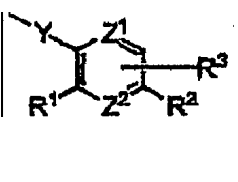
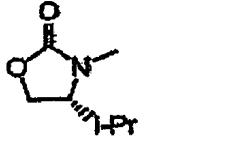
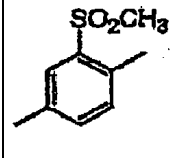
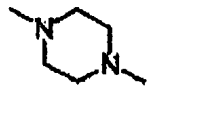
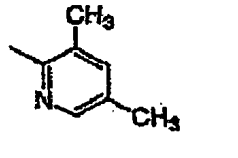
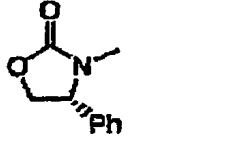
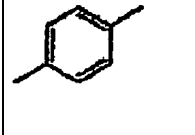
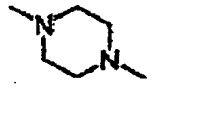
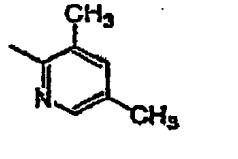
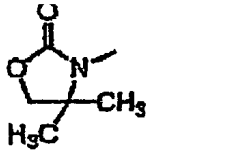
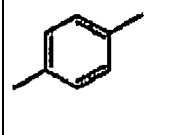
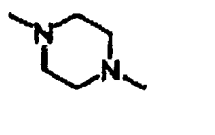
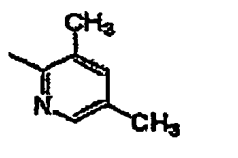
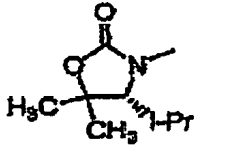
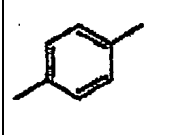
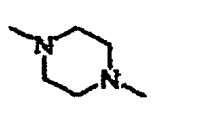
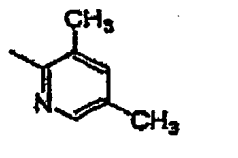
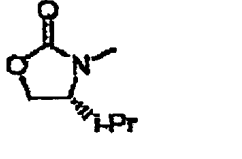
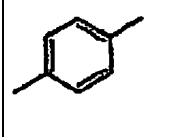
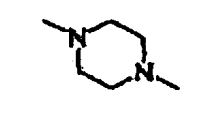
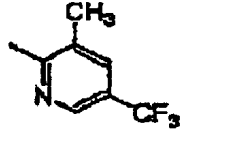
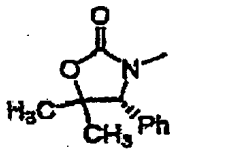
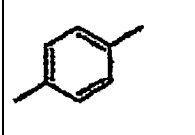
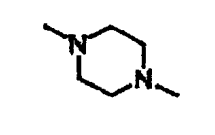
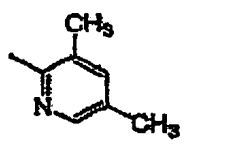
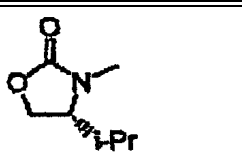
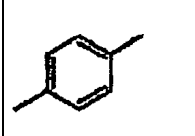
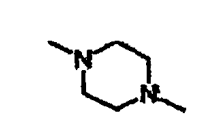
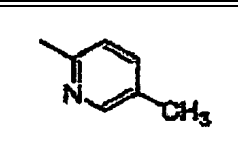
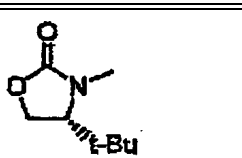
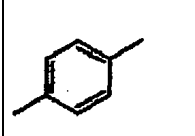
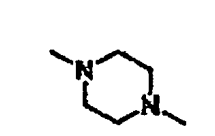
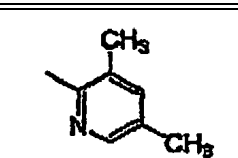
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
22						420
23						394
24						410
25						476
26						472
27						392
28						408
29						436

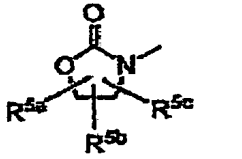
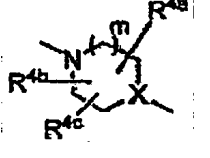
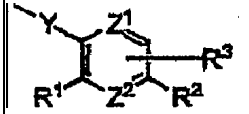
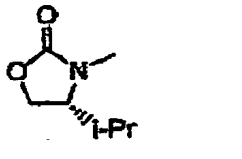
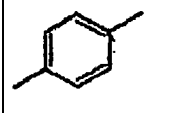
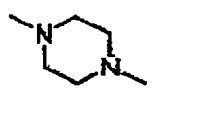
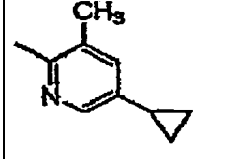
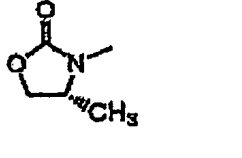
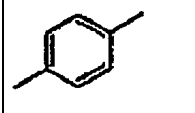
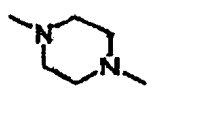
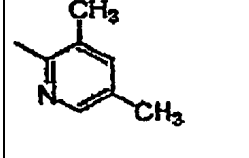
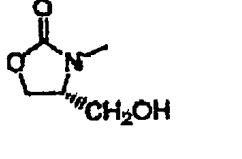
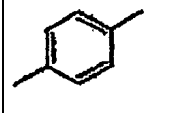
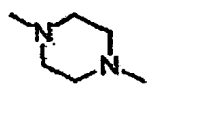
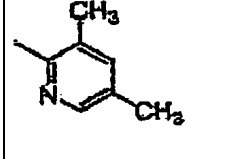
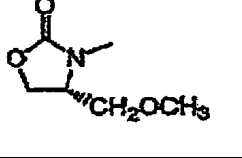
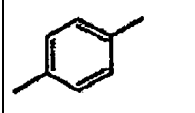
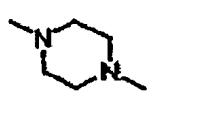
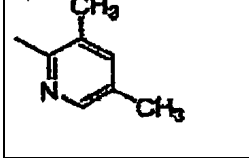
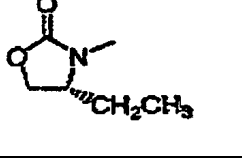
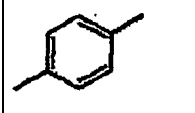
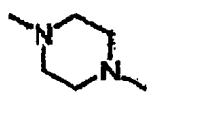
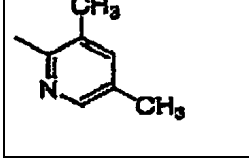
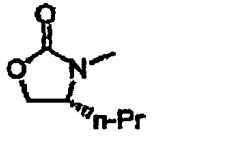
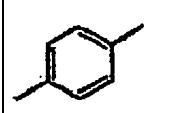
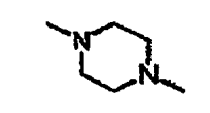
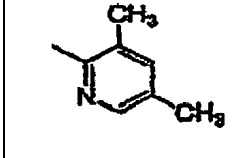
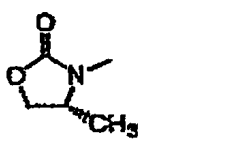
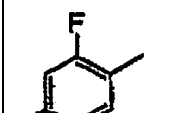
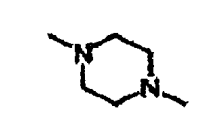
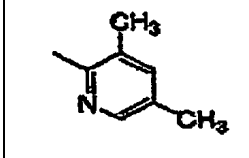
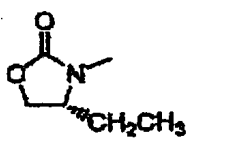
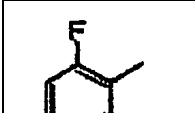
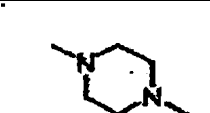
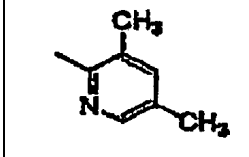
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
30						420
31						396
32						504
33						516
34						470
35						381
36						457
37						397

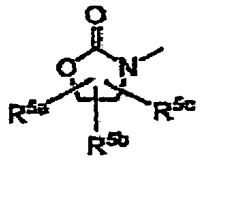
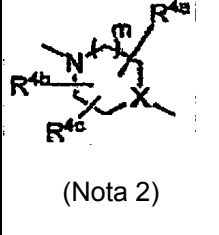
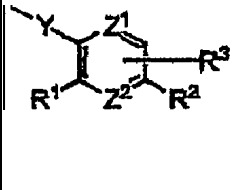
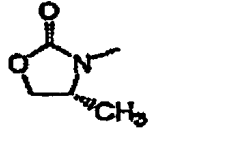
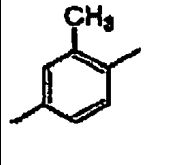
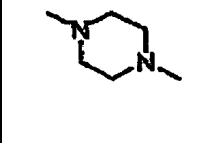
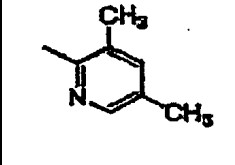
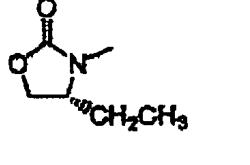
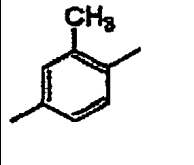
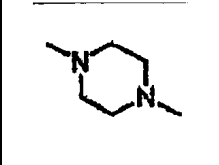
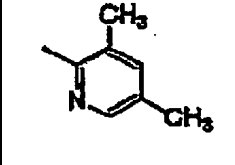
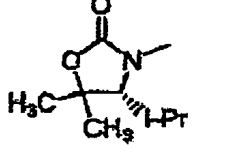
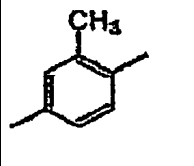
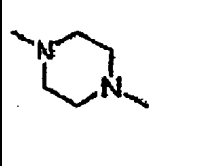
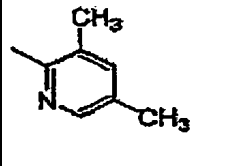
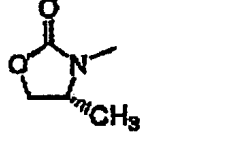
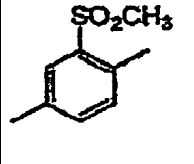
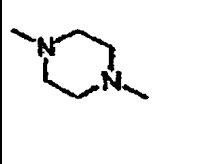
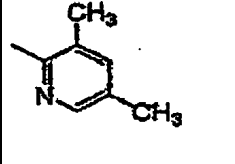
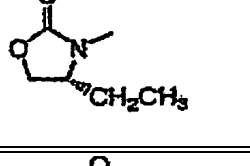
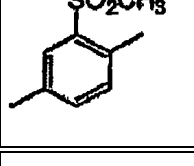
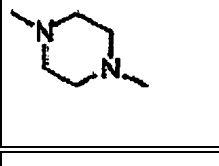
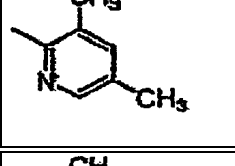
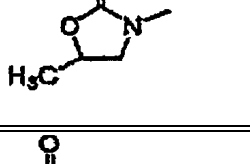
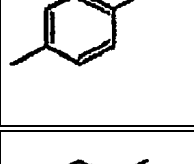
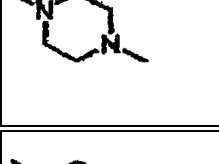
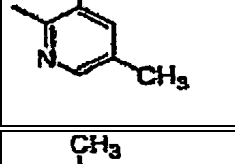
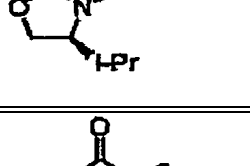
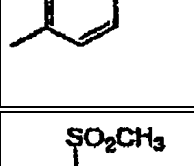
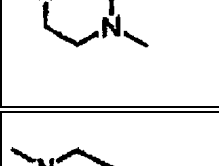
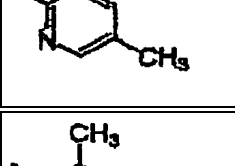
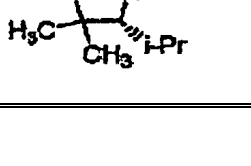
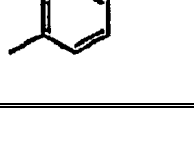
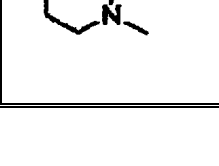
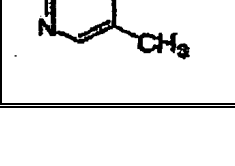
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
38						381
39						457
40						413
41						393
42						394
43						501
44						471
45						435

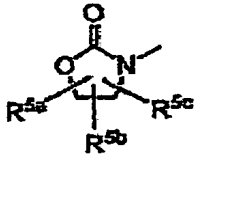
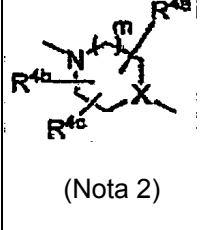
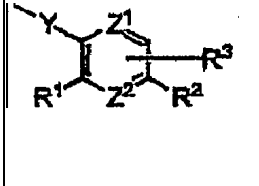
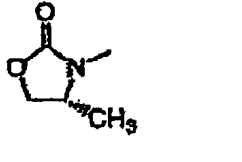
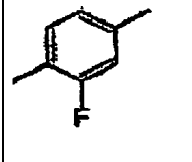
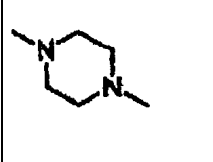
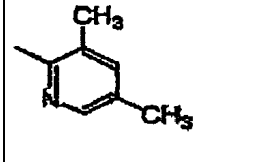
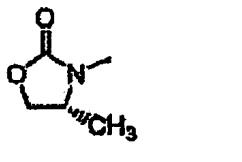
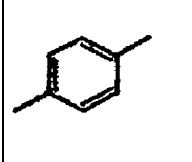
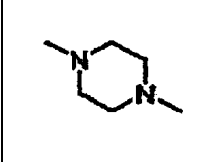
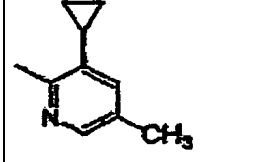
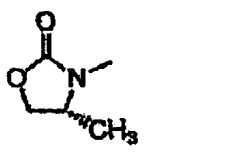
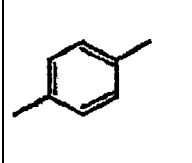
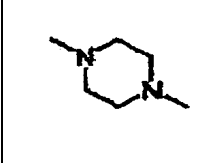
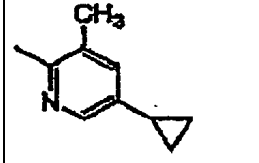
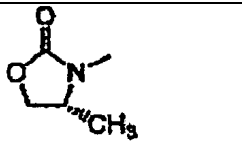
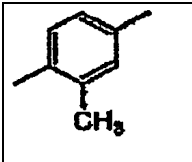
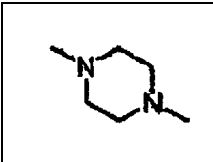
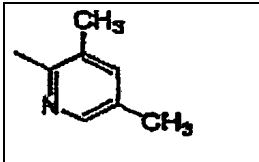
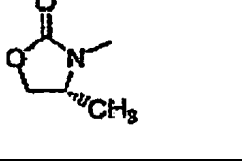
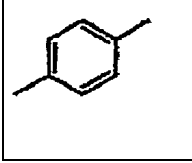
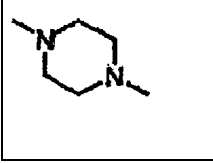
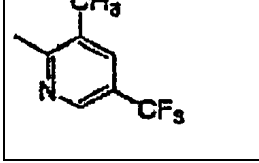
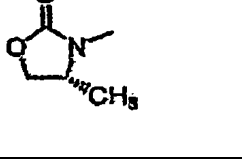
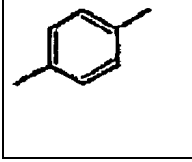
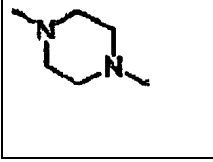
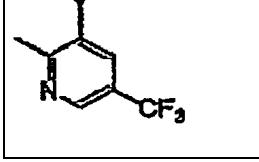
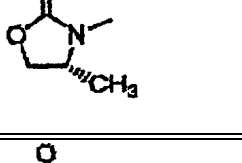
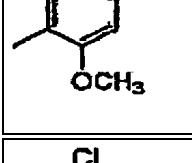
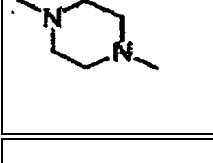
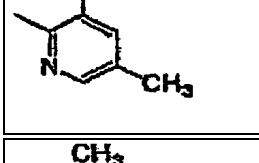
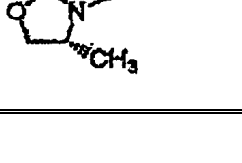
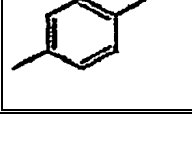
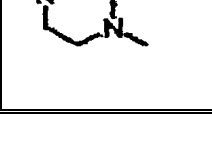
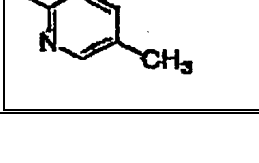
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
46						408
47						422
48						408
49						407
50						421
51						382
52						423
53						396

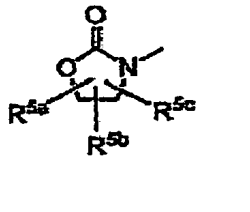
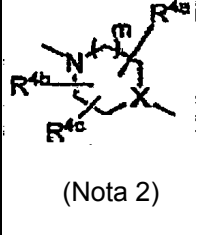
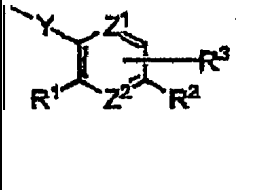
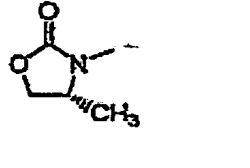
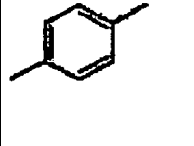
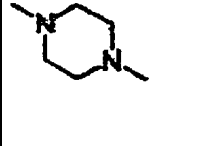
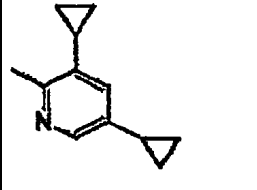
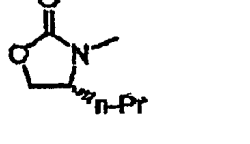
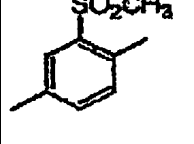
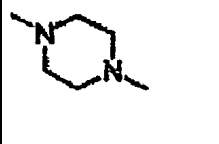
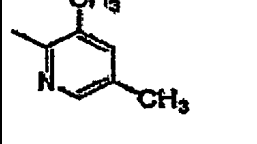
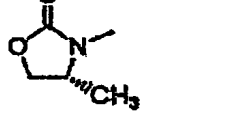
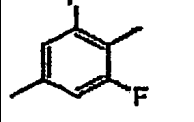
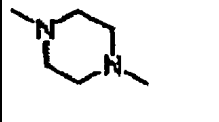
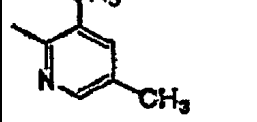

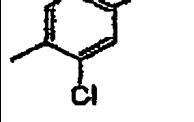
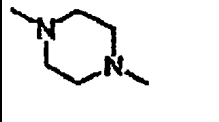
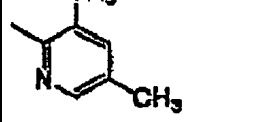

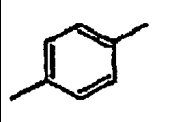

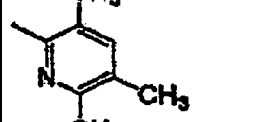
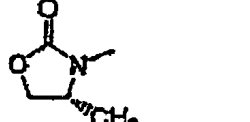
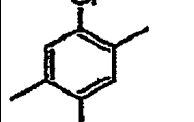
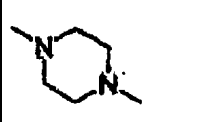
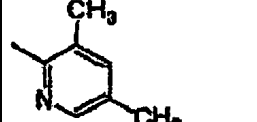
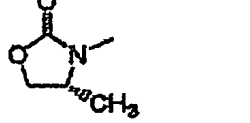
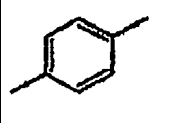
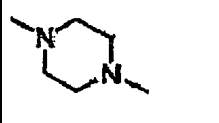
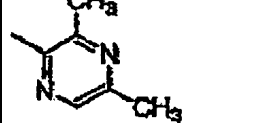
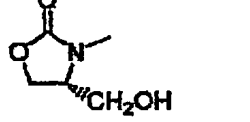
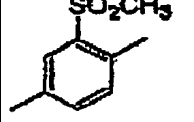
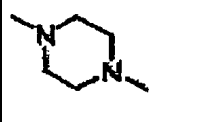
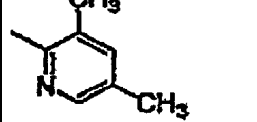
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
54						410
55						395
56						499
57						459
58						381
59						423
60						399
61						395

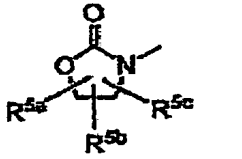
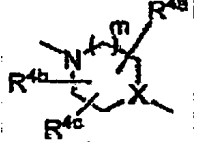
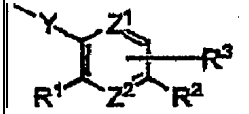
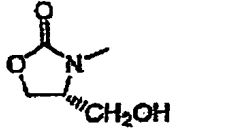
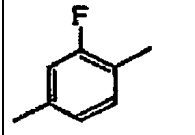
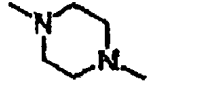
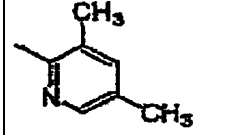
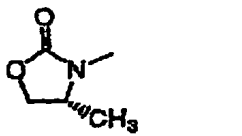
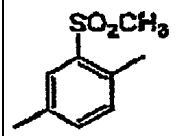
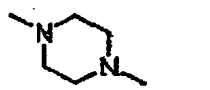
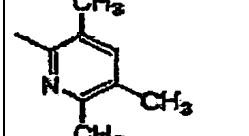
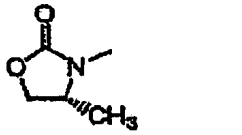
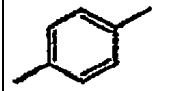
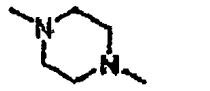
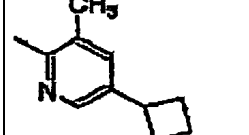
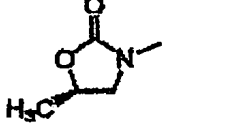
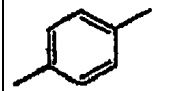
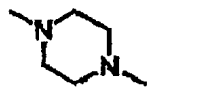
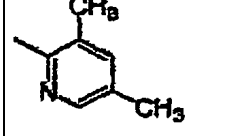
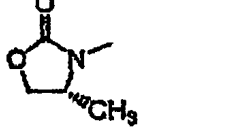
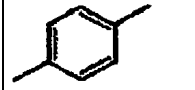
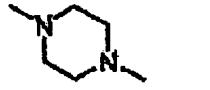
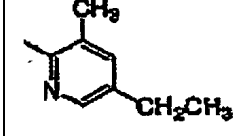
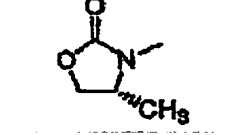
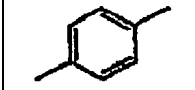

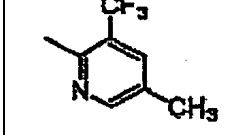

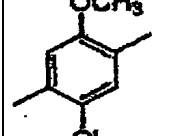
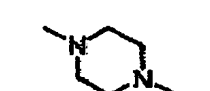
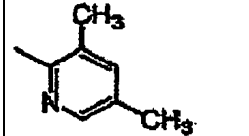
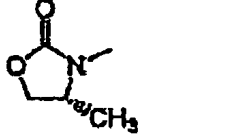
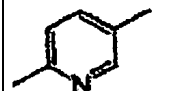
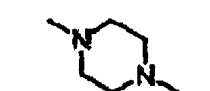
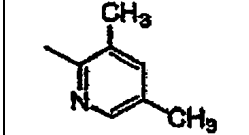
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
62						501
63						457
64						409
65						451
66						477
67						485
68						409
69						437

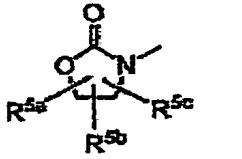
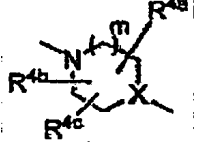
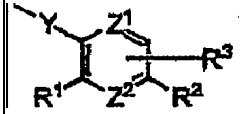
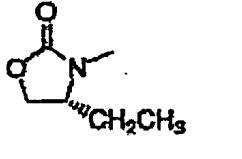
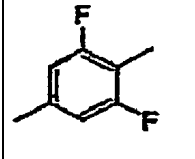
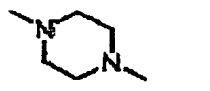
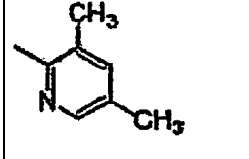
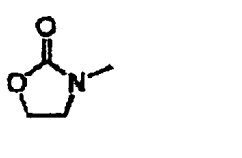
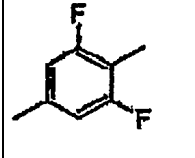
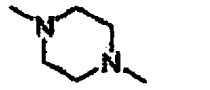
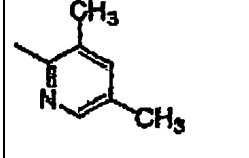
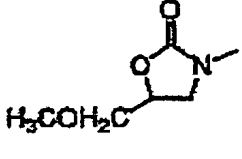
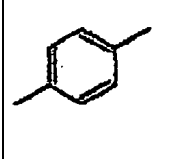
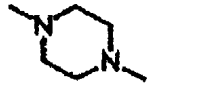
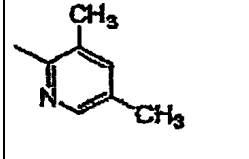
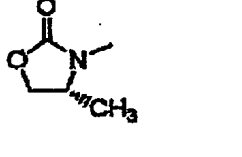
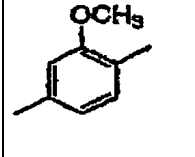
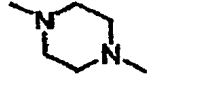
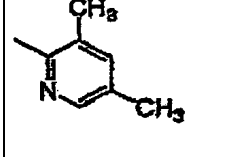
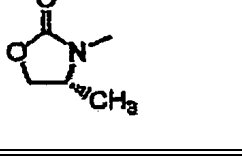
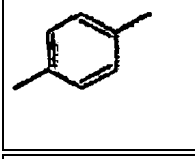
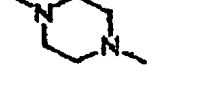
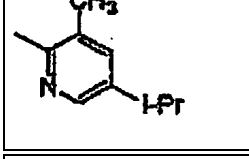
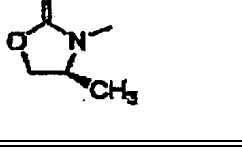
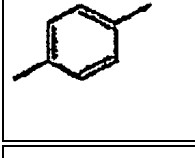
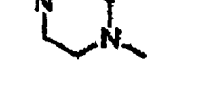
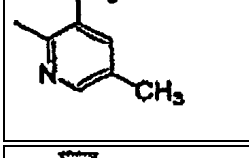
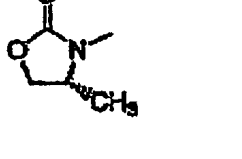
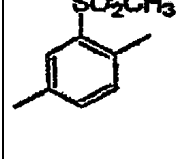
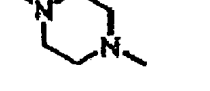
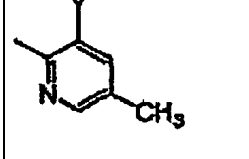
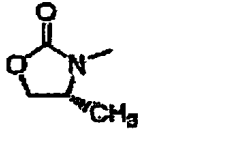
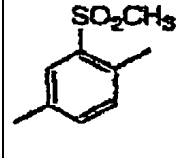
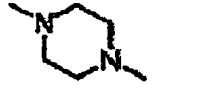
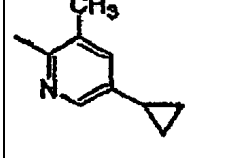
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
70						449
71						395
72						411
73						425
74						409
75						423
76						413
77						427

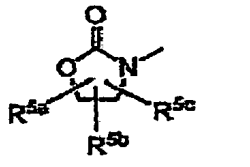
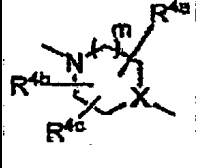
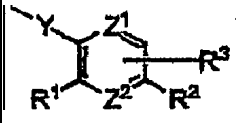
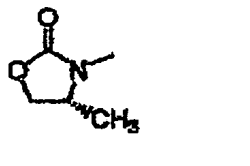
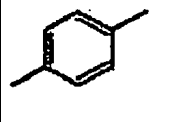
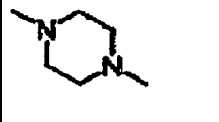
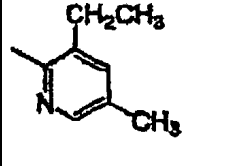
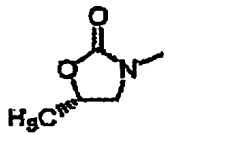
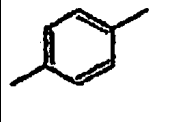

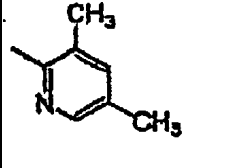
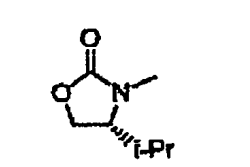
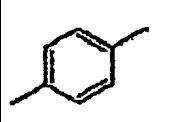
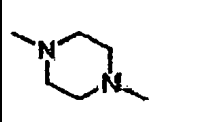
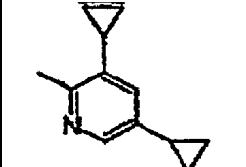
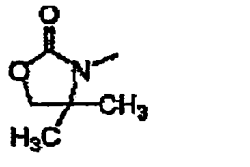
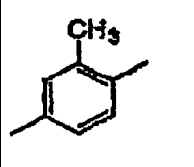
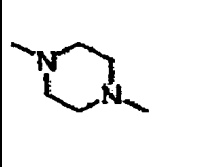
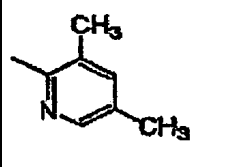
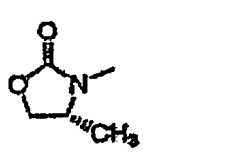
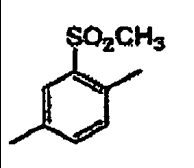
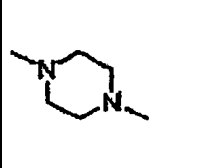
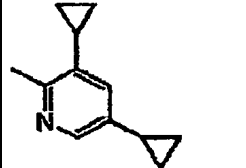
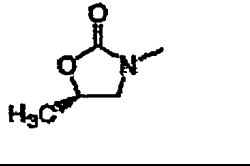
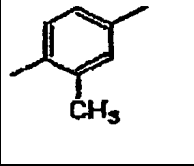
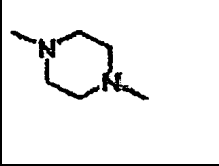
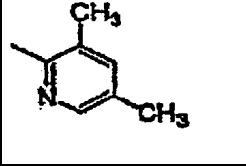
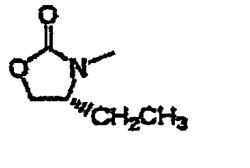
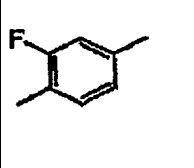
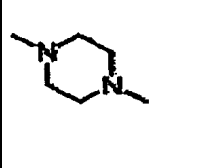
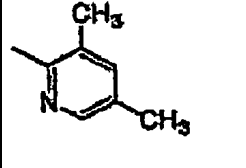
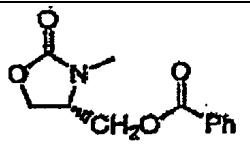
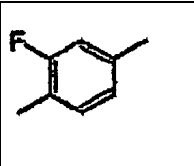
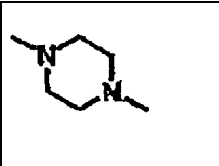
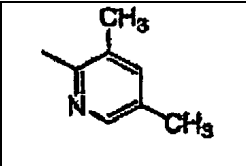
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
78						409
79					Sal de HCl	423
80						465
81						473
82						487
83						395
84						423
85						529

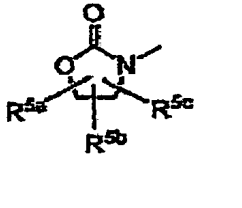
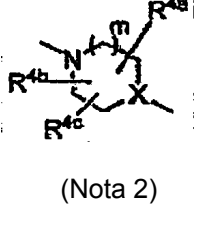
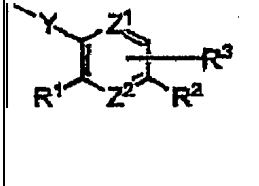
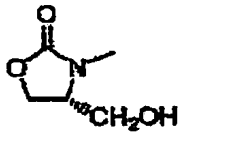
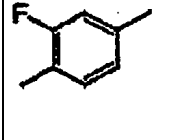
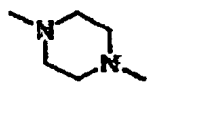
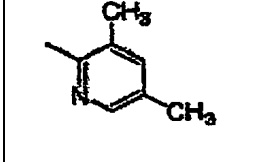
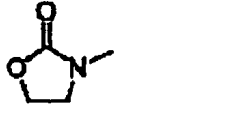
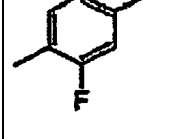
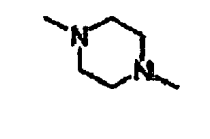
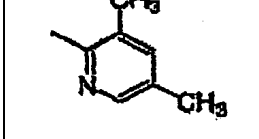
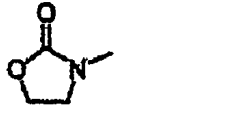
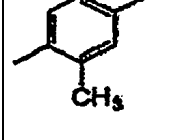
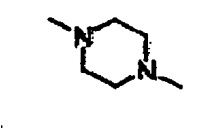
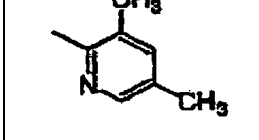
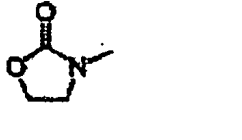
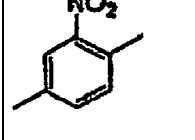
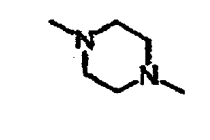
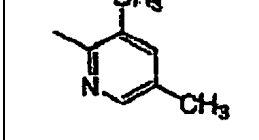
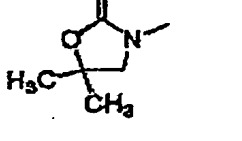
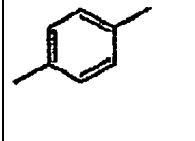
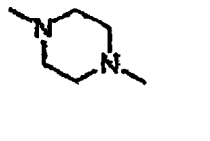
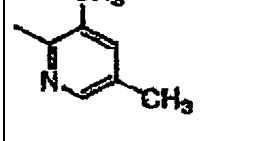
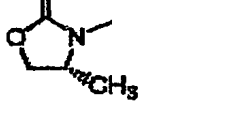
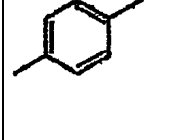
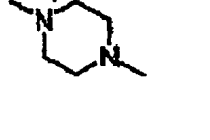
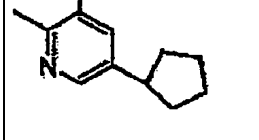
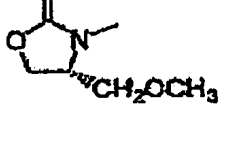
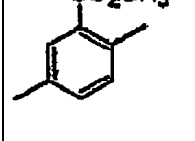
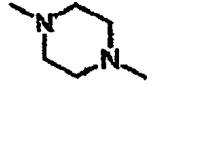
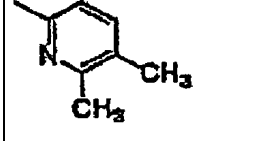
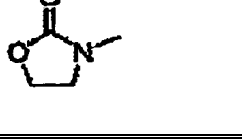
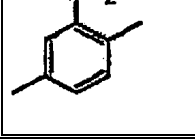
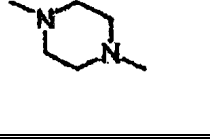
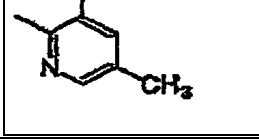
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
86					Sal de HCl	413
87					Sal de HCl	421
88						421
89					Sal de HCl	409
90					Sal de HCl	449
91					Sal de HCl	475
92					Sal de HCl	425
93					Sal de HCl	429

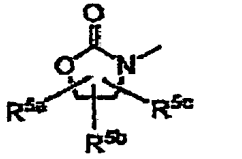
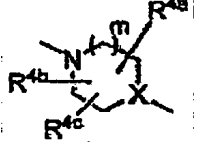
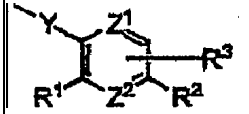
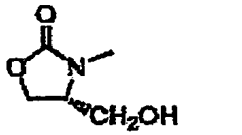
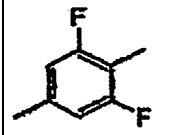
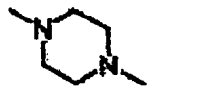
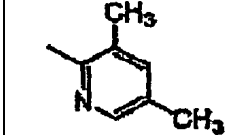
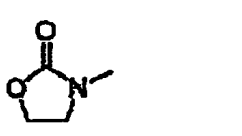
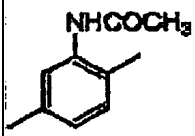
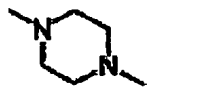
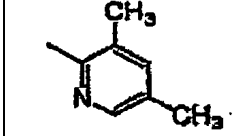
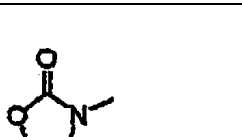
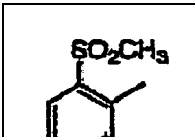

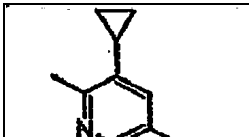
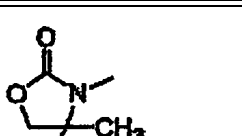
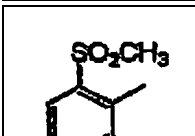

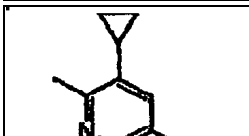
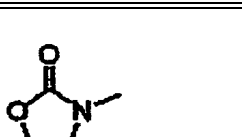
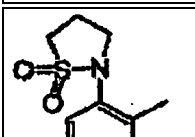

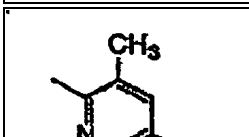
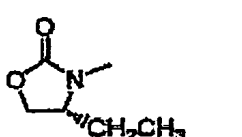
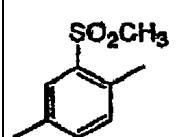
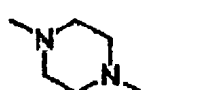
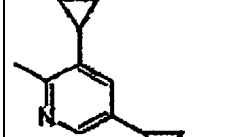
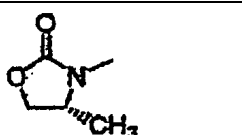
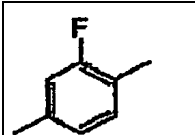
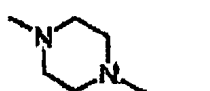
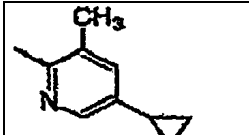
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
94					Sal de HCl	447
95					Sal de HCl	501
96					Sal de HCl	431
97						429
98					Sal de HCl	409
99					Sal de HCl	447
100						396
101						489

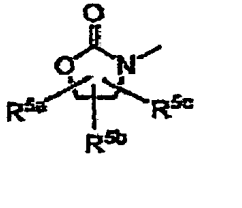
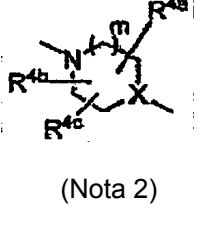
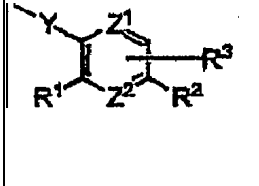
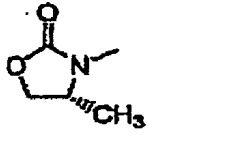
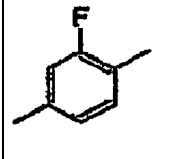
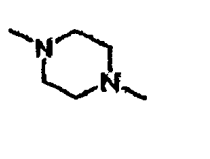
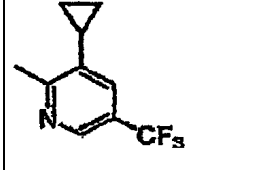
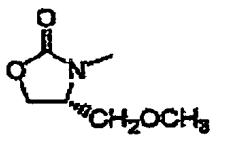
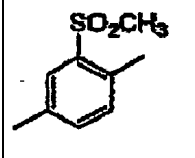
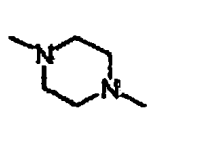
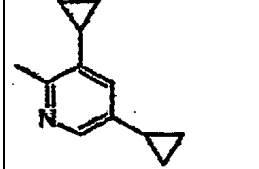
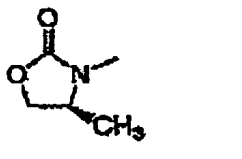
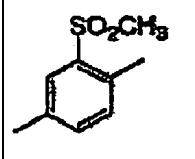
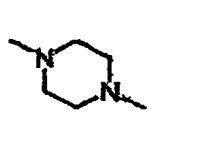
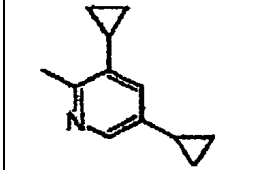
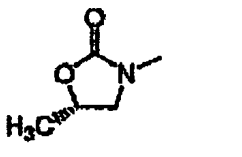
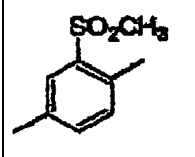
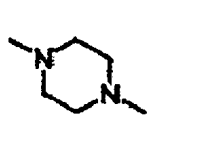
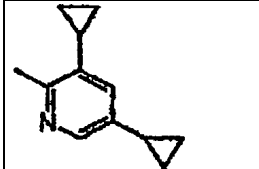
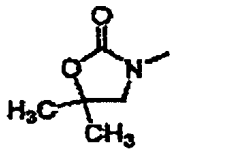
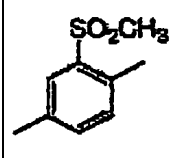
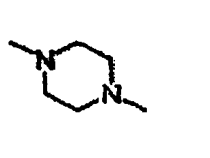
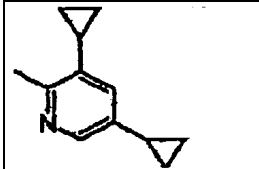
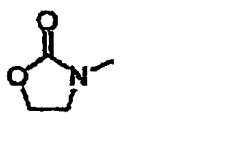
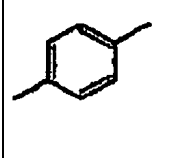
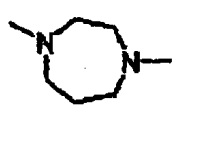
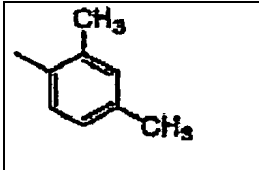
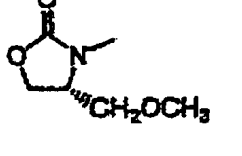
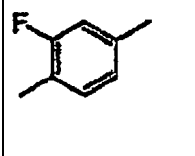
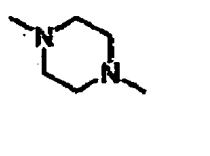
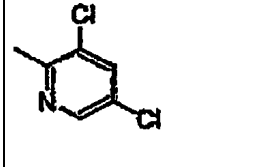
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
102						429
103					Sal de HCl	487
104					Sal de HCl	435
105					Sal de HCl	395
106					Sal de HCl	409
107					Sal de HCl	449
108					Sal de HCl	459
109					sal de 2RCl	396

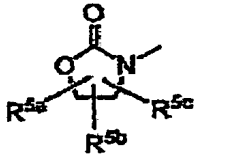
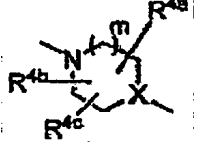
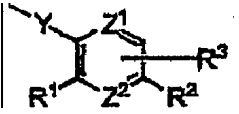
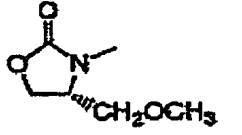
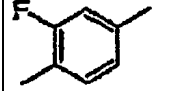
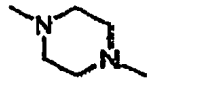
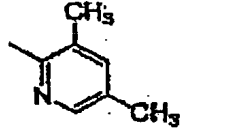
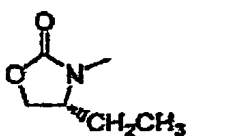
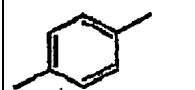
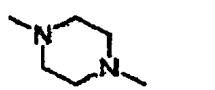
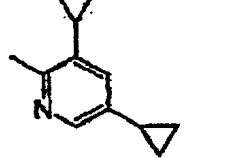

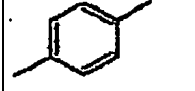
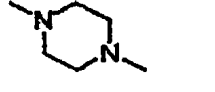
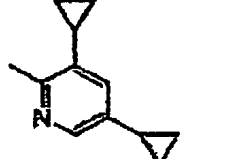
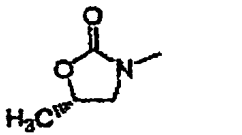
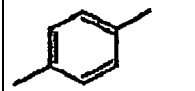

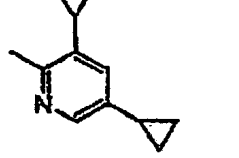
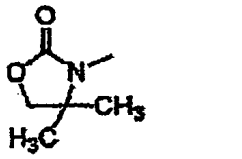
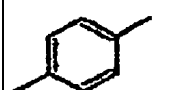
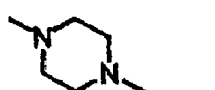
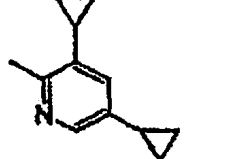
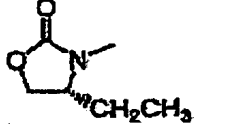
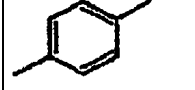

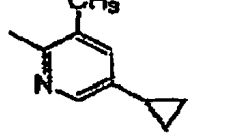
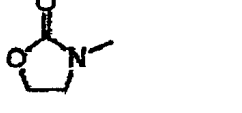
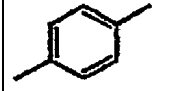

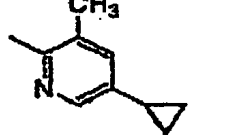
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
110						445
111						417
112					Sal de HCl	425
113					Sal de HCl	425
114					Sal de HCl	423
115					Sal de HCl	395
116					Sal de HCl	499
117					Sal de HCl	499

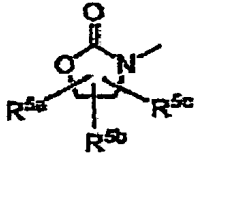
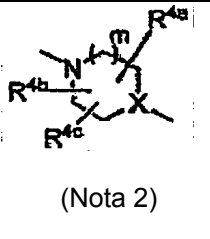
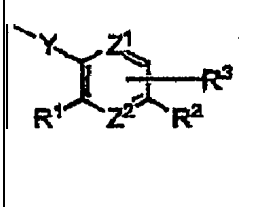
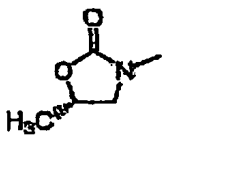
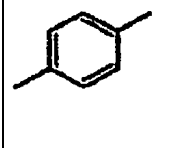
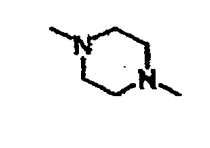
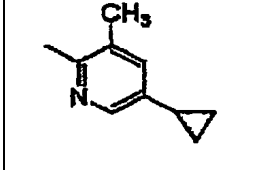
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
118					Sal de HCl	409
119					Sal de HCl	395
120					Sal de HCl	475
121					Sal de HCl	423
122					Sal de HCl	525
123					Sal de HCl	409
124						427
125						533

Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
126						429
127						399
128						395
129						426
130						409
131					Sal de HCl	449
132					Sal de HCl	517
133						396

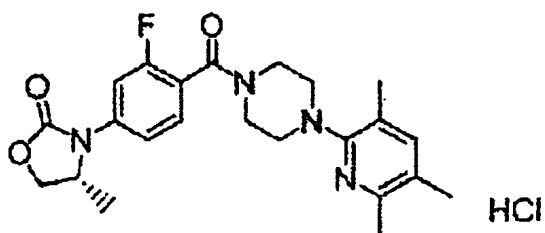
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
134						447
135						438
136						511
137						539
138						500
139						539
140					Sal de HCl	439

Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
141					Sal de HCl	493
142						555
143					Sal de HCl	525
144						525
145					Sal de HCl	539
146						394
147						483

Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
148						443
149						461
150						433
151						447
152						461
153						435
154						407

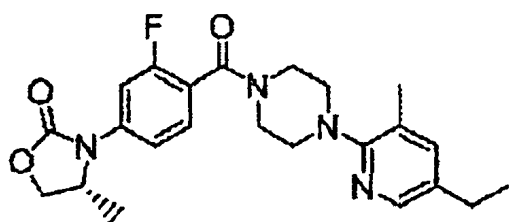
Ej.		-A-(Nota 1)	 (Nota 2)		sal	MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
155						421
<p>(Nota 1) la unión izquierda se une un átomo de nitrógeno, la unión derecha se une un átomo de carbono (Nota 2) la unión izquierda se une un átomo de nitrógeno, la unión derecha se une a Y En la Tabla, t-Bu es 1,1-dimetiletilo (terc-butilo), Ph es fenilo, i-Pr es 1-metiletil(isopropil), n-Pr es propilo.</p>						

Ejemplo 156: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



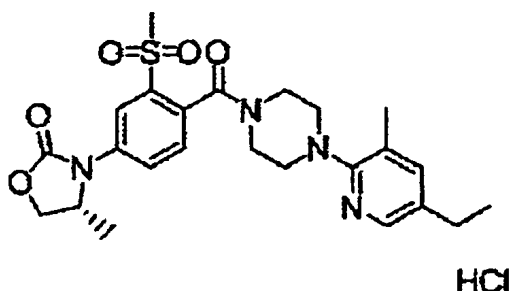
- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (406 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 98 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (152 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (98 mg). MS (ESI) m/z: 427 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 157: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



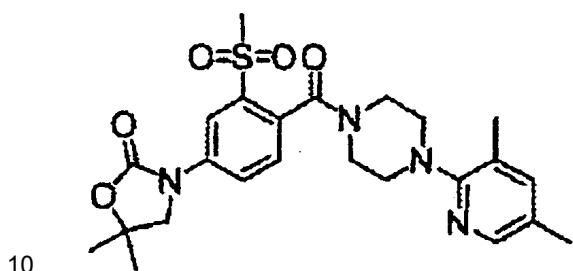
- 15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (630 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 100 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (243 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (385 mg). MS (ESI) m/z: 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 158: Síntesis de hidrocloruro de (R)-3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



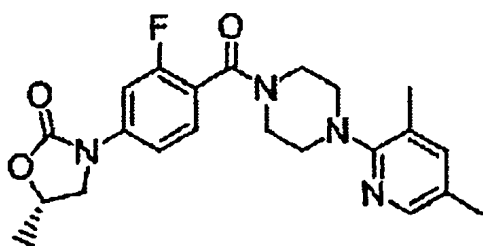
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,1 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 101 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (354 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (239 mg). MS (ESI) m/z: 487 (M+H)⁺.

Ejemplo 159: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



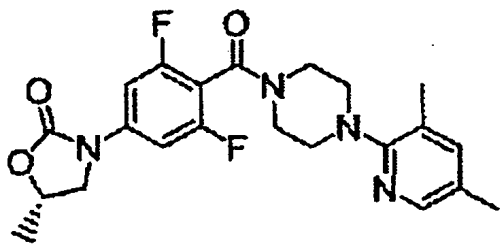
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metansulfonilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (679 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 61 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (259 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (232 mg). MS (ESI) m/z: 487 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 160: Síntesis de (S)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metiloxazolidin-2-ona



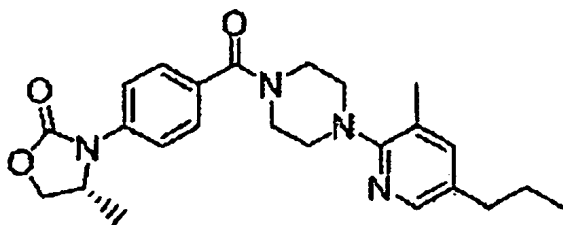
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (498 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 65 y (S)-5-metiloxazolidin-2-ona (197 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (429 mg). MS (ESI) m/z: 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 161: Síntesis de (S)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}-5-metiloxazolidin-2-ona



5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (615 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 60 y (S)-5-metiloxazolidin-2-ona (243 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (337 mg). MS (ESI) m/z: 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 162: Síntesis de hidrocloreto de (R)-4-metil-3-{4-[4-(3-metil-5-propilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

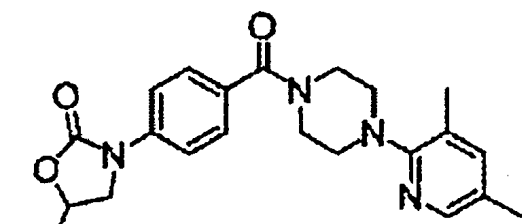


HCl

10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 87 y con el uso de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxoxazolidin-3-il)benzoico (332 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37 y 1-(3-metil-5-propilpiridin-2-il)piperazina (325 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 102, se obtuvo el compuesto del título (126 mg).

15 MS (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

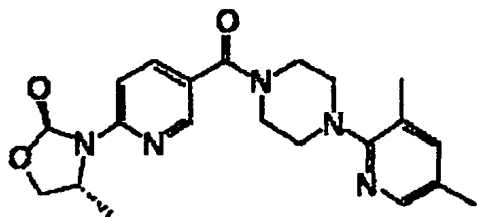
Ejemplo 163: Síntesis de hidrocloreto de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5-etiloxazolidin-2-ona



HCl

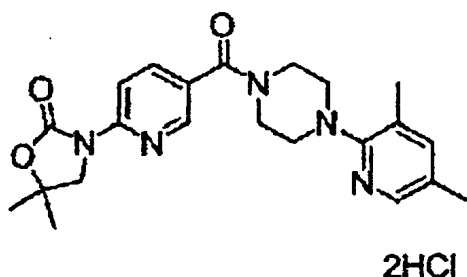
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (231 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 77 y 5-etiloxazolidin-2-ona (115 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 103, se obtuvo el compuesto del título (227 mg). MS (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 164: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona



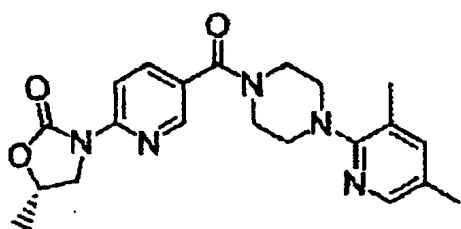
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (187,6 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 73 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (50,6 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (94,5 mg). MS (ESI) m/z: 396 (M+H)⁺

Ejemplo 165: Síntesis de 2hidrocloruro de 3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



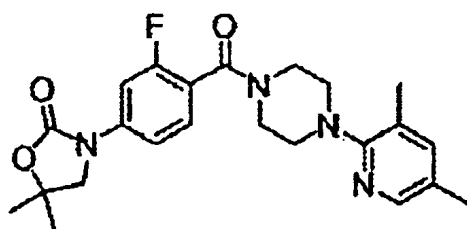
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (748 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 73 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (276 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (336 mg). MS (ESI) m/z: 410 (M+H)⁺.

Ejemplo 166: Síntesis de (S)-3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metiloxazolidin-2-ona



15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (748 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 73 y (S)-5-metiloxazolidin-2-ona (243 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (706 mg). MS (ESI) m/z: 396 (M+H)⁺.

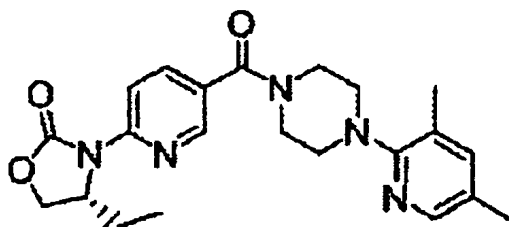
20 Ejemplo 167: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (574 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación

65 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (265 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (203 mg). MS (ESI) m/z: 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 168: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-etiloxazolidin-2-ona 2hidrocloruro de

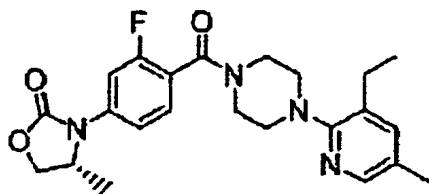


5

2HCl

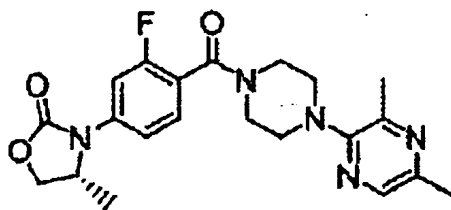
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (748 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 73 y (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (276 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (764 mg). MS (ESI) m/z: 410 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 169: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3-etil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona

**HCl**

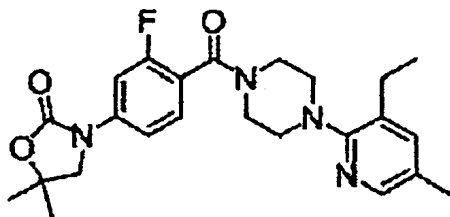
15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3-etil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (551 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 104 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (212 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (421 mg). MS (ESI) m/z: 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 170: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpirazin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



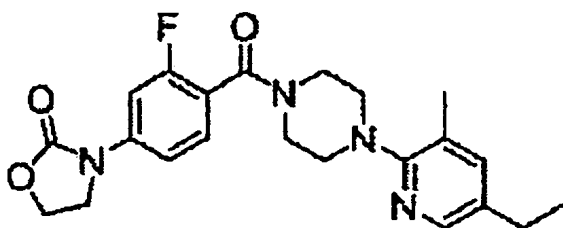
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpirazin-2-il)piperazin-1-il]metanona (611 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 105 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (212 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (528 mg). MS (ESI) m/z: 414 (M+H)⁺.

Ejemplo 171: Síntesis de 3-{4-[4-(3-etil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



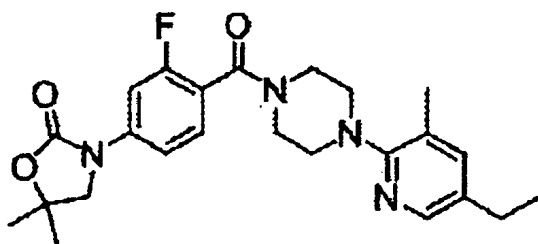
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3-etil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (539 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 104 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (276 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (287 mg). MS (ESI) m/z: 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 172: Síntesis de 3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}oxazolidin-2-ona



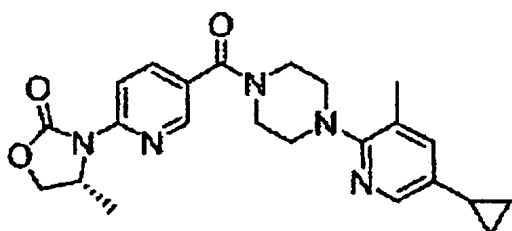
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (863 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 100 y oxazolidin-2-ona (261 mg), se obtuvo el compuesto del título (623 mg). MS (ESI) m/z: 413 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 173: Síntesis de 3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



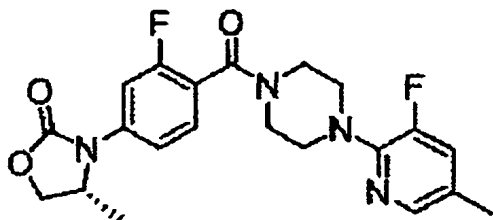
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 100 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (437 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (307 mg). MS (ESI) m/z: 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 174: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (525 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 106 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (212 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (394 mg). MS (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

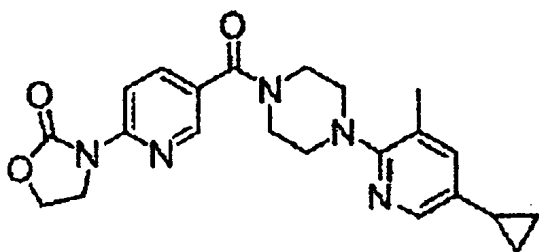
- 5 Ejemplo 175: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{3-fluoro-4-[4-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



HCl

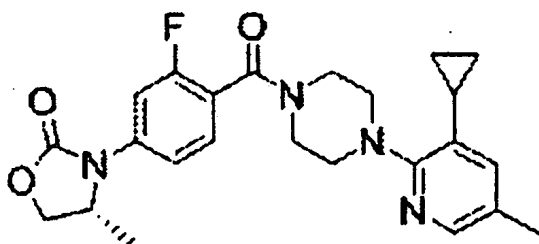
- 10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3-fluoro-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (911 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 108 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (354 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (639 mg). MS (ESI) m/z: 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 176: Síntesis de 3-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona



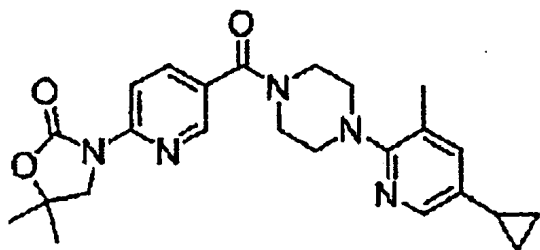
- 15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (525 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 106 y oxazolidin-2-ona (183 mg), se obtuvo el compuesto del título (133 mg). MS (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

Ejemplo 177: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



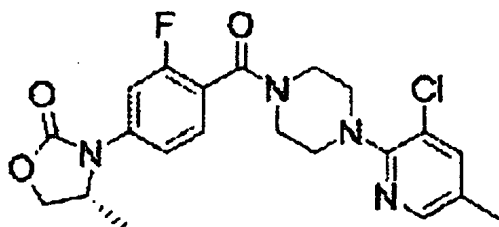
- 20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (962 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 109 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (354 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (990 mg). MS (ESI) m/z: 439 (M+H)⁺.

Ejemplo 178: Síntesis de 3-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



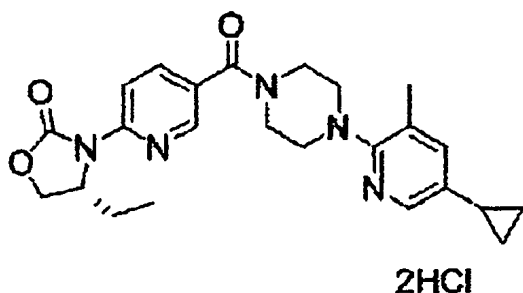
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (525 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 106 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (242 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (393 mg). MS (ESI) m/z: 436 (M+H)⁺.

Ejemplo 179: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



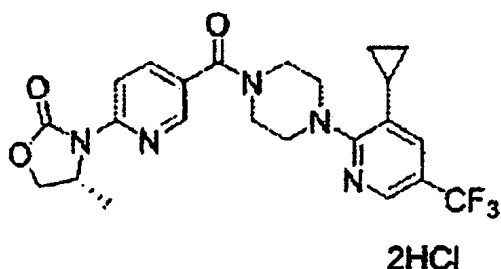
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (626 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 110 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (227 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (627 mg). MS (ESI) m/z: 433 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 180: Síntesis de 2hidrocloruro de (R)-3-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-etiloxazolidin-2-ona



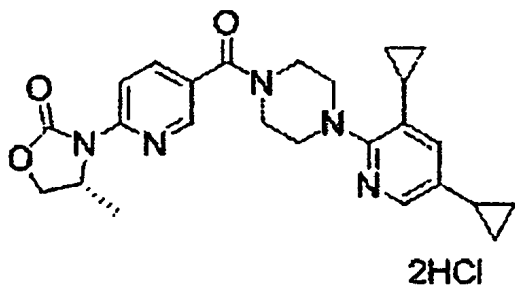
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (525 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 106 y (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (242 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (482 mg). MS (ESI) m/z: 436 (M+H)⁺.

Ejemplo 181: Síntesis de 2hidrocloruro de (R)-3-{5-[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona



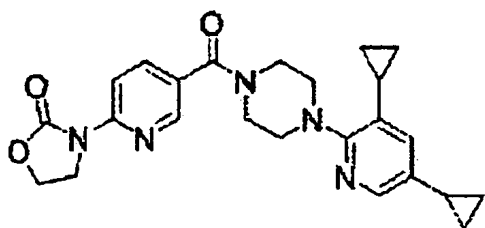
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (760 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 111 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (263 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (643 mg). MS (ESI) m/z: 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 182: Síntesis de 2hidrocloruro de (R)-3-{5-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona



10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (641 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 112 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (227 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (602 mg). MS (ESI) m/z: 448 (M+H)⁺.

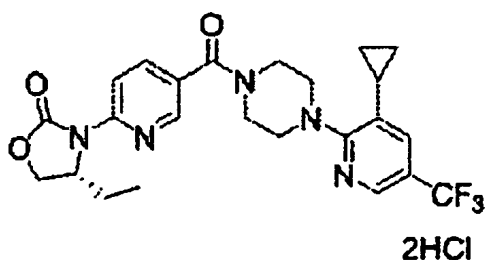
15 Ejemplo 183: Síntesis de 3-{5-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (641 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 112 y oxazolidin-2-ona (200 mg), se obtuvo el compuesto del título (172 mg). MS (ESI) m/z: 434 (M+H)⁺.

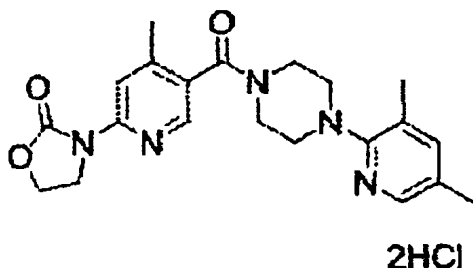
20

Ejemplo 184: Síntesis de 2hidrocloruro de (R)-3-{5-[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-etiloxazolidin-2-ona



5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (760 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 111 y (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (263 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (142 mg). MS (ESI) m/z: 490 (M+H)⁺.

Ejemplo 185: Síntesis de 2hidrocloruro de 3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}oxazolidin-2-ona



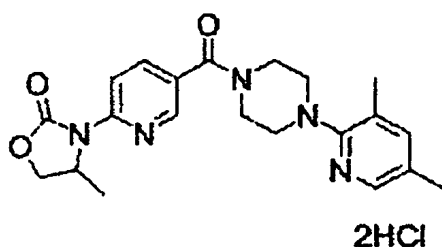
10 A una solución de oxazolidin-2-ona (174 mg) in DMF (4 mL) se agregó hidruro de sodio (80 mg) at 10°C, y se agitó la mezcla durante 30 min. En forma adicional, [4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il] (6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (590 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 113 se agregó, y se agitó la mezcla a 80°C durante 5 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo.

15 La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar 3-{5-[4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}oxazolidin-2-ona (423 mg).

20 A una mezcla de 3-{5-[4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}oxazolidin-2-ona (423 mg), aducto de dicloruro de diclorometano 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (75 mg), fluoruro de potasio (163 mg) y ácido metilborónico (84 mg) se agregó tetrahidrofurano (3 mL), y la mezcla se refluxó durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo). El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo (10 mL), cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (0,5 mL) se agregó, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó acetato de etilo, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (293 mg).

25 MS (ESI) m/z: 396 (M+H)⁺.

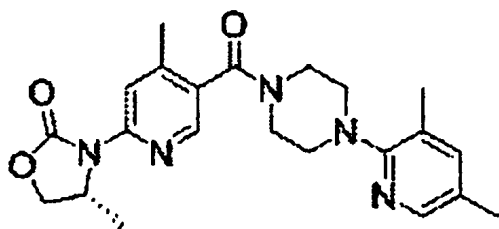
Ejemplo 186: Síntesis de 2hidrocloruro de 3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona



30 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (563 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 73 y 4-

metiloxazolidin-2-ona (227 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 114, se obtuvo el compuesto del título (463 mg). MS (ESI) m/z: 396 (M+H)⁺.

Ejemplo 187: Síntesis de 2hidrocloruro de (R)-3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona



2HCl

5

A una solución de (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (222 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25 en DMF (4 mL) se agregó hidruro de sodio (84 mg) at 10°C, y se agitó la mezcla durante 30 min. En forma adicional, se agregó [4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (447 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 113, y se agitó la mezcla a 80°C durante 3 hr y at 100°C durante 3 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar (R)-3-{5-[4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona (260 mg).

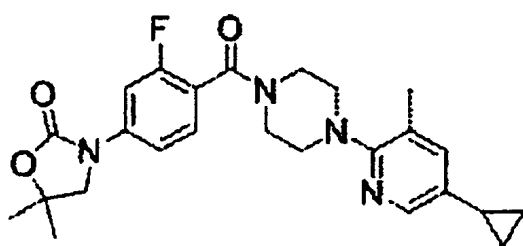
10

A una mezcla de (R)-3-{5-[4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona (260 mg), aducto de dicloruro de diclorometano 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (90 mg), fluoruro de potasio (256 mg) y ácido metilborónico (132 mg) se agregó dioxano (4 mL), y la mezcla se reflujo durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo). El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo (10 mL), cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (0,6 mL) se agregó, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Se agregó acetato de etilo, y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (213 mg). MS (ESI) m/z: 410 (M+H)⁺.

15

20

Ejemplo 188: Síntesis de 3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona

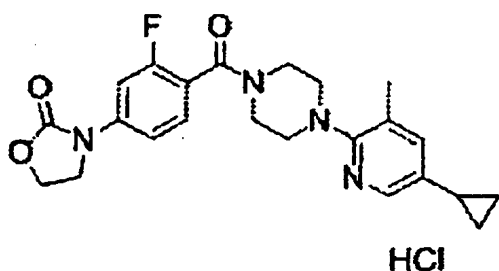


25

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (480 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 86 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (196 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (119 mg). MS (ESI) m/z: 453 (M+H)⁺

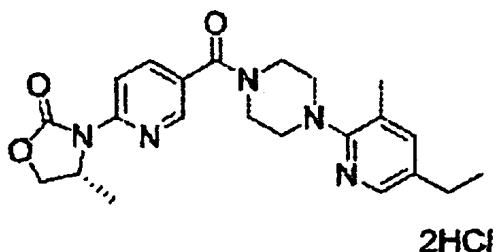
30

Ejemplo 189: Síntesis de hidrocloreto de 3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-3-fluorofenil}oxazolidin-2-ona



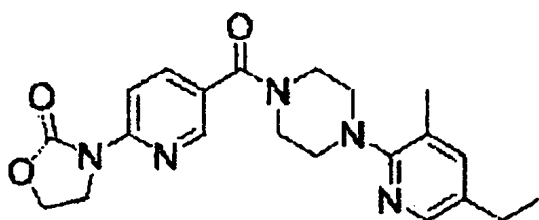
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (618 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 86 y oxazolidin-2-ona (196 mg), se obtuvo el compuesto del título (35 mg). MS (ESI) m/z: 425 (M+H)⁺.

Ejemplo 190: Síntesis de 2hidrocloreto de (R)-3-{5-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona



10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (584 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 115 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (228 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, el compuesto del título (275 mg) se obtuvo. MS (ESI) m/z: 410 (M+H)⁺.

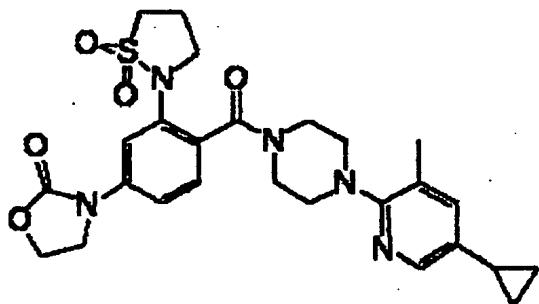
15 Ejemplo 191: Síntesis de 3-{5-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-il]metanona (584 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 115 y oxazolidin-2-ona (197 mg), el compuesto del título (392 mg) se obtuvo. MS (ESI) m/z: 396 (M+H)⁺.

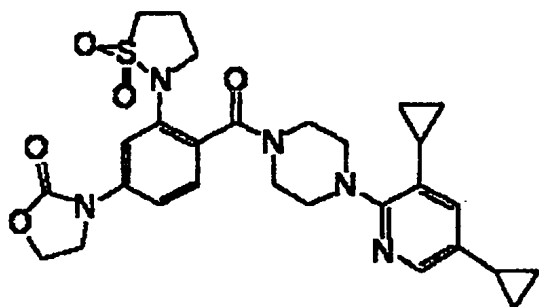
20

Ejemplo 192: Síntesis de 3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona



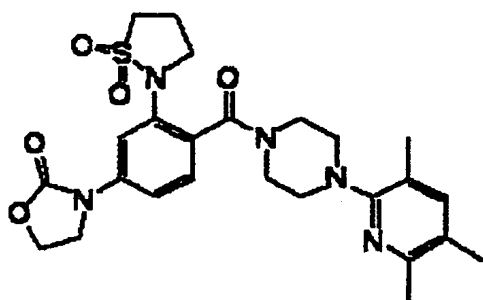
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 63 y con el uso de metil 2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato (170 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 117 e hidrocloreuro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (127 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 49, se obtuvo el compuesto del título (48,7 mg). MS (ESI) m/z: 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 193: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona



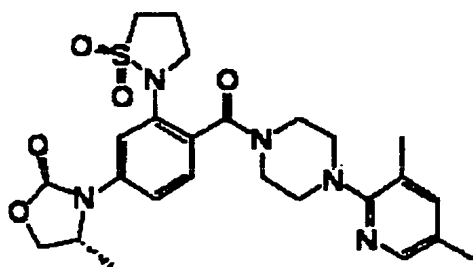
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 63 y con el uso de metil 2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato (170 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 117 y 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 62, el compuesto del título (61 mg) se obtuvo. MS (ESI) m/z: 552 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 194: Síntesis de 3-{3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil}fenil}oxazolidin-2-ona



20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 63 y con el uso de metil 2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato (170 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 117 y 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (103 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 175, se obtuvo el compuesto del título (64,2 mg). MS (ESI) m/z: 514 (M+H)⁺.

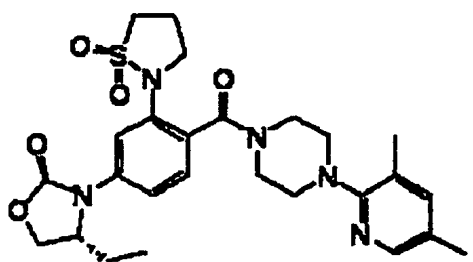
Ejemplo 195: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



HCl

5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (247 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 118 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (50,6 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, el compuesto del título (214,5 mg) se obtuvo. MS (ESI) m/z: 514 (M+H)⁺.

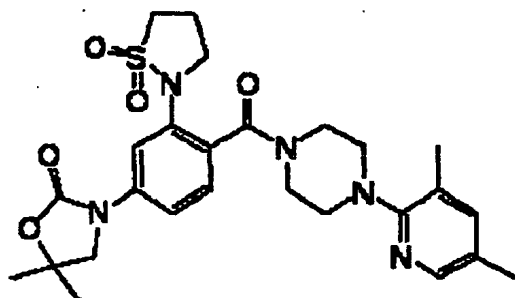
Ejemplo 196: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-4-etiloxazolidin-2-ona



HCl

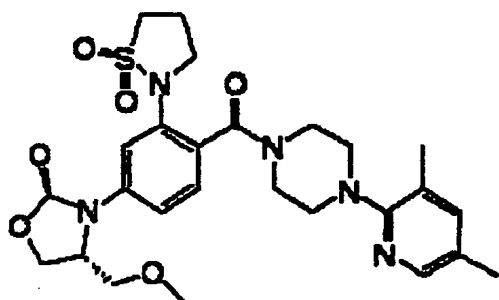
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (247 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 118 y (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (57,6 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (164,2 mg). MS (ESI) m/z: 528 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 197: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



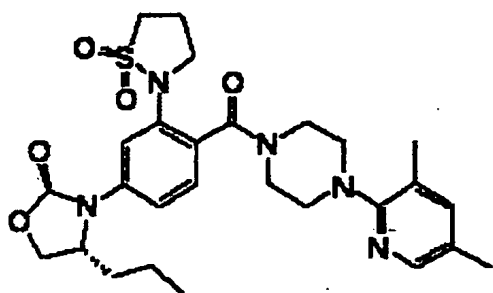
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (247 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 118 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (57,6 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (86,6 mg). MS (ESI) m/z: 528 (M+H)⁺.

Ejemplo 198: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



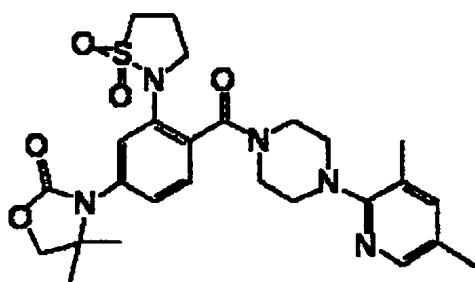
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (247 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 118 y (R)-4-metoximetiloxazolidin-2-ona (65,6 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 38, se obtuvo el compuesto del título (194,2 mg). MS (ESI) m/z: 544 (M+H)⁺.

Ejemplo 199: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-4-propiloxazolidin-2-ona



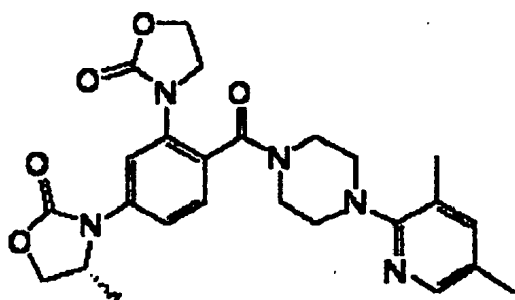
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (247 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 118 y (R)-4-propiloxazolidin-2-ona (64,58 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 29, se obtuvo el compuesto del título (188,8 mg). MS (ESI) m/z: 542 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 200: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona



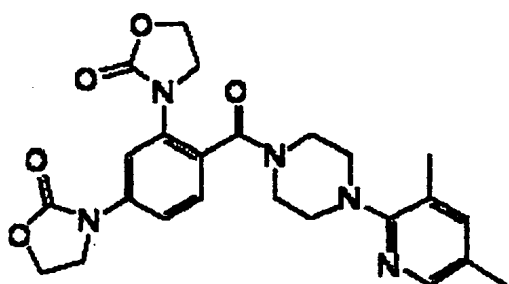
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (247 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 118 y 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (57,6 mg), se obtuvo el compuesto del título (63,6 mg). MS (ESI) m/z: 528 (M+H)⁺.

Ejemplo 201: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



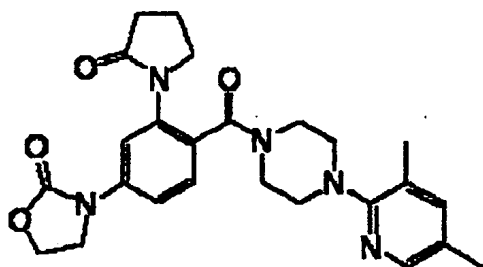
5 A una mezcla de 3-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (207 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 120, (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (50,6 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, carbonato de cesio (228 mg), tris(dibencilidena)cloruro de paladio (0) cloroformo (51,8 mg) y 2-di-
 10 terc-butilfosfina-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (24 mg) se agregó tolueno (1 mL), y la mezcla se refluxó durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Después de la evaporación del solvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (97,5 mg). MS (ESI) m/z: 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 202: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil}oxazolidin-2-ona



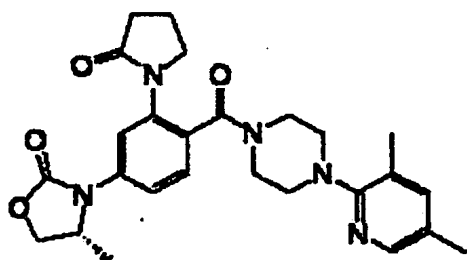
15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 201 y con el uso de 3-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (207 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 120 y oxazolidin-2-ona (43,5 mg), se obtuvo el compuesto del título (40,1 mg).

MS (ESI) m/z: 466 (M+H)⁺. Ejemplo 203: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil}oxazolidin-2-ona



20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 201 y con el uso de 1-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}pirrolidin-2-ona (206 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 121 y oxazolidin-2-ona (43,5 mg), se obtuvo el compuesto del título (24,1 mg). MS (ESI) m/z: 464 (M+H)⁺.

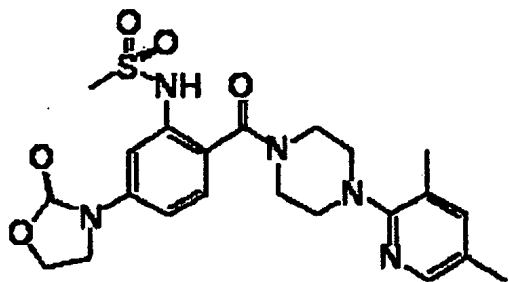
Ejemplo 204: Síntesis de hidrocloruro de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



HCl

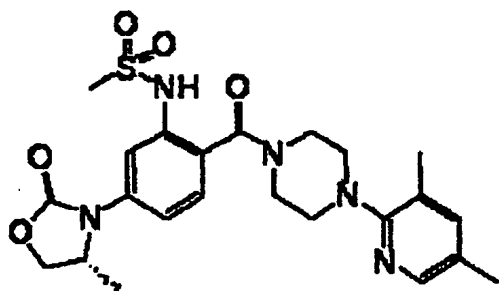
5 A una mezcla de 1-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}pirrolidin-2-ona (206 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 121, (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (50,6 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, carbonato de cesio (228 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) cloroformo (51,8 mg) y 2-di-
 10 terc-butilfosfina-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (24 mg) se agregó tolueno (1 mL), y la mezcla se refluxó durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Después de la evaporación del solvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo:
 metanol). El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo, se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (0,13 mL), y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (89,3 mg). MS (ESI) m/z: 478 (M+H)⁺.

Ejemplo 205: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilaminofenil}oxazolidin-2-ona



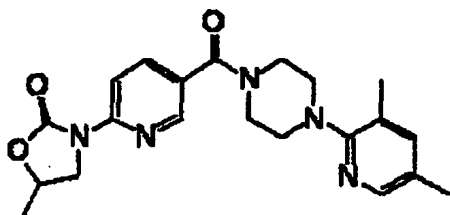
15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de [N-{5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}metansulfonamida (321 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 123 y oxazolidin-2-ona (59,8 mg), el compuesto del título (57,8 mg) se obtuvo. MS (ESI) m/z: 474 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 206: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilaminofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



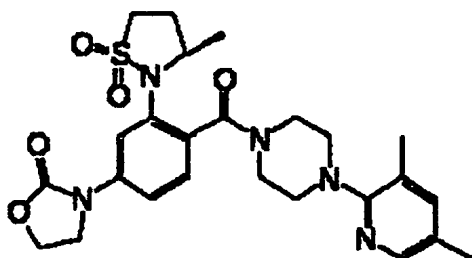
25 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de [N-{5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}metansulfonamida (234 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 123 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (50,6 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (20,8 mg). MS (ESI) m/z: 488 (M+H)⁺.

Ejemplo 207: Síntesis de 3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metiloxazolidin-2-ona



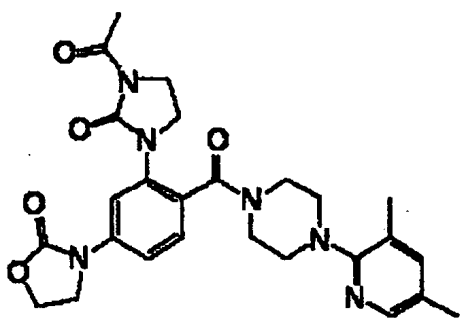
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (93 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 73 y 5-metiloxazolidin-2-ona (30 mg), se obtuvo el compuesto del título (29 mg). MS (ESI) m/z: 396 (M+H)⁺.

Ejemplo 208: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(3-metil-1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona



10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 201 y con el uso de (R)-[4-cloro-2-(3-metil-1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (95,1 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 125 y oxazolidin-2-ona (17,9 mg), se obtuvo el compuesto del título (15,9 mg). MS (ESI) m/z: 514 (M+H)⁺.

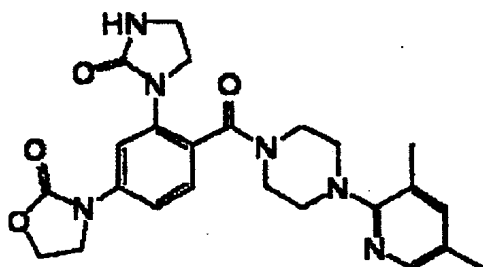
Ejemplo 209: Síntesis de 3-{3-(3-acetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 201 y con el uso de 1-acetil-3-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (221,5 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 126 y oxazolidin-2-ona (42,3 mg), se obtuvo el compuesto del título (25,2 mg). MS (ESI) m/z: 507 (M+H)⁺.

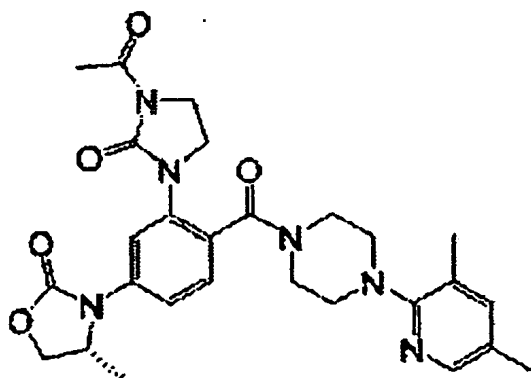
20

Ejemplo 210: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil}oxazolidin-2-ona



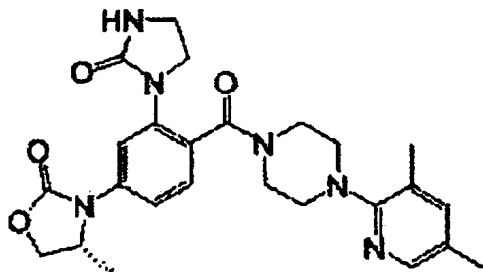
5 A 3-{3-(3-acetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (156 mg) como se describe en el Ejemplo 209 se agregaron metanol (2 mL) y solución acuosa 1N de hidróxido de sodio (0,31 mL), y se agitó la mezcla a 50°C. Se agregaron ácido hidrocórico 1N (0,31 mL) y agua, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se evaporó el solvente, y se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (13 mg). MS (ESI) m/z: 465 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 211: Síntesis de (R)-3-{3-(3-acetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



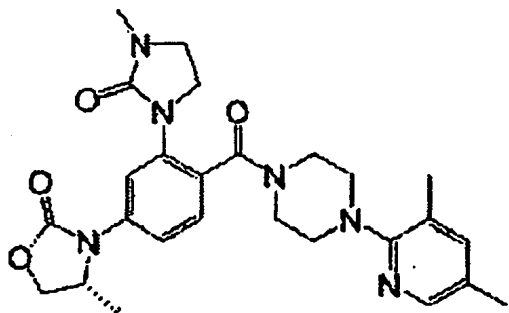
15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 201 y con el uso de 1-acetil-3-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (519 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 126 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (115 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (69,9 mg). MS (ESI) m/z: 521 (M+H)⁺.

Ejemplo 212: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



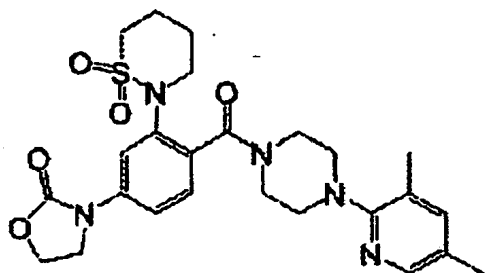
20 Un producto de desacetilación que se obtiene en forma simultánea de la síntesis de (R)-3-{3-(3-acetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona como se describe en el Ejemplo 211 se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (80,4 mg). MS (ESI) m/z: 479 (M+H)⁺.

Ejemplo 213: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



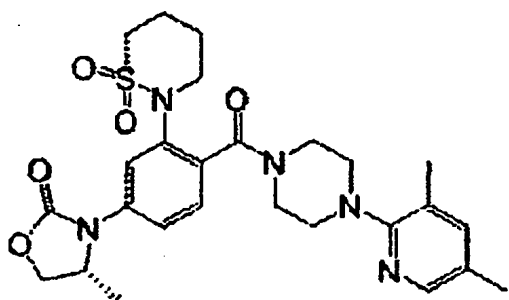
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 201 y con el uso de 1-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona (184 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 127 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (47,8 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (82,6 mg). MS (ESI) m/z: 493 (M+H)⁺.

Ejemplo 214: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxo-1,2-tiazinan-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona



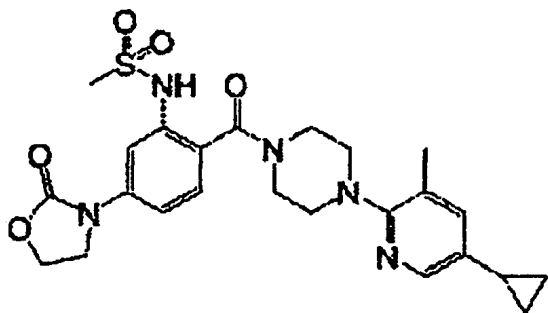
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 201 y con el uso de [4-cloro-2-(1,1-dioxo-1,2-tiazinan-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (161,5 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 128 y oxazolidin-2-ona (30,4 mg), se obtuvo el compuesto del título (35,4 mg). MS (ESI) m/z: 514 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 215: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxo-1,2-tiazinan-2-il)fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



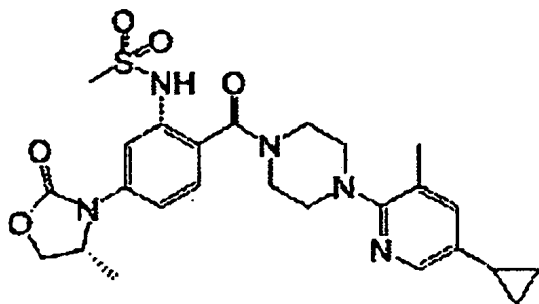
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 201 y con el uso de [4-cloro-2-(1,1-dioxo-1,2-tiazinan-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (218 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 128 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (47,6 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (78,5 mg). MS (ESI) m/z: 528 (M+H)⁺.

Ejemplo 216: Síntesis de 3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilaminofenil}oxazolidin-2-ona



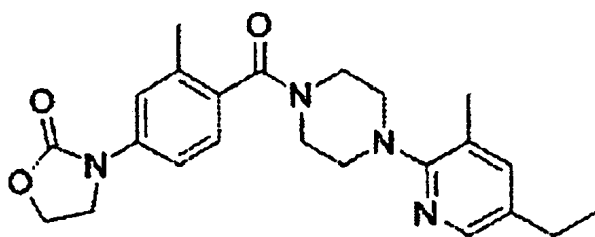
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de N-{5-bromo-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}metansulfonamida (247 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 124 y oxazolidin-2-ona (43,5 mg), se obtuvo el compuesto del título (80,1 mg). MS (ESI) m/z: 500 (M+H)⁺.

Ejemplo 217: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilaminofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de N-{5-bromo-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}metansulfonamida (247 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 124 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (50,6 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (35,9 mg). MS (ESI) m/z: 514 (M+H)⁺.

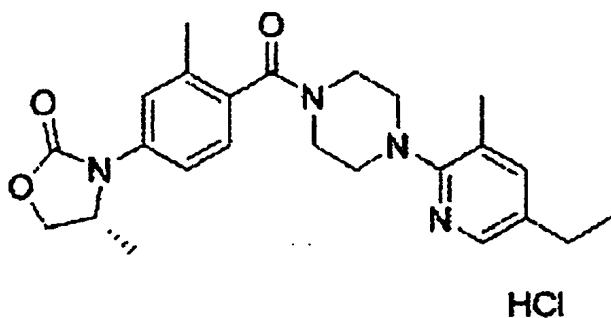
15 Ejemplo 218: Síntesis de 3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}oxazolidin-2-ona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (350 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 129 y oxazolidin-2-ona (114 mg), se obtuvo el compuesto del título (283 mg). MS (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

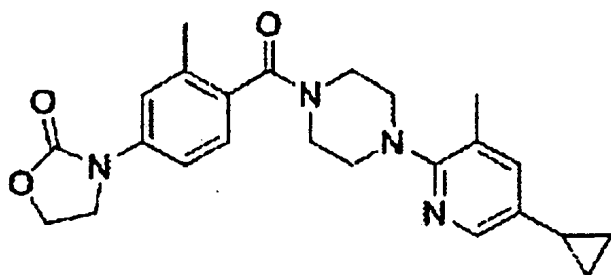
20

Ejemplo 219: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



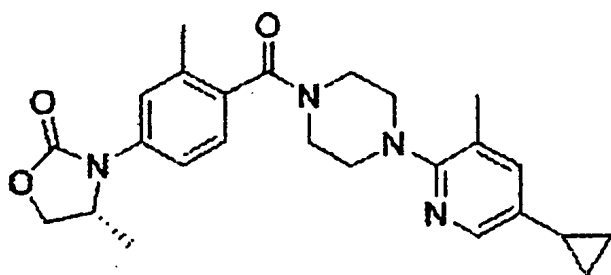
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 79 y con el uso de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (350 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 129 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (132 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (184 mg). MS (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 220: Síntesis de 3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}oxazolidin-2-ona



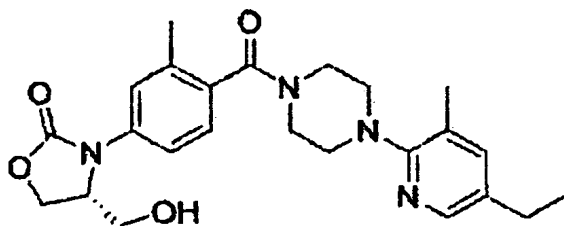
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (347 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 130 y oxazolidin-2-ona (109 mg), se obtuvo el compuesto del título (313 mg). MS (ESI) m/z: 421 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 221: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



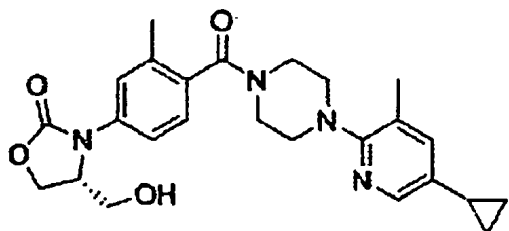
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (347 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 130 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (127 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (152 mg). MS (ESI) m/z: 435 (M+H)⁺.

Ejemplo 222: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona



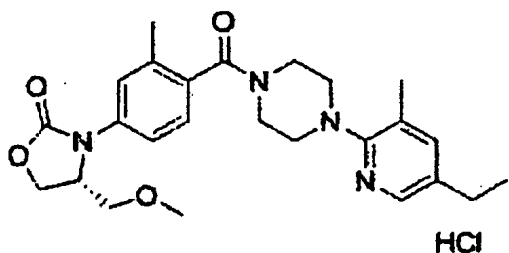
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 19 y con el uso de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (350 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 129 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (289 mg), el compuesto del título (280 mg) se obtuvo. MS (ESI) m/z: 439 (M+H)⁺.

Ejemplo 223: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona



10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 19 y con el uso de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (347 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 130 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (278 mg), se obtuvo el compuesto del título (270 mg). MS (ESI) m/z: 451 (M+H)⁺.

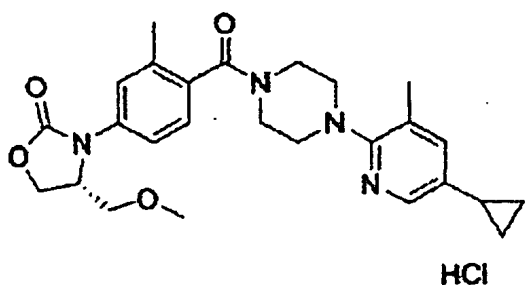
15 Ejemplo 224: Síntesis de hidrocloreto de (R)-3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 73 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona (150 mg) como se describe en el Ejemplo 222 y yoduro de metilo (21 μL), (R)-3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona se obtuvo. El compuesto obtenido se disolvió en una mezcla de acetato de etilo y metanol, se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo, y se evaporó el solvente. al residuo obtenido se agregó éter diisopropílico, y la mezcla se filtró para dar el compuesto del título (140 mg). MS (ESI) m/z: 453 (M+H)⁺.

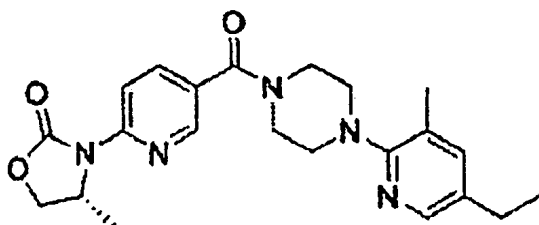
25

Ejemplo 225: Síntesis de hidrocloruro de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



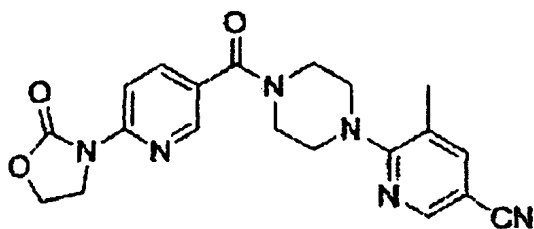
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 224 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona (150 mg) como se describe en el Ejemplo 223 y yoduro de metilo (20 μ L), se obtuvo el compuesto del título (142 mg). MS (ESI) m/z: 465 (M+H)⁺.

Ejemplo 226: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona



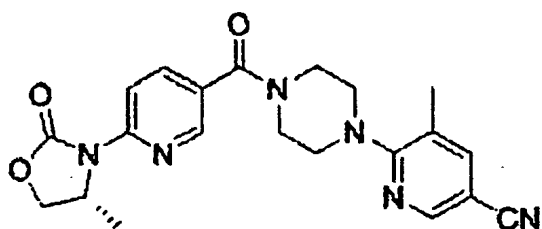
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,37 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 115 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (0,53 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (892 mg). MS (ESI) m/z: 410 (M+H)⁺.

Ejemplo 227: Síntesis de 3-{5-[4-(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona



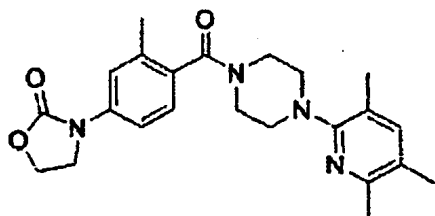
15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de 6-[4-(6-bromopiridina-3-carbonil)piperazin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo (200 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 131 y oxazolidin-2-ona (68 mg), se obtuvo el compuesto del título (167 mg). MS (ESI) m/z: 393 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 228: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona



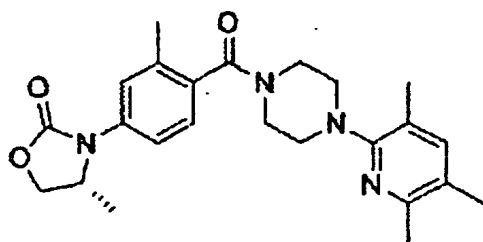
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de 6-[4-(6-bromopiridina-3-carbonil)piperazin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo (200 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 131 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (79 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (170 mg). MS (ESI) m/z: 407 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 229: Síntesis de 3-{3-metil-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona

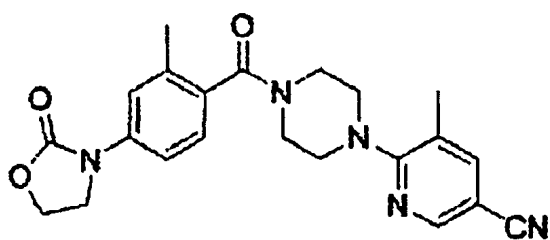


A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (172 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 132 y oxazolidin-2-ona (56 mg), se obtuvo el compuesto del título (130 mg). MS (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 230: Síntesis de (R)-4-metil-3-{3-metil-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



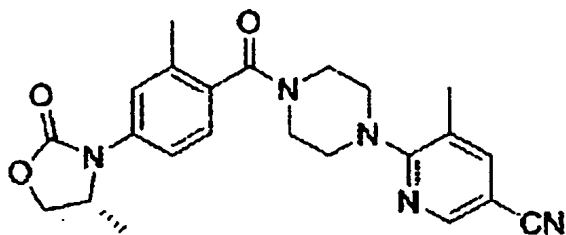
15 Ejemplo 231: Síntesis de 3-{4-[4-(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}oxazolidin-2-ona



20 Ejemplo 232: Síntesis de 3-{4-[4-(4-bromo-2-metilbenzoil)piperazin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo}oxazolidin-2-ona

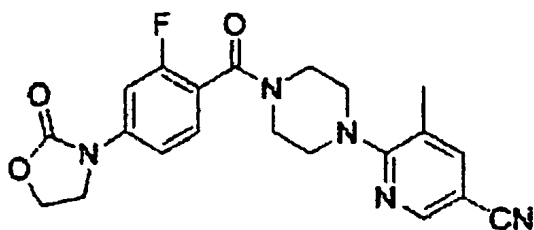
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de 6-[4-(4-bromo-2-metilbenzoil)piperazin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo (210 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 133 y oxazolidin-2-ona (69 mg), se obtuvo el compuesto del título (50 mg). MS (ESI) m/z: 406 (M+H)⁺.

Ejemplo 232: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilfenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



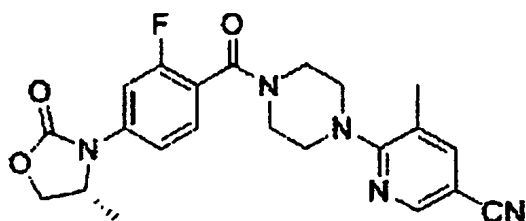
- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de 6-[4-(4-bromo-2-metilbenzoil)piperazin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo (210 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 133 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (80 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (145 mg). MS (ESI) m/z: 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 233: Síntesis de 3-{4-[4-(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}oxazolidin-2-ona



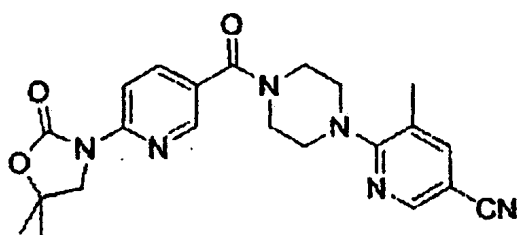
- 10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de 6-[4-(4-bromo-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo (215 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 134 y oxazolidin-2-ona (70 mg), se obtuvo el compuesto del título (178 mg). MS (ESI) m/z: 410 (M+H)⁺.

Ejemplo 234: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



- 15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de 6-[4-(4-bromo-2-fluorobenzoil)piperazin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo (215 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 134 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (81 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (173 mg). MS (ESI) m/z: 424 (M+H)⁺.

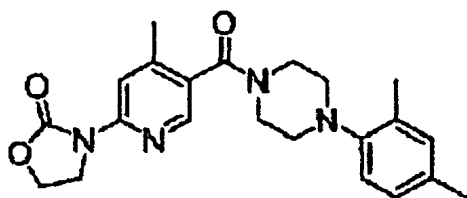
- 20 Ejemplo 235: Síntesis de 3-{5-[4-(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de 6-[4-(6-bromopiridina-3-carbonil)piperazin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo (105 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 131 y 5,5-

dimetiloxazolidin-2-ona (47 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (59 mg). MS (ESI) m/z: 421 (M+H)⁺.

Ejemplo 236: Síntesis de hidrocloreto de 3-{5-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}oxazolidin-2-ona



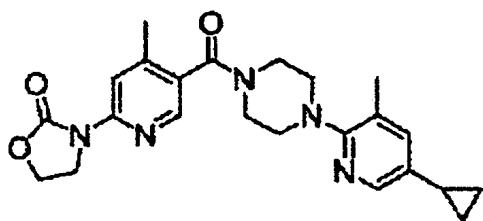
HCl

5

A una solución de hidruro de sodio (73 mg, 60% en aceite) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se agregó oxazolidin-2-ona (159 mg) con aplicación de frío con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. A lo anterior se agregó una solución de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (400 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 135 en N,N-dimetilformamida (5 mL), y se agitó la mezcla a 80°C. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano). El compuesto obtenido se disolvió en diclorometano (5 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 1N/ éter dietílico (5 mL), y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (37 mg). MS (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 237: Síntesis de 2hidrocloreto de 3-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}oxazolidin-2-ona

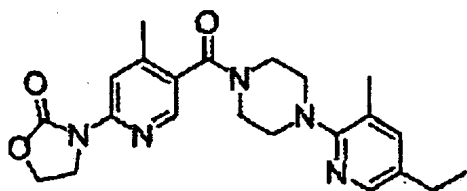


2HCl

20

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 236 y con el uso de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (1,14 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 136 y oxazolidin-2-ona (561 mg), se obtuvo el compuesto del título (615 mg). MS (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 238: Síntesis de 2hidrocloreto de 3-{5-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}oxazolidin-2-ona

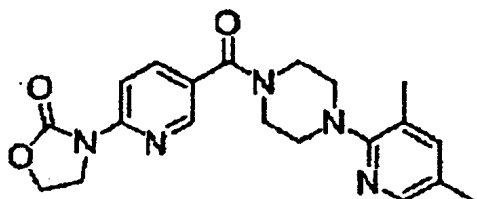


2HCl

25

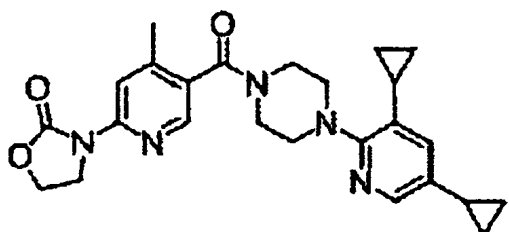
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 236 y con el uso de [4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (320 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 137 y oxazolidin-2-ona (162 mg), se obtuvo el compuesto del título (250 mg). MS (ESI) m/z: 410 (M+H)⁺.

Ejemplo 239: Síntesis de 3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona



5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 63 y con el uso de éster metílico del ácido 6-(2-oxooxazolidin-3-il)nicotínico (250 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 138 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (233 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 47, se obtuvo el compuesto del título (95 mg). MS (ESI) m/z: 382 (M+H)⁺.

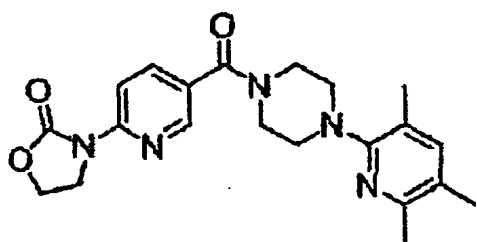
Ejemplo 240: Síntesis de 3-{5-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}oxazolidin-2-ona



10 A una solución de hidruro de sodio (168 mg, 60% en aceite) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agregó oxazolidin-2-ona (367 mg) con aplicación de frío con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. A lo anterior se agregó una solución de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (400 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 139 en N,N-dimetilformamida (5 mL) y se agitó la mezcla a 90°C durante 5 hr. Se vertió agua en la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio. Se evaporó el solvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano). Luego, se agregó éter dietílico y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se recolectó el sólido por filtración para dar el compuesto del título (215 mg). MS (ESI) m/z: 448 (M+H)⁺.

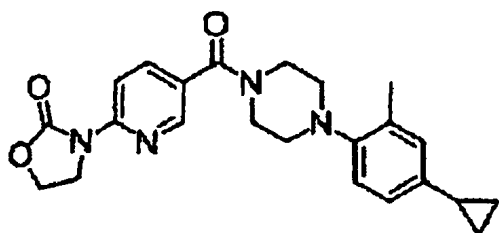
15

Ejemplo 241: Síntesis de 3-{5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)]piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona



20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 63 y con el uso de éster metílico del ácido 6-(2-oxooxazolidin-3-il)nicotínico (250 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 138 e hidrocloreto de 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (328 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 52 después de la neutralización y conversión en una forma libre, se obtuvo el compuesto del título (95 mg). MS (ESI) m/z: 396 (M+H)⁺.

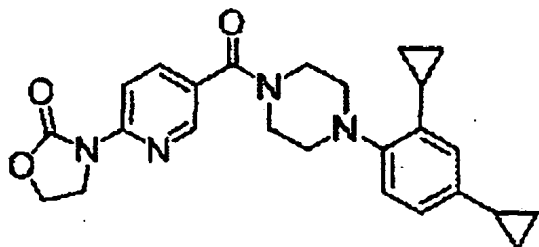
Ejemplo 242: Síntesis de 3-{5-[4-(4-ciclopropil-2-metilfenil)]piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona



25

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(4-ciclopropil-2-metilfenil)piperazin-1-il]metanona (260 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 140 y oxazolidin-2-ona (66 mg), se obtuvo el compuesto del título (205 mg). MS (ESI) m/z: 407 (M+H)⁺.

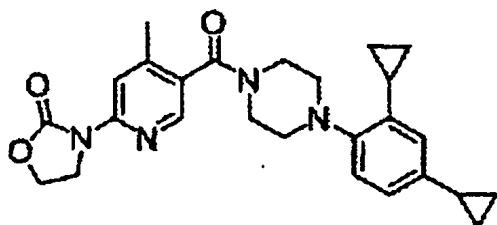
Ejemplo 243: Síntesis de 3-{5-[4-(2,4-diciclopropilfenil)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona



5

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(2,4-diciclopropilfenil)piperazin-1-il]metanona (500 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 141 y oxazolidin-2-ona (148 mg), se obtuvo el compuesto del título (385 mg). MS (ESI) m/z: 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 244: Síntesis de 3-{5-[4-(2,4-diciclopropilfenil)piperazin-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}oxazolidin-2-ona

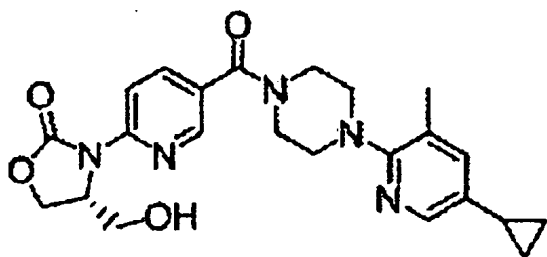


10

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 240 y con el uso de [4-(2,4-diciclopropilfenil)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (500 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 142 y oxazolidin-2-ona (459 mg), se obtuvo el compuesto del título (190 mg). MS (ESI) m/z: 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 245: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona

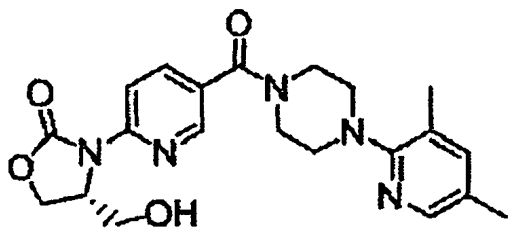
15



20

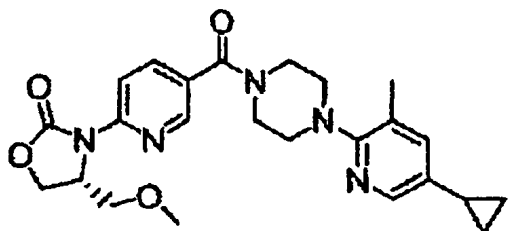
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 19 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (500 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 106 y éster (R)-2-oxoxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (426 mg), se obtuvo el compuesto del título (345 mg). MS (ESI) m/z: 438 (M+H)⁺.

Ejemplo 246: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona



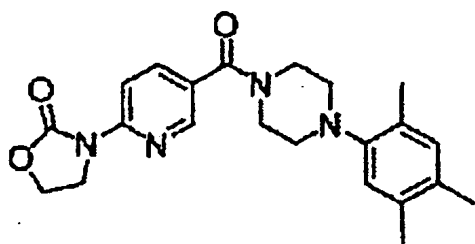
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 19 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (940 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 73 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (814 mg), el compuesto del título (660 mg) se obtuvo. MS (ESI) m/z: 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 247: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



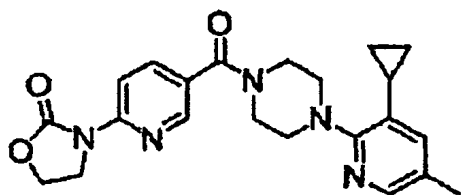
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 73 y con el uso de (R)-3-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona (144 mg) como se describe en el Ejemplo 245 y yoduro de metilo (38 μL), se obtuvo el compuesto del título (85 mg). MS (ESI) m/z: 452 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 248: Síntesis de 3-{5-[4-(2,4,5-trimetilfenil)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona



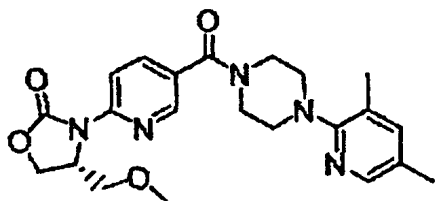
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(2,4,5-trimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (430 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 143 y oxazolidin-2-ona (128 mg), se obtuvo el compuesto del título (345 mg). MS (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 249: Síntesis de 3-{5-[4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona



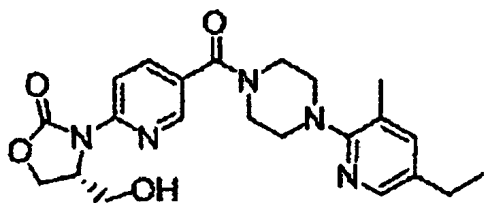
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (170 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 144 y oxazolidin-2-ona (55 mg), se obtuvo el compuesto del título (97 mg). MS (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

Ejemplo 250: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



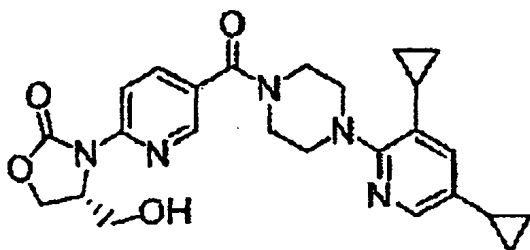
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 73 y con el uso de (R)-3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona (340 mg) como se describe en el Ejemplo 246 y yoduro de metilo (62 μ L), se obtuvo el compuesto del título (157 mg). MS (ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 251: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona



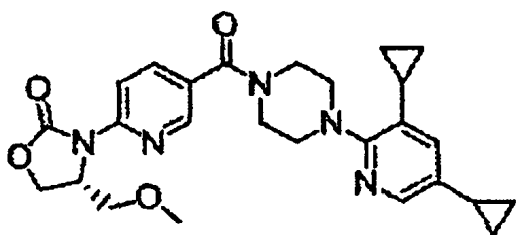
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 19 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (530 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 145 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (466 mg), se obtuvo el compuesto del título (315 mg). MS (ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 252: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona



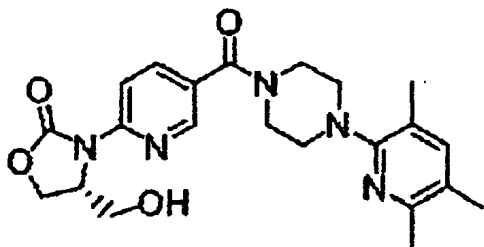
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 19 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (880 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 112 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (650 mg), se obtuvo el compuesto del título (510 mg). MS (ESI) m/z: 464 (M+H)⁺.

Ejemplo 253: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



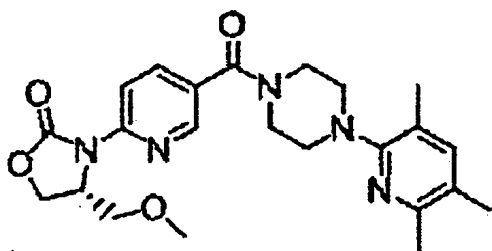
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 73 y con el uso de (R)-3-{5-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona (310 mg) como se describe en el Ejemplo 252 y yoduro de metilo (50 μ L), se obtuvo el compuesto del título (85 mg). MS (ESI) m/z: 478 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 254: Síntesis de (R)-4-hidroximetil-3-{5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona



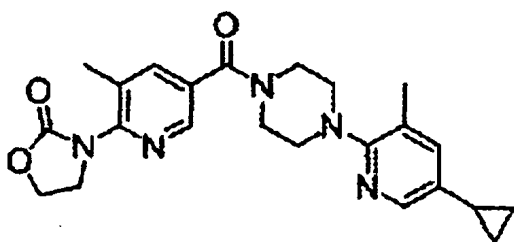
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 19 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (540 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 146 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (474 mg), se obtuvo el compuesto del título (295 mg). MS (ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 255: Síntesis de (R)-4-metoximetil-3-{5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona



15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 73 y con el uso de (R)-4-hidroximetil-3-{5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona (200 mg) como se describe en el Ejemplo 254 y yoduro de metilo (35 μ L), se obtuvo el compuesto del título (158 mg). MS (ESI) m/z: 440 (M+H)⁺.

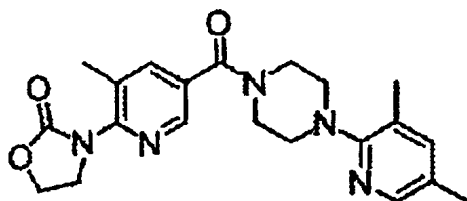
Ejemplo 256: Síntesis de 3-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilpiridin-2-il}-oxazolidin-2-ona



20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 240 y con el uso de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)metanona (500 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 147 y oxazolidin-2-ona (246 mg), se obtuvo el compuesto del título (201 mg). MS (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

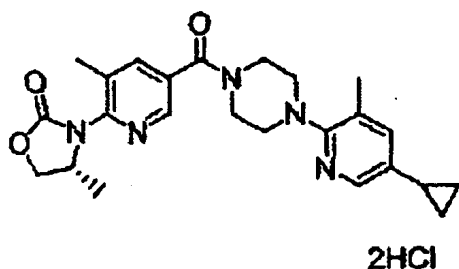
25

Ejemplo 257: Síntesis de 3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilpiridin-2-il}-oxazolidin-2-ona



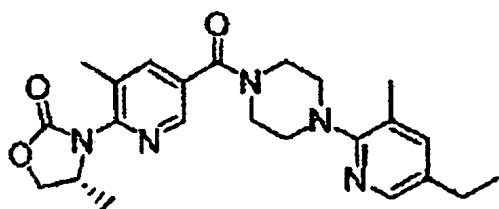
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 240 y con el uso de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)metanona (529 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 148 y oxazolidin-2-ona (281 mg), se obtuvo el compuesto del título (245 mg). MS (ESI) m/z: 396 (M+H)⁺.

Ejemplo 258: Síntesis de 2hidrocloruro de (R)-3-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilpiridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona



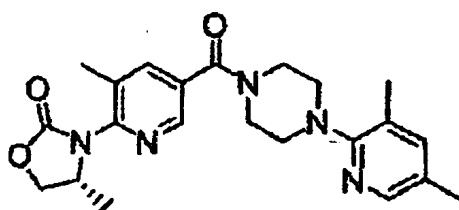
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 236 y con el uso de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)metanona (529 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 147 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (376 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (272 mg). MS (ESI) m/z: 436 (M+H)⁺.

Ejemplo 259: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilpiridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona



15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 240 y con el uso de [4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)metanona (440 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 149 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (261 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (173 mg). MS (ESI) m/z: 424 (M+H)⁺.

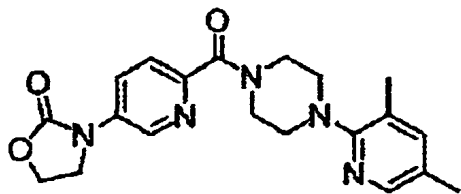
20 Ejemplo 260: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metilpiridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 240 y con el uso de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)metanona (720 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 148

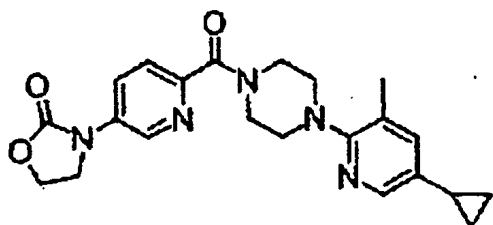
y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (443 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (161 mg). MS (ESI) m/z: 410 (M+H)⁺.

Ejemplo 261: Síntesis de 3-{6-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-3-il}oxazolidin-2-ona



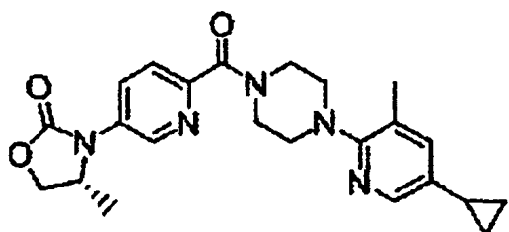
- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (5-bromopiridin-2-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (375 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 150 y oxazolidin-2-ona (96 mg), se obtuvo el compuesto del título (190 mg). MS (ESI) m/z: 382 (M+H)⁺.

Ejemplo 262: Síntesis de 3-{6-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-3-il}oxazolidin-2-ona



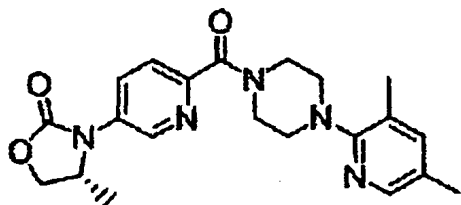
- 10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (5-bromopiridin-2-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (380 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 151 y oxazolidin-2-ona (91 mg), se obtuvo el compuesto del título (217 mg). MS (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

Ejemplo 263: Síntesis de (R)-3-{6-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-3-il}-4-metiloxazolidin-2-ona



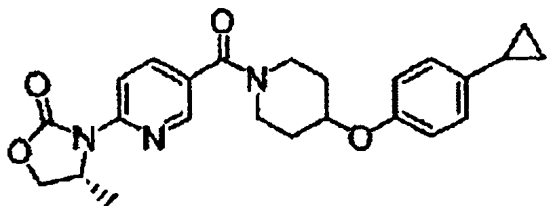
- 15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (5-bromopiridin-2-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (350 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 151 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (97 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (197 mg). MS (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

- 20 Ejemplo 264: Síntesis de (R)-3-{6-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-3-il}-4-metiloxazolidin-2-ona



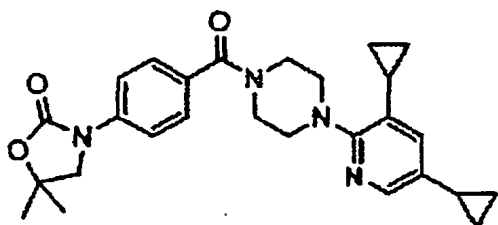
- 25 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (5-bromopiridin-2-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (375 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 150 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (111 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (88 mg). MS (ESI) m/z: 396 (M+H)⁺.

Ejemplo 265: Síntesis de (R)-3-{5-[4-(4-ciclopropilfenoxi)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona



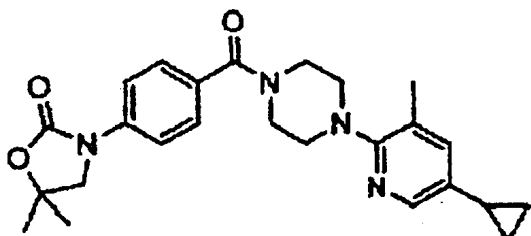
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de (6-bromopiridin-3-il) [4-(4-ciclopropilfenoxi)piperidin-1-il]metanona (401 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 152 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (111 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (252 mg). MS (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 266: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



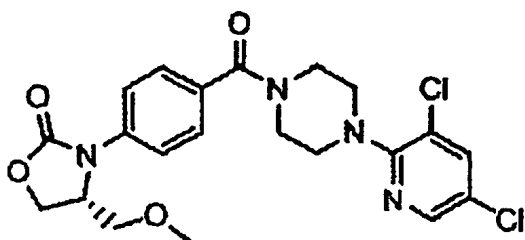
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (473 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 95 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (138 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (131 mg). MS (ESI) m/z: 461 (M+H)⁺.

Ejemplo 267: Síntesis de 3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



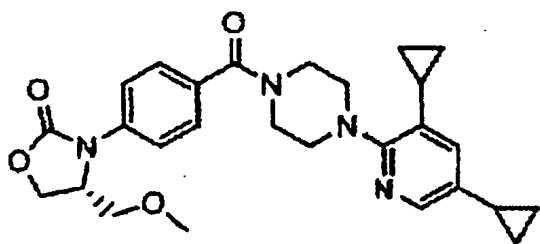
15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il] (4-yodofenil)metanona (447 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 97 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (138 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (123 mg). MS (ESI) m/z: 435 (M+H)⁺.

Ejemplo 268: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



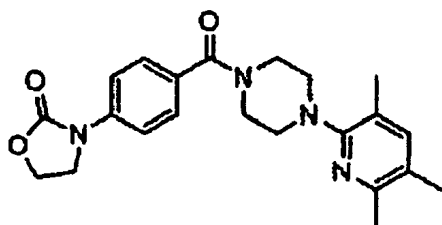
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 147 y con el uso de (R)-4-metoximetil-3-[4-(piperazin-1-carbonil]fenil]oxazolidin-2-ona (473 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 165 y 2,3,5-tricloropiridina (405 mg), se obtuvo el compuesto del título (455 mg). MS (ESI) m/z: 465 (M+H)⁺.

Ejemplo 269: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



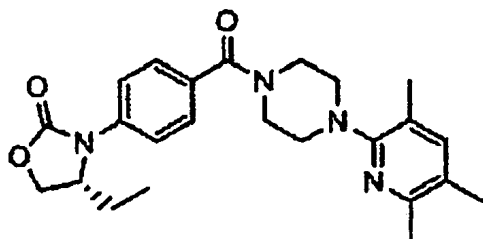
- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 186 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona (410 mg) como se describe en el Ejemplo 268 y ácido ciclopropilborónico (227 mg), se obtuvo el compuesto del título (215 mg). MS (ESI) m/z: 477 (M+H)⁺.

Ejemplo 270: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



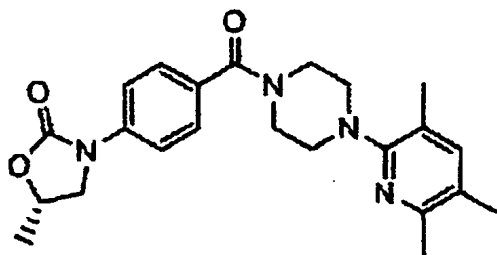
- 10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de (4-yodofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (435 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 176 y oxazolin-2-ona (104 mg), se obtuvo el compuesto del título (118 mg). MS (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 271: Síntesis de (R)-4-etil-3-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



- 15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de (4-yodofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (435 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 176 y (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (138 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (326 mg). MS (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

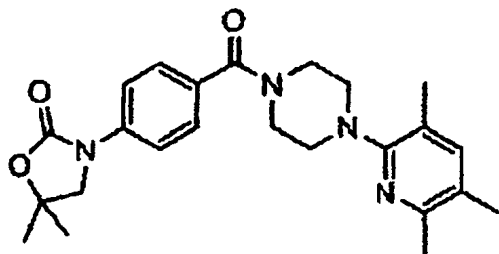
Ejemplo 272: Síntesis de (S)-5-metil-3-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



- 20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de (4-yodofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (435 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 176 y (S)-5-metiloxazolidin-2-ona (138 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (326 mg). MS (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

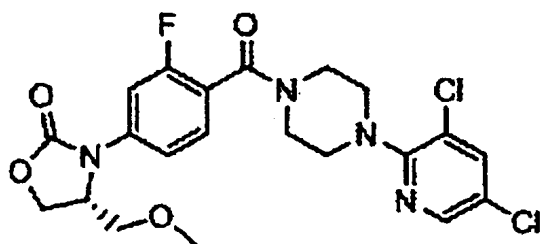
5-metiloxazolidin-2-ona (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (308 mg). MS (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 273: Síntesis de 5,5-dimetil-3-[4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil]oxazolidin-2-ona



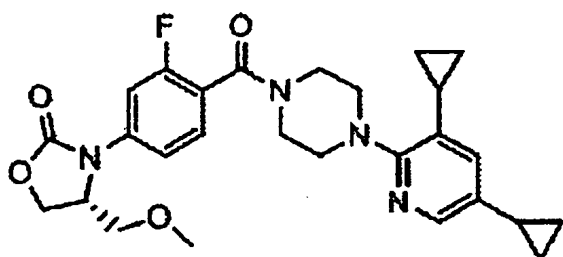
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de (4-yodofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (579 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 176 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (153 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (143 mg). MS (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 274: Síntesis de (R)-3-[4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil]-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



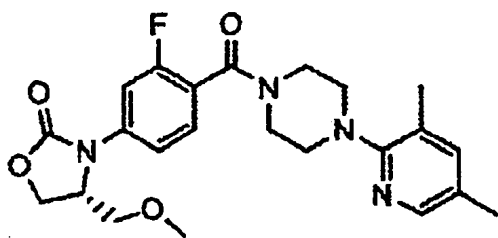
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 147 y con el uso de (R)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil]-4-metoximetiloxazolidin-2-ona (875 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 158 y 2,3,5-tricloropiridina (945 mg), se obtuvo el compuesto del título (746 mg). MS (ESI) m/z: 483 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 275: Síntesis de (R)-3-[4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil]-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



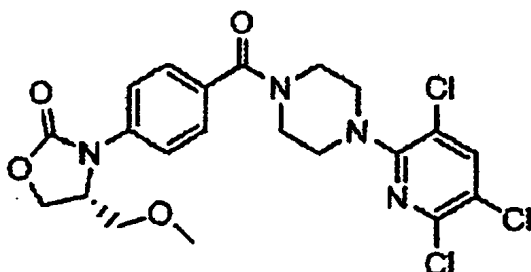
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 186 y con el uso de (R)-3-[4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil]-4-metoximetiloxazolidin-2-ona (409 mg) como se describe en el Ejemplo 274 y ácido ciclopropilborónico (291 mg), se obtuvo el compuesto del título (215 mg). MS (ESI) m/z: 495 (M+H)⁺.

Ejemplo 276: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



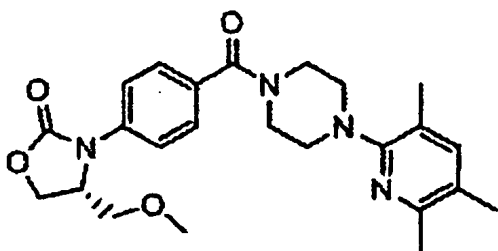
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 182 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona (300 mg) como se describe en el Ejemplo 274 y ácido metilborónico (148 mg), se obtuvo el compuesto del título (226 mg). MS (ESI) m/z: 443 (M+H)⁺.

Ejemplo 277: Síntesis de (R)-4-metoximetil-3-{4-[4-(3,5,6-tricloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 147 y con el uso de (R)-4-metoximetil-3-[4-(piperazin-1-carbonil)fenil]oxazolidin-2-ona (972 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 165 y 2,3,5,6-tetracloropiridina (990 mg), se obtuvo el compuesto del título (1,25 g). MS (ESI) m/z: 499 (M+H)⁺.

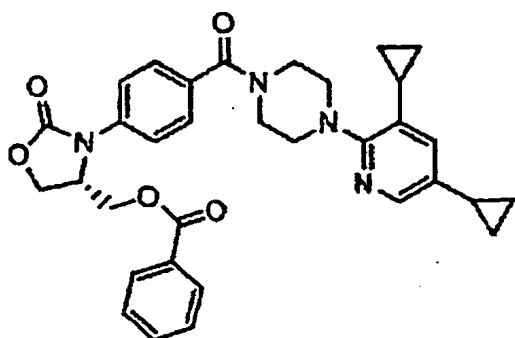
Ejemplo 278: Síntesis de (R)-4-metoximetil-3-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-oxazolidin-2-ona



15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 182 y con el uso de (R)-4-metoximetil-3-{4-[4-(3,5,6-tricloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (600 mg) como se describe en el Ejemplo 277 y ácido metilborónico (431 mg), se obtuvo el compuesto del título (459 mg). MS (ESI) m/z: 439 (M+H)⁺.

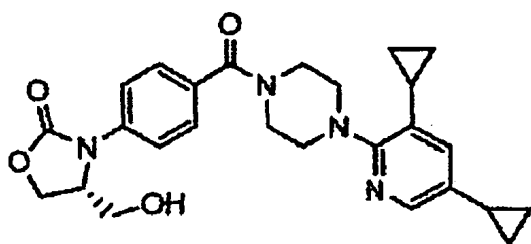
20

Ejemplo 279: Síntesis de (R)-4-benzoiloximetil-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



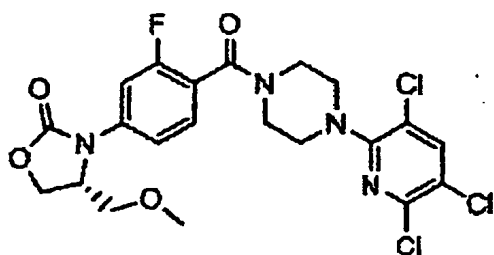
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (1,42 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 95 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (664 mg), se obtuvo el compuesto del título (1,53 g). MS (ESI) m/z: 567 (M+H)⁺.

Ejemplo 280: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroxi metiloxazolidin-2-ona



10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 92 y con el uso de (R)-4-benzoiloximetil-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (1,48 g) como se describe en el Ejemplo 279, se obtuvo el compuesto del título (1,05 g). MS (ESI) m/z: 463 (M+H)⁺.

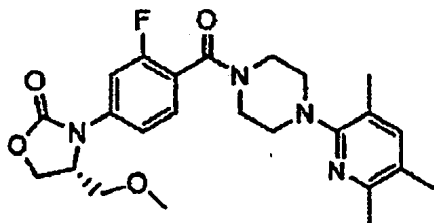
15 Ejemplo 281: Síntesis de (R)-3-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-tricloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 147 y con el uso de (R)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil]-4-metoximetiloxazolidin-2-ona (405 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 158 y 2,3,5,6-tetracloropiridina (390 mg), se obtuvo el compuesto del título (452 mg). MS (ESI) m/z: 519 (M+H)⁺.

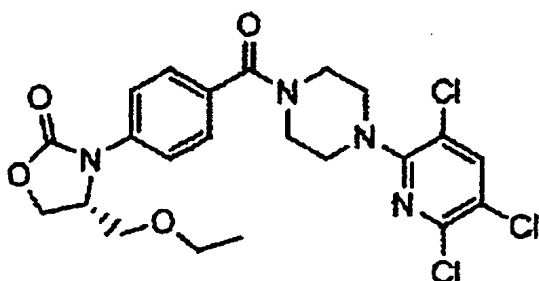
20

Ejemplo 282: Síntesis de (R)-3-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-fenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



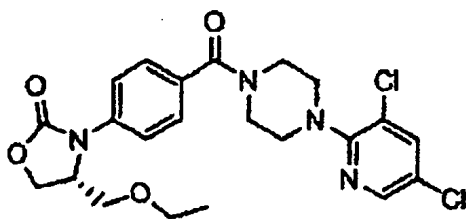
- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 182 y con el uso de (R)-3-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona (454 mg) como se describe en el Ejemplo 281 y ácido metilborónico (315 mg), se obtuvo el compuesto del título (339 mg). MS (ESI) m/z: 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 283: Síntesis de (R)-4-etoximetil-3-{4-[4-(3,5,6-tricloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



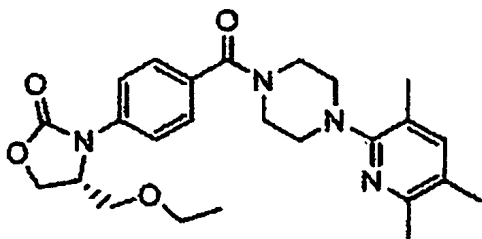
- 10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 147 y con el uso de (R)-4-etoximetil-3-[4-(piperazin-1-carbonil)fenil]oxazolidin-2-ona (500 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 167 y 2,3,5,6-tetracloropiridina (488 mg), se obtuvo el compuesto del título (651 mg). MS (ESI) m/z: 513 (M+H)⁺.

Ejemplo 284: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-etoximetiloxazolidin-2-ona



- 15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 147 y con el uso de (R)-4-etoximetil-3-[4-(piperazin-1-carbonil)fenil]oxazolidin-2-ona (1,39 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 167 y 2,3,5-tricloropiridina (1,53 g), se obtuvo el compuesto del título (1,19 g). MS (ESI) m/z: 479 (M+H)⁺.

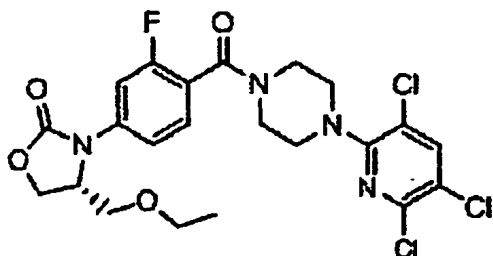
Ejemplo 285: Síntesis de (R)-4-etoximetil-3-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



- 20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 182 y con el uso de (R)-4-etoximetil-3-{4-[4-(3,5,6-tricloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (565 mg) como se describe en

el Ejemplo 283 y ácido metilborónico (395 mg), se obtuvo el compuesto del título (429 mg). MS (ESI) m/z: 453 (M+H)⁺.

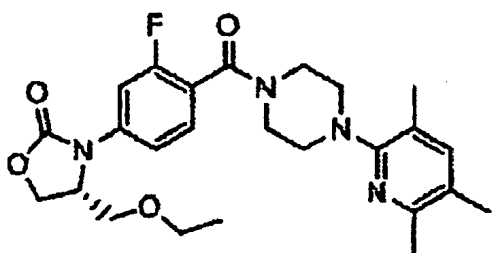
Ejemplo 286: Síntesis de (R)-4-etoximetil-3-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-tricloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



5

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 147 y con el uso de (R)-4-etoximetil-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil]oxazolidin-2-ona (387 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 160 y 2,3,5,6-tetracloropiridina (358 mg), se obtuvo el compuesto del título (495 mg). MS (ESI) m/z: 531 (M+H)⁺.

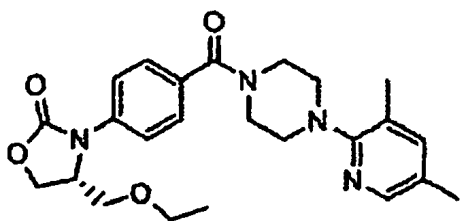
Ejemplo 287: Síntesis de (R)-4-etoximetil-3-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



15

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 182 y con el uso de (R)-4-etoximetil-3-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-tricloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (425 mg) como se describe en el Ejemplo 286 y ácido metilborónico (287 mg), se obtuvo el compuesto del título (310 mg). MS (ESI) m/z: 471 (M+H)⁺.

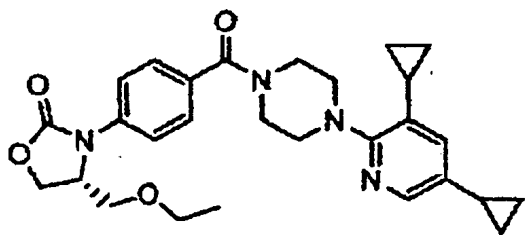
Ejemplo 288: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-etoximetiloxazolidin-2-ona



20

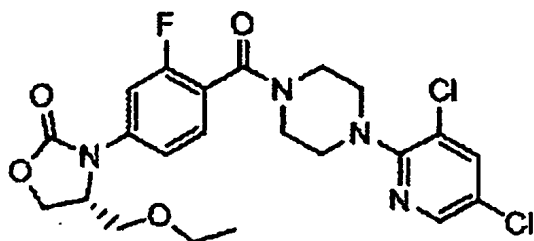
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 182 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-etoximetiloxazolidin-2-ona (431 mg) como se describe en el Ejemplo 284 y ácido metilborónico (323 mg), se obtuvo el compuesto del título (365 mg). MS (ESI) m/z: 439 (M+H)⁺.

Ejemplo 289: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-etoximetiloxazolidin-2-ona



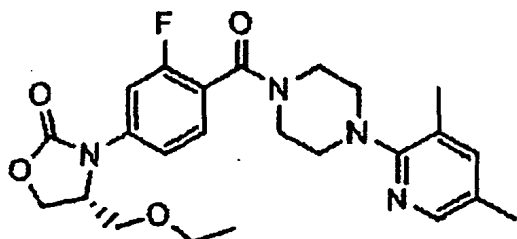
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 186 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-etoximetiloxazolidin-2-ona (678 mg) como se describe en el Ejemplo 284 y ácido ciclopropilborónico (486 mg), se obtuvo el compuesto del título (389 mg). MS (ESI) m/z: 491 (M+H)⁺.

Ejemplo 290: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-etoximetiloxazolidin-2-ona



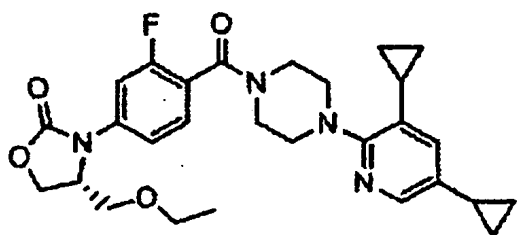
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 147 y con el uso de (R)-4-etoximetil-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-carbonil)fenil]oxazolidin-2-ona (1,23 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 160 y 2,3,5-tricloropiridina (1,28 g), se obtuvo el compuesto del título (1,16 g). MS (ESI) m/z: 497 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 291: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-etoximetiloxazolidin-2-ona



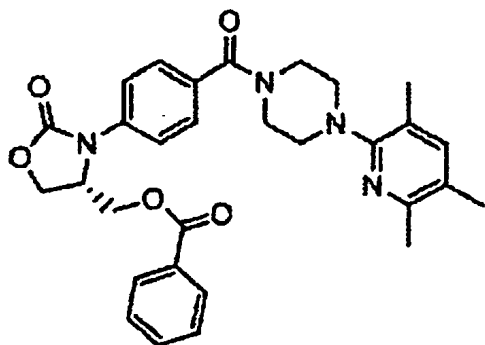
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 182 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-etoximetiloxazolidin-2-ona (423 mg) como se describe en el Ejemplo 290 y ácido metilborónico (204 mg), se obtuvo el compuesto del título (340 mg). MS (ESI) m/z: 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 292: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-etoximetiloxazolidin-2-ona



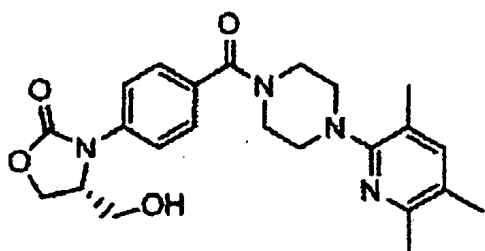
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 186 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-etoximetiloxazolidin-2-ona (647 mg) como se describe en el Ejemplo 290 y ácido ciclopropilborónico (447 mg), se obtuvo el compuesto del título (364 mg). MS (ESI) m/z: 509 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo 293: Síntesis de (R)-4-benzoiloximetil-3-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



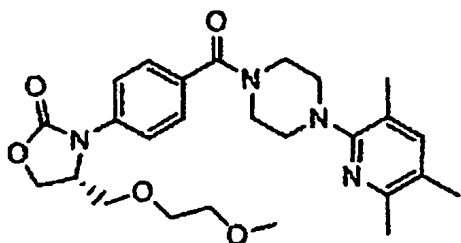
- 10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 91 y con el uso de (4-yodofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (2,18 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 176 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (1,11 g), se obtuvo el compuesto del título (2,56 g). MS (ESI) m/z: 529 (M+H)⁺.

Ejemplo 294 : Síntesis de (R)-4-hidroximetil-3-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-oxazolidin-2-ona



- 15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 92 y con el uso de (R)-4-benzoiloximetil-3-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (2,52 g) como se describe en el Ejemplo 293, se obtuvo el compuesto del título (1,80 g). MS (ESI) m/z: 425 (M+H)⁺.

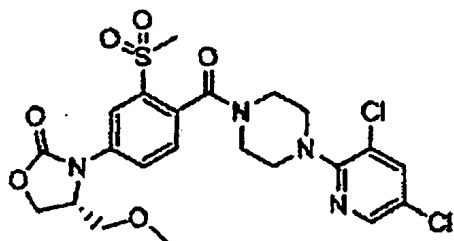
Ejemplo 295: Síntesis de (R)-4-(2-metoxietoximetil)-3-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



- 20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 93 y con el uso de (R)-4-hidroximetil-3-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-oxazolidin-2-ona (424 mg) como se describe en el Ejemplo 294 y 1-bromo-2-metoxietano (167 mg), se obtuvo el compuesto del título (179 mg). MS (ESI) m/z: 483 (M+H)⁺.

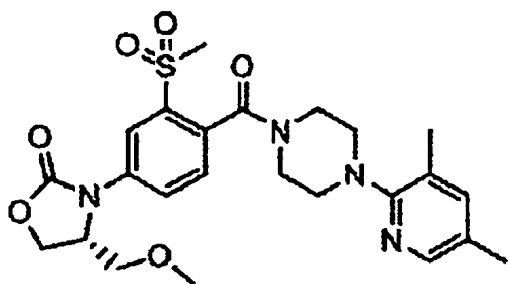
25

Ejemplo 296: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



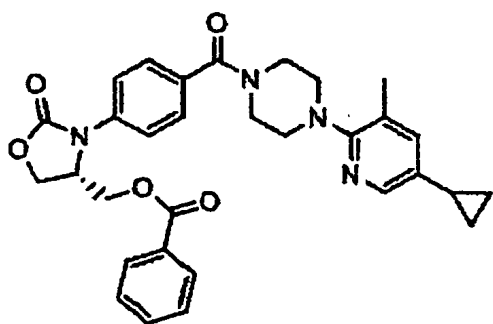
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 147 y con el uso de (R)-3-[3-metansulfonil-4-(piperazin-1-carbonil)fenil]-4-metoximetiloxazolidin-2-ona (1,19 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 172 y 2,3,5-tricloropiridina (1,09 g), se obtuvo el compuesto del título (740 mg). MS (ESI) m/z: 543 (M+H)⁺.

Ejemplo 297: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



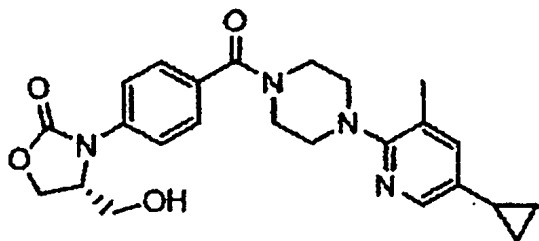
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 182 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona (446 mg) como se describe en el Ejemplo 296 y ácido metilborónico (197 mg), se obtuvo el compuesto del título (322 mg). MS (ESI) m/z: 503 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 298: Síntesis de (R)-4-benzoiloximetil-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



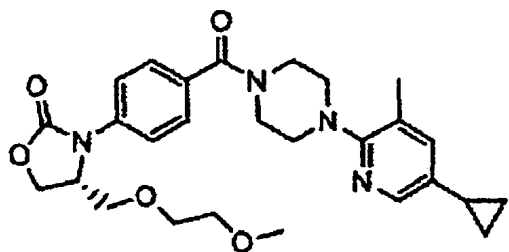
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 91 y con el uso de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (2,08 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 97 y éster (R)-2-oxoxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (1,06 g), se obtuvo el compuesto del título (2,29 g). MS (ESI) m/z: 541 (M+H)⁺.

Ejemplo 299: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroxi-etil-oxazolidin-2-ona



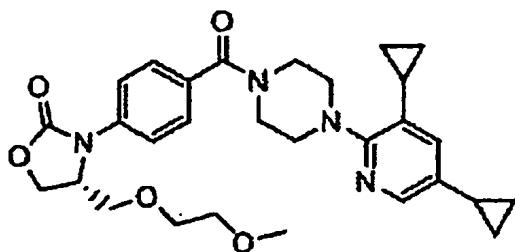
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 92 y con el uso de (R)-4-benzoiloximetil-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (2,28 g) como se describe en el Ejemplo 298, se obtuvo el compuesto del título (1,64 g). MS (ESI) m/z: 437 (M+H)⁺.

Ejemplo 300: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-(2-metoxietoximetil)oxazolidin-2-ona



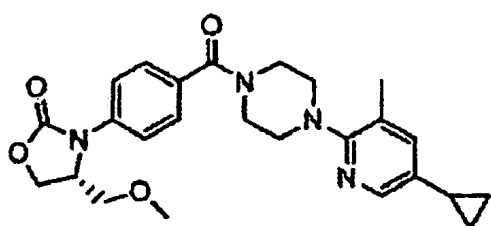
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 93 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroxi-etil-oxazolidin-2-ona (655 mg) como se describe en el Ejemplo 299 y 1-bromo-2-metoxietano (250 mg), se obtuvo el compuesto del título (323 mg). MS (ESI) m/z: 495 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 301: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-(2-metoxietoximetil)oxazolidin-2-ona



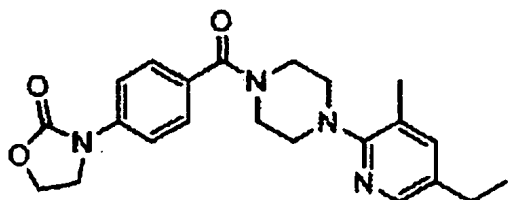
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 93 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroxi-etil-oxazolidin-2-ona (694 mg) como se describe en el Ejemplo 280 y 1-bromo-2-metoxietano (250 mg), se obtuvo el compuesto del título (318 mg). MS (ESI) m/z: 521 (M+H)⁺.

Ejemplo 302: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metoximetil-oxazolidin-2-ona



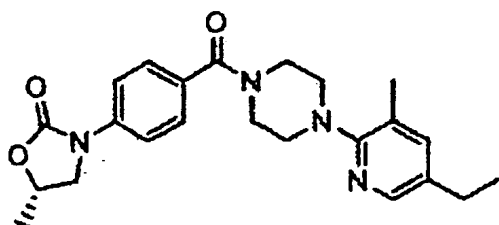
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 93 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona (655 mg) como se describe en el Ejemplo 299 y yoduro de metilo (255 mg), se obtuvo el compuesto del título (583 mg). MS (ESI) m/z: 451 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 303: Síntesis de 3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (435 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 177 y oxazolin-2-ona (104 mg), se obtuvo el compuesto del título (347 mg). MS (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

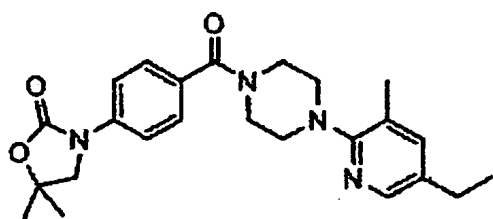
10 Ejemplo 304: Síntesis de (S)-3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5-metiloxazolidin-2-ona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (435 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 177 y (S)-5-metiloxazolidin-2-ona (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (330 mg). MS (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

15

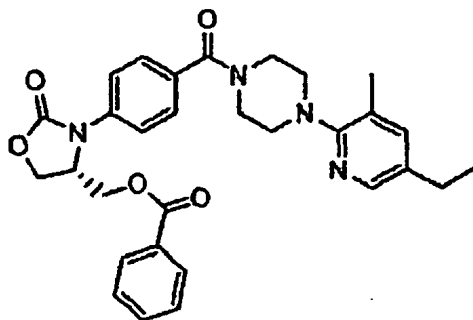
Ejemplo 305: Síntesis de 3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de [4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (871 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 177 y 5,5-dimetiloxazolin-2-ona (276 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (433 mg). MS (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

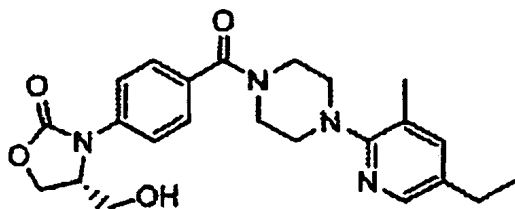
20

Ejemplo 306: Síntesis de (R)-4-benzoiloximetil-3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



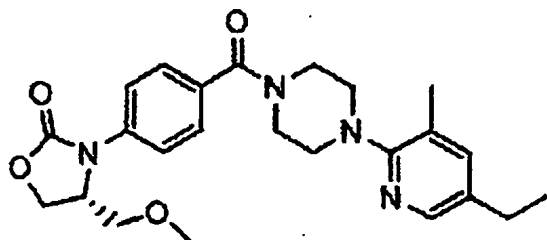
- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 91 y con el uso de [4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il] (4-yodofenil)metanona (2,18 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 177 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (1,11 g), se obtuvo el compuesto del título (2,53 g). MS (ESI) m/z: 529 (M+H)⁺.

Ejemplo 307: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroxi metiloxazolidin-2-ona



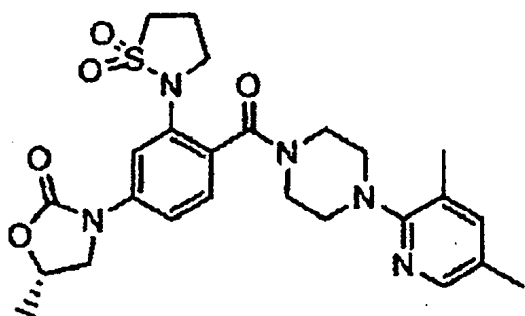
- 10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 92 y con el uso de (R)-4-benzoiloximetil-3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (2,51 g) como se describe en el Ejemplo 306, se obtuvo el compuesto del título (1,85 g). MS (ESI) m/z: 425 (M+H)⁺.

Ejemplo 308: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metoxi metiloxazolidin-2-ona



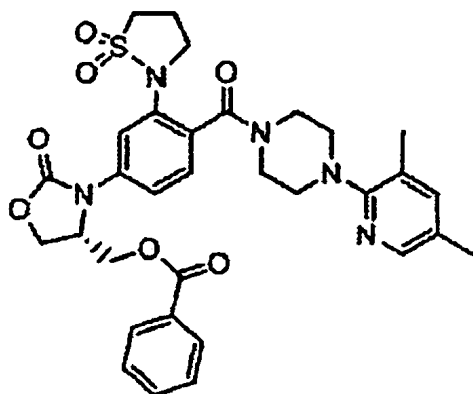
- 15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 93 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroxi metiloxazolidin-2-ona (637 mg) como se describe en el Ejemplo 307 y yoduro de metilo (255 mg), se obtuvo el compuesto del título (582 mg). MS (ESI) m/z: 439 (M+H)⁺.

Ejemplo 309: Síntesis de (S)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-5-metiloxazolidin-2-ona



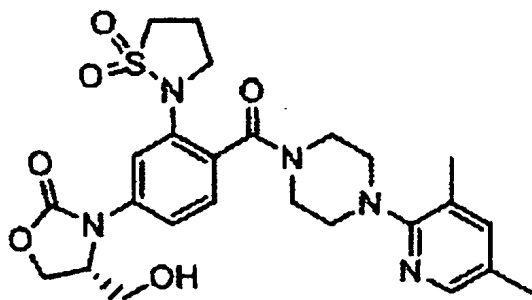
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (493 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 118 y (S)-5-metiloxazolidin-2-ona (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (323 mg). MS (ESI) m/z: 514 (M+H)⁺.

Ejemplo 310: Síntesis de (R)-4-benzoiloximetil-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona



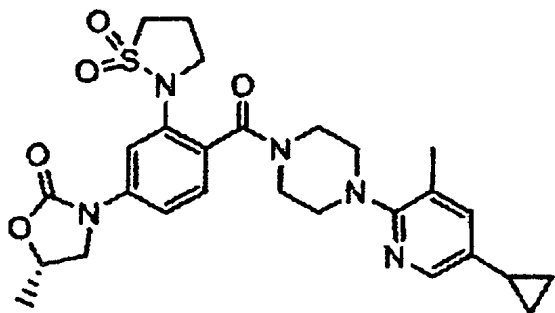
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 91 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (986 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 118 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (487 mg), se obtuvo el compuesto del título (838 mg). MS (ESI) m/z: 634 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 311: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona



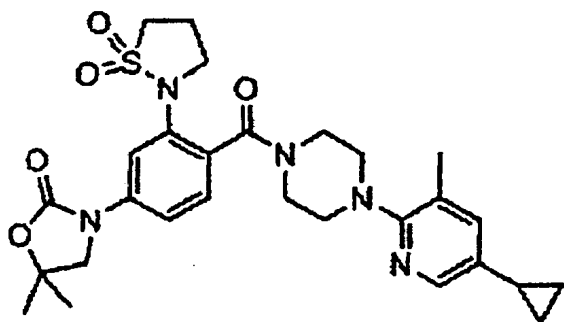
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 92 y con el uso de (R)-4-benzoiloximetil-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona (830 mg) como se describe en el Ejemplo 310, se obtuvo el compuesto del título (342 mg). MS (ESI) m/z: 530 (M+H)⁺.

Ejemplo 312: Síntesis de (S)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxisotiazolidin-2-il)fenil}-5-metiloxazolidin-2-ona



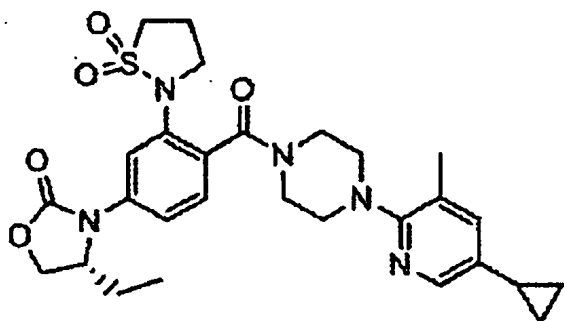
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxisotiazolidin-2-il)fenil] [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (519 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 179 y (S)-5-metiloxazolidin-2-ona (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (457 mg). MS (ESI) m/z: 540 (M+H)⁺.

Ejemplo 313: Síntesis de 3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxisotiazolidin-2-il)fenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



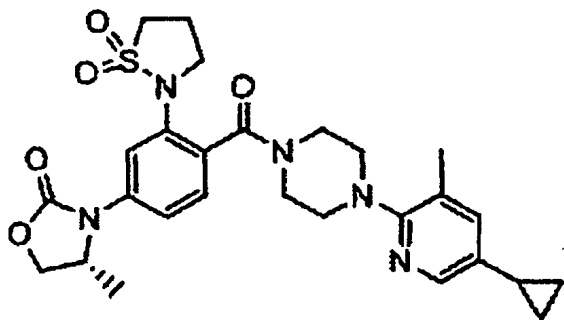
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxisotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (779 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 179 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (207 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (420 mg). MS (ESI) m/z: 554 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 314: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxisotiazolidin-2-il)fenil}-4-etiloxazolidin-2-ona



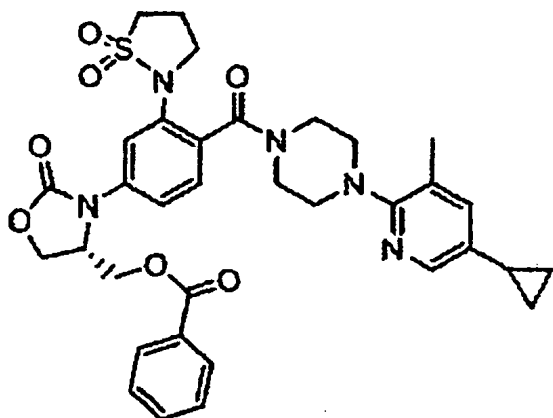
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxisotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (519 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 179 y (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (138 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (474 mg). MS (ESI) m/z: 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 315: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



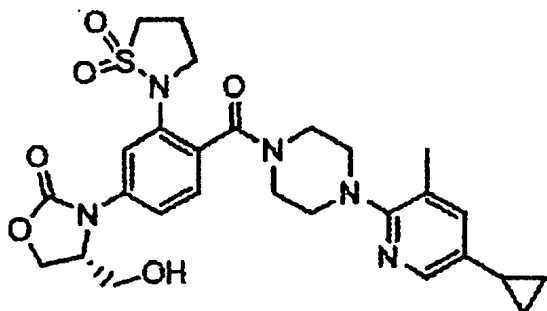
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil] [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (519 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 179 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (455 mg). MS (ESI) m/z: 540 (M+H)⁺.

Ejemplo 316: Síntesis de (R)-4-benzoiloximetil-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona



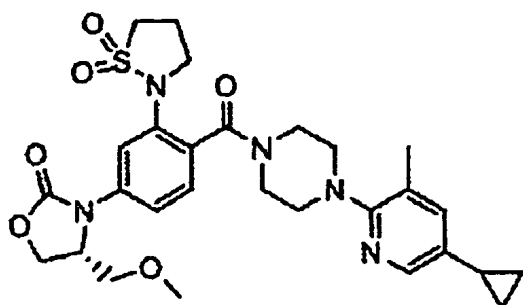
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 91 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (3,12 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 179 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (1,33 g), se obtuvo el compuesto del título (3,47 g). MS (ESI) m/z: 660 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 317: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona



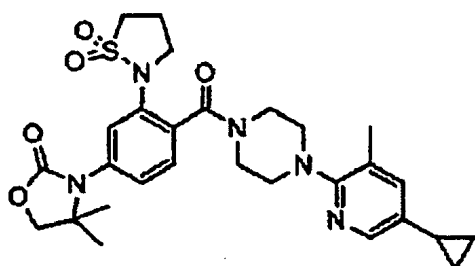
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 92 y con el uso de (R)-4-benzoiloximetil-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona (3,46 g) como se describe en el Ejemplo 316, se obtuvo el compuesto del título (1,58 g). MS (ESI) m/z: 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 318: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



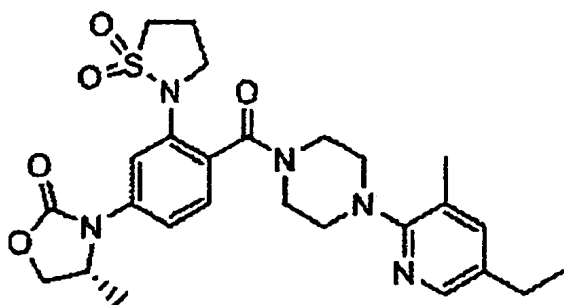
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 93 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona (778 mg) como se describe en el Ejemplo 317 y yoduro de metilo (238 mg), se obtuvo el compuesto del título (586 mg). MS (ESI) m/z: 570 (M+H)⁺.

Ejemplo 319: Síntesis de 3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona



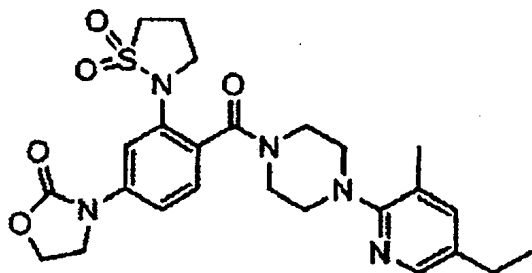
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (779 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 179 y 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (207 mg), se obtuvo el compuesto del título (533 mg). MS (ESI) m/z: 554 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 320: Síntesis de (R)-3-{3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



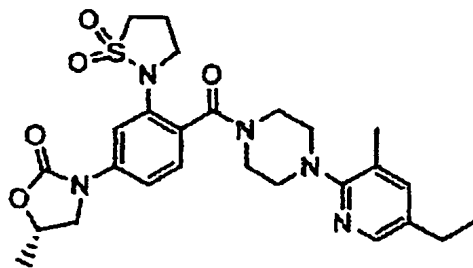
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (507 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 180 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (474 mg). MS (ESI) m/z: 528 (M+H)⁺.

Ejemplo 321: Síntesis de 3-{3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



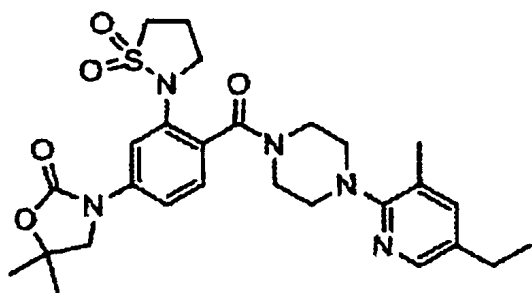
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil] [4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (507 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 180 y oxazolin-2-ona (104 mg), se obtuvo el compuesto del título (419 mg). MS (ESI) m/z: 514 (M+H)⁺.

Ejemplo 322: Síntesis de (S)-3-{3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5-metiloxazolidin-2-ona



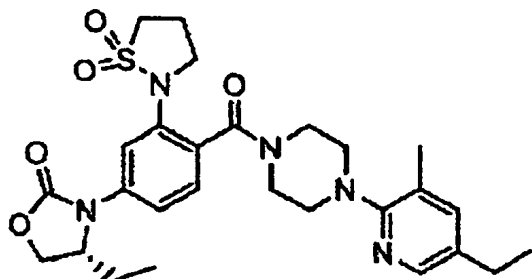
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (507 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 180 y (S)-5-metiloxazolidin-2-ona (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (437 mg). MS (ESI) m/z: 528 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 323: Síntesis de 3-{3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



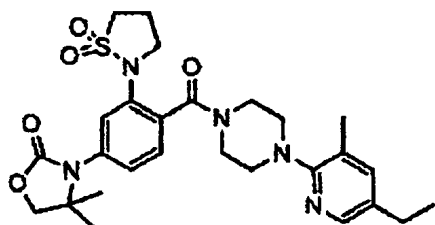
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (761 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 180 y 5,5-dimetiloxazolin-2-ona (207 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (392 mg). MS (ESI) m/z: 542 (M+H)⁺.

Ejemplo 324: Síntesis de (R)-3-{3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-etiloxazolidin-2-ona



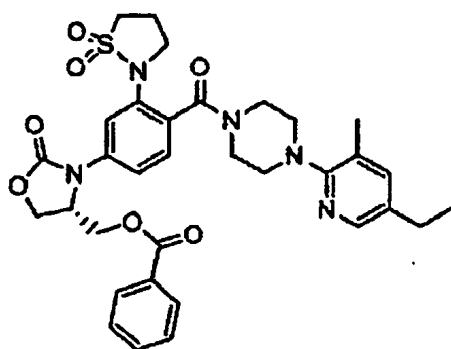
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (507 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 180 y (R)-4-etiloxazolidin-2-ona (138 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 26, se obtuvo el compuesto del título (459 mg). MS (ESI) m/z: 542 (M+H)⁺.

Ejemplo 325: Síntesis de 3-{3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona



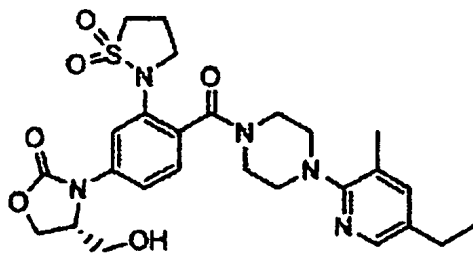
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (761 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 180 y 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (207 mg), se obtuvo el compuesto del título (553 mg). MS (ESI) m/z: 542 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 326: Síntesis de (R)-4-benzoiloximetil-3-{3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



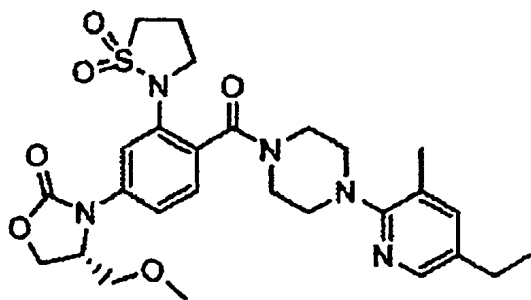
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 91 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (3,04 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 180 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (1,33 g), se obtuvo el compuesto del título (3,52 g). MS (ESI) m/z: 648 (M+H)⁺.

Ejemplo 327: Síntesis de (R)-3-{3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroxi metiloxazolidin-2-ona



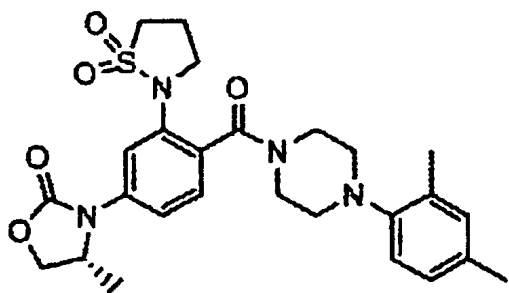
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 92 y con el uso de (R)-4-benzoiloximetil-3-{3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (3,44 g) como se describe en el Ejemplo 326, se obtuvo el compuesto del título (2,04 g). MS (ESI) m/z: 544 (M+H)⁺.

Ejemplo 328: Síntesis de (R)-3-{3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



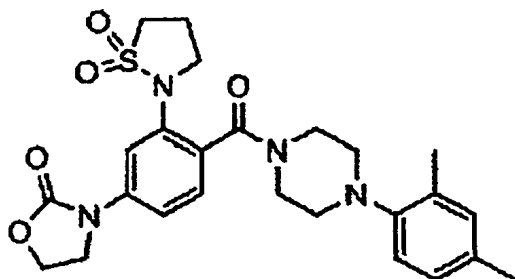
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 93 y con el uso de (R)-3-{3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)-4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroxi metiloxazolidin-2-ona (761 mg) como se describe en el Ejemplo 327 y yoduro de metilo (238 mg), se obtuvo el compuesto del título (572 mg). MS (ESI) m/z: 558 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 329: Síntesis de (R)-3-[4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil]-4-metiloxazolidin-2-ona



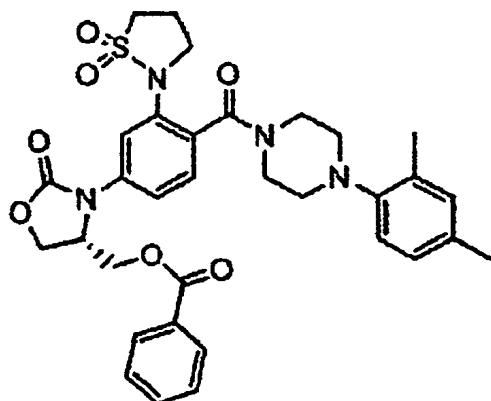
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (492 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 181 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (448 mg). MS (ESI) m/z: 513 (M+H)⁺.

Ejemplo 330: Síntesis de 3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona



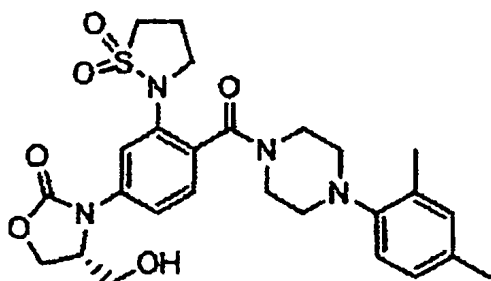
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (492 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 181 y oxazolin-2-ona (104 mg), se obtuvo el compuesto del título (443 mg). MS (ESI) m/z: 499 (M+H)⁺.

Ejemplo 331: Síntesis de (R)-4-benzoiloximetil-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona



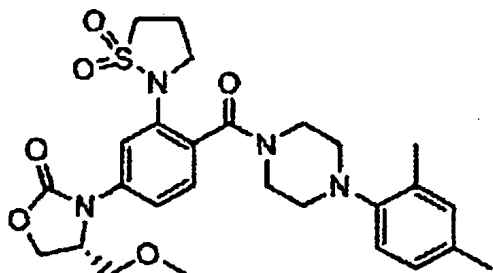
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 91 y con el uso de [4-bromo-2-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (1,72 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 181 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (852 mg), se obtuvo el compuesto del título (2,12 g). MS (ESI) m/z: 633 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 332: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona



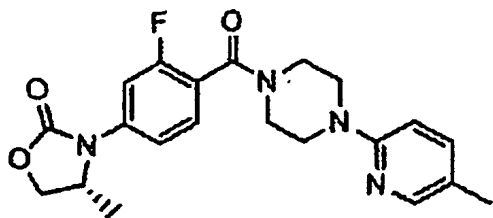
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 92 y con el uso de (R)-4-benzoiloximetil-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona (2,11 g) como se describe en el Ejemplo 331, se obtuvo el compuesto del título (1,26 g). MS (ESI) m/z: 529 (M+H)⁺.

Ejemplo 333: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



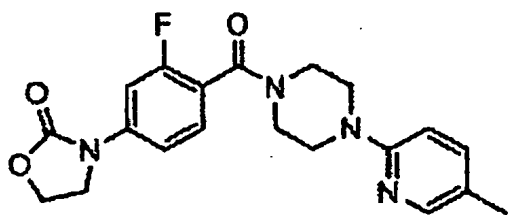
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 93 y con el uso de (R)-3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-(1,1-dioxoisotiazolidin-2-il)fenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona (687 mg) como se describe en el Ejemplo 332 y yoduro de metilo (221 mg), se obtuvo el compuesto del título (488 mg). MS (ESI) m/z: 543 (M+H)⁺.

Ejemplo 334: Síntesis de (R)-3-{3-fluoro-4-[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



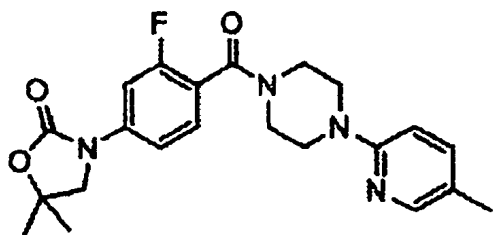
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (378 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 184 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (171 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (377 mg). MS (ESI) m/z: 399 (M+H)⁺.

Ejemplo 335: Síntesis de 3-{3-fluoro-4-[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (378 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 184 y oxazolin-2-ona (104 mg), se obtuvo el compuesto del título (264 mg). MS (ESI) m/z: 385 (M+H)⁺.

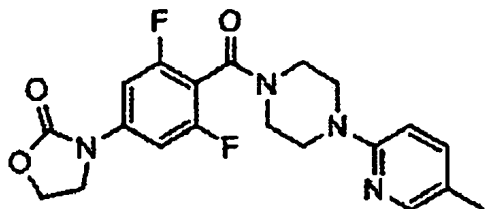
Ejemplo 336: Síntesis de 3-{3-fluoro-4-[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (567 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación

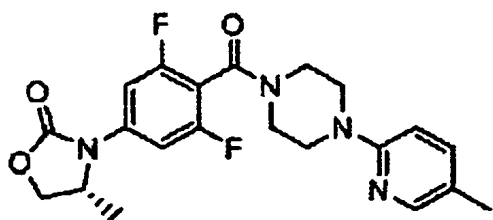
184 y 5,5-dimetiloxazolin-2-ona (207 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (335 mg). MS (ESI) m/z: 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 337: Síntesis de 3-{3,5-difluoro-4-[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



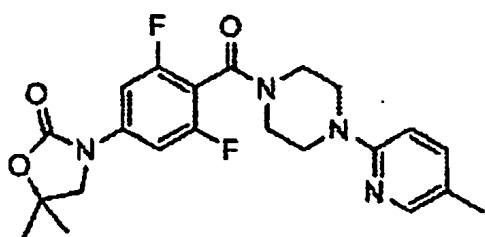
- 5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (396 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 185 y oxazolin-2-ona (104 mg), se obtuvo el compuesto del título (256 mg). MS (ESI) m/z: 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 338: Síntesis de (R)-3-{3,5-difluoro-4-[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



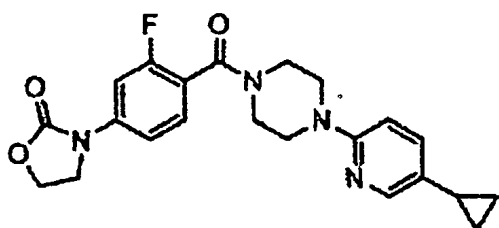
- 10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (393 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 185 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (132 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (277 mg). MS (ESI) m/z: 417 (M+H)⁺.

Ejemplo 339: Síntesis de 3-{3,5-difluoro-4-[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



- 15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (594 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 185 y 5,5-dimetiloxazolin-2-ona (207 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (308 mg). MS (ESI) m/z: 431 (M+H)⁺.

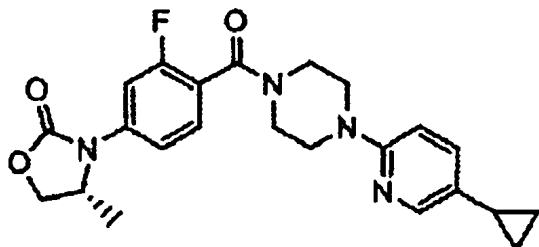
20 Ejemplo 340: Síntesis de 3-{4-[4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}oxazolidin-2-ona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (404 mg) como se describe en el Ejemplo de

Preparación 188 y oxazolin-2-ona (104 mg), se obtuvo el compuesto del título (305 mg). MS (ESI) m/z: 411 (M+H)⁺.

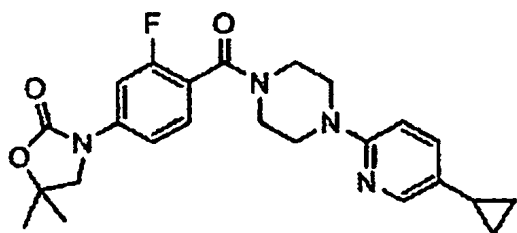
Ejemplo 341: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



5

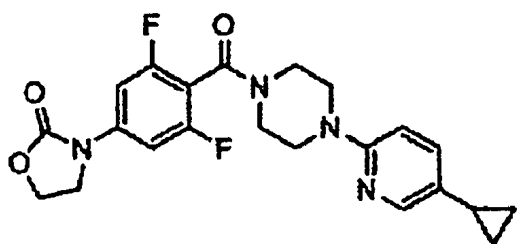
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (404 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 188 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (379 mg). MS (ESI) m/z: 425 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 342: Síntesis de 3-{4-[4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



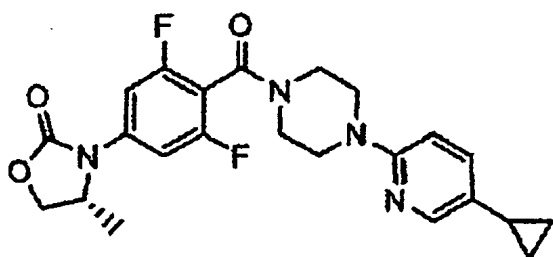
15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (606 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 188 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (207 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (284 mg). MS (ESI) m/z: 439 (M+H)⁺.

Ejemplo 343: Síntesis de 3-{4-[4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}oxazolidin-2-ona



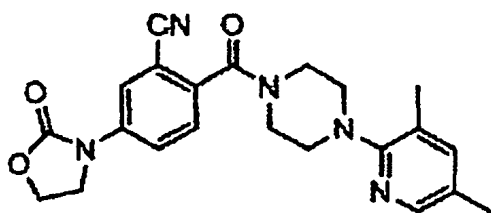
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (422 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 189 y oxazolin-2-ona (104 mg), se obtuvo el compuesto del título (292 mg).

MS (ESI) m/z: 429 (M+H)⁺. Ejemplo 344: Síntesis de (R)-3-{4-[4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



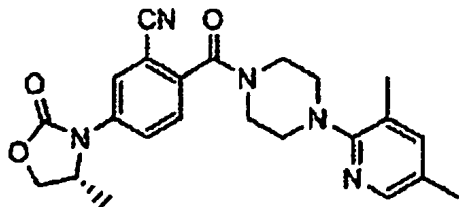
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(5-ciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (422 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 189 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (134 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (257 mg). MS (ESI) m/z: 443 (M+H)⁺.

Ejemplo 345: Síntesis de 3-{3-ciano-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



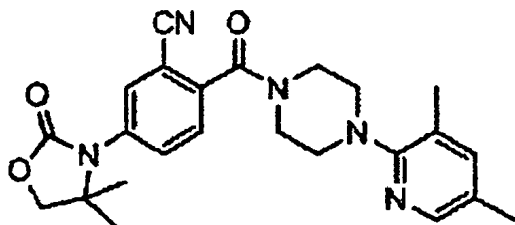
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]benzonitrilo (399 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 193 y oxazolin-2-ona (104 mg), se obtuvo el compuesto del título (327 mg). MS (ESI) m/z: 406 (M+H)⁺

Ejemplo 346: Síntesis de (R)-3-{3-ciano-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



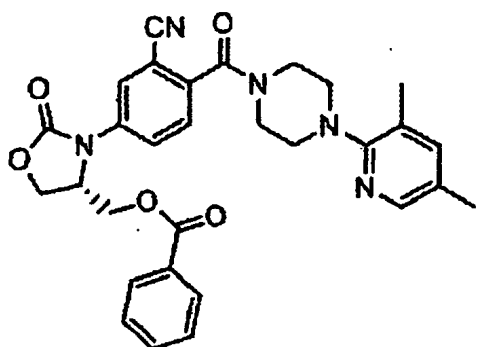
15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]benzonitrilo (399 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 193 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (326 mg). MS (ESI) m/z: 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 347: Síntesis de 3-{3-ciano-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona



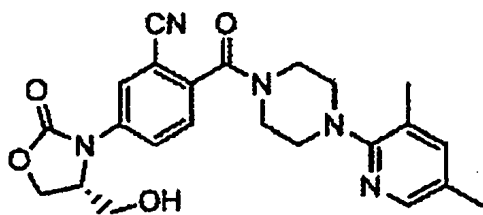
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]benzonitrilo (559 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 193 y 4,4-dimetiloxazolin-2-ona (193 mg), se obtuvo el compuesto del título (267 mg). MS (ESI) m/z: 434 (M+H)⁺.

Ejemplo 348: Síntesis de (R)-4-benzoiloximetil-3-{3-ciano-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



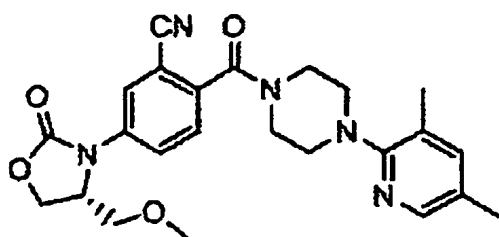
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 91 y con el uso de 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]benzonitrilo (1,68 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 193 y éster (R)-2-oxoxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (1,02 g), se obtuvo el compuesto del título (1,56 g). MS (ESI) m/z: 540 (M+H)⁺.

Ejemplo 349: Síntesis de (R)-3-{3-ciano-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona



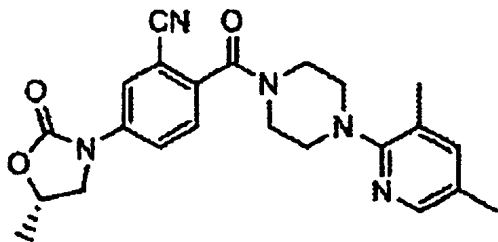
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 92 y con el uso de (R)-4-benzoiloximetil-3-{3-ciano-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (1,54 g) como se describe en el Ejemplo 348, se obtuvo el compuesto del título (921 mg). MS (ESI) m/z: 436 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 350: Síntesis de (R)-3-{3-ciano-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



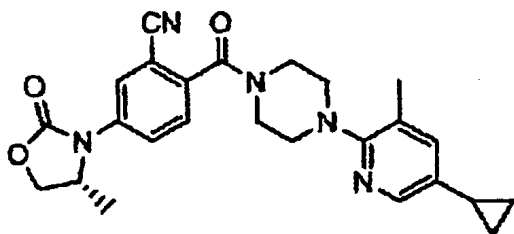
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 93 y con el uso de (R)-3-{3-ciano-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona (566 mg) como se describe en el Ejemplo 349 y yoduro de metilo (221 mg), se obtuvo el compuesto del título (371 mg). MS (ESI) m/z: 450 (M+H)⁺.

Ejemplo 351: Síntesis de (S)-3-{3-ciano-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5-metioxazolidin-2-ona



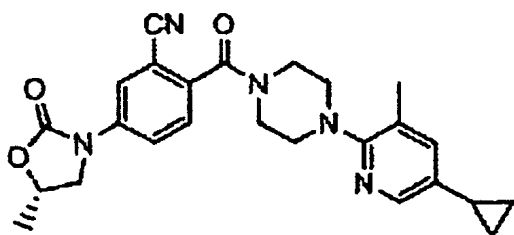
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]benzonitrilo (399 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 193 y (S)-4-metioxazolidin-2-ona (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (282 mg). MS (ESI) m/z: 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 352: Síntesis de (R)-3-{3-ciano-4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metioxazolidin-2-ona



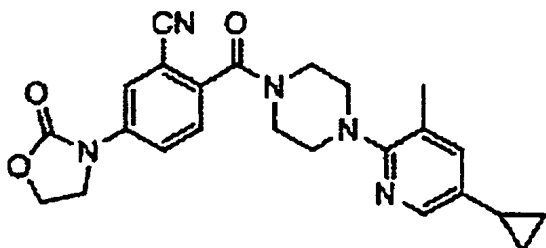
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de 5-bromo-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]benzonitrilo (425 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 194 y (R)-4-metioxazolidin-2-ona (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (363 mg). MS (ESI) m/z: 446 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 353: Síntesis de (S)-3-{3-ciano-4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5-metioxazolidin-2-ona



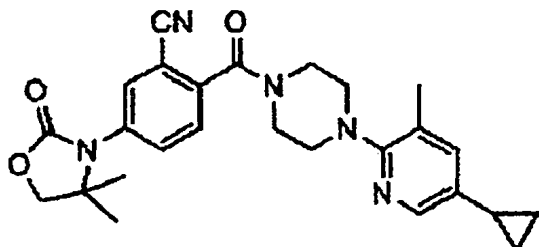
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 149 y con el uso de 5-bromo-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]benzonitrilo (425 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 194 y (S)-4-metioxazolidin-2-ona (121 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (283 mg). MS (ESI) m/z: 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 354: Síntesis de 3-{3-ciano-4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



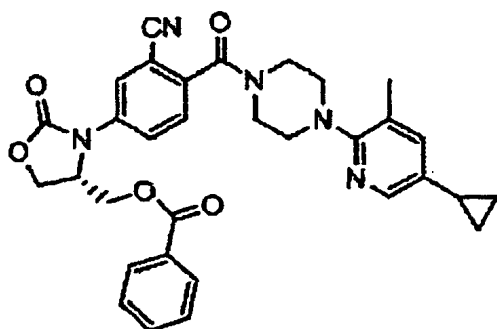
A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de 5-bromo-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]benzocarbonitrilo (425 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 194 y oxazolin-2-ona (104 mg), se obtuvo el compuesto del título (352 mg). MS (ESI) m/z: 432 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 355: Síntesis de 3-{3-ciano-4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona



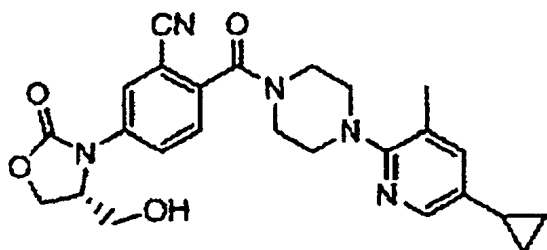
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 110 y con el uso de 5-bromo-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]benzocarbonitrilo (425 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 194 y 4,4-dimetiloxazolin-2-ona (138 mg), se obtuvo el compuesto del título (227 mg). MS (ESI) m/z: 460 (M+H)⁺.

Ejemplo 356: Síntesis de (R)-4-benzoiloximetil-3-{3-ciano-4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



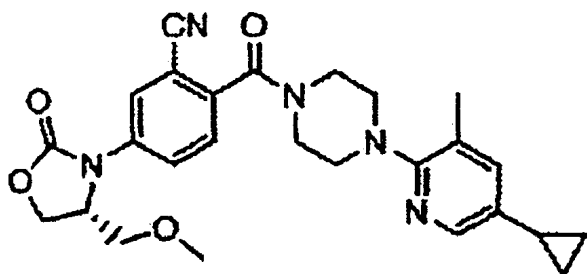
15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 91 y con el uso de 5-bromo-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]benzocarbonitrilo (1,58 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 194 y éster (R)-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico (906 mg), se obtuvo el compuesto del título (1,56 g). MS (ESI) m/z: 566 (M+H)⁺.

Ejemplo 357: Síntesis de (R)-3-{3-ciano-4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroxi-2-oxazolidin-2-ona



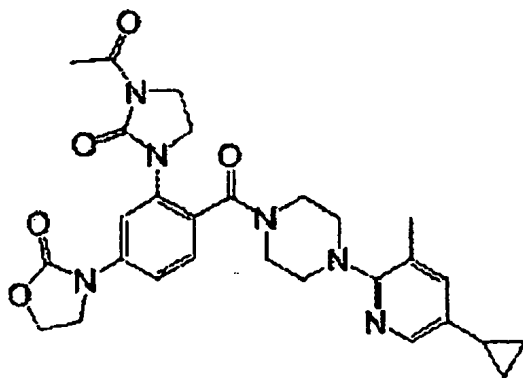
20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 92 y con el uso de (R)-4-benzoiloximetil-3-{3-ciano-4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (1,57 g) como se describe en el Ejemplo 356, se obtuvo el compuesto del título (1,06 g). MS (ESI) m/z: 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 358: Síntesis de (R)-3-{3-ciano-4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metoximetiloxazolidin-2-ona



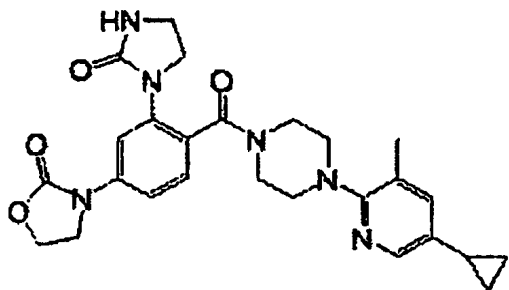
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 93 y con el uso de (R)-3-{3-ciano-4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-hidroximetiloxazolidin-2-ona (600 mg) como se describe en el Ejemplo 357 y yoduro de metilo (221 mg), se obtuvo el compuesto del título (339 mg). MS (ESI) m/z: 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 359: Síntesis de 3-{3-(3-acetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



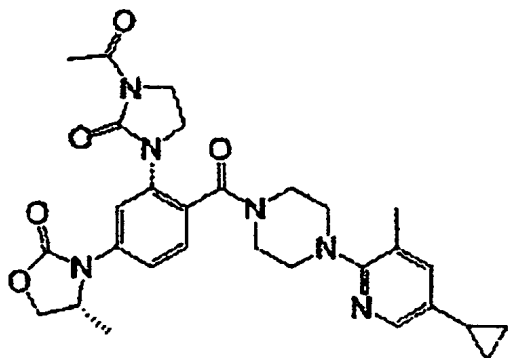
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 201 y con el uso de 1-acetil-3-{5-cloro-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (342 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 196 y oxazolidin-2-ona (61,8 mg), se obtuvo el compuesto del título (13,6 mg). MS (ESI) m/z: 533 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 360: Síntesis de 3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil}oxazolidin-2-ona



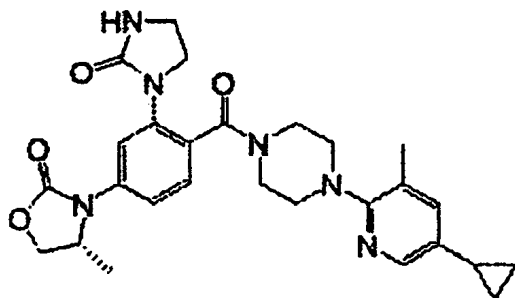
20 Un producto de desacetilación que se obtiene en forma simultánea de la síntesis de 3-{3-(3-acetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona como se describe en el Ejemplo 359 se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (25,4 mg). MS (ESI) m/z: 491 (M+H)⁺.

Ejemplo 361: Síntesis de (R)-3-{3-(3-acetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona



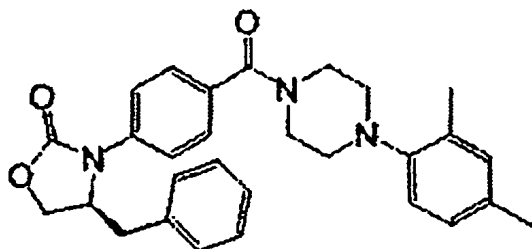
5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 201 y con el uso de 1-acetil-3-[5-cloro-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil]imidazolidin-2-ona (344 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 196 y (R)-4-metiloxazolidin-2-ona (61,8 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 25, se obtuvo el compuesto del título (51,3 mg). MS (ESI) m/z: 547 (M+H)⁺.

Ejemplo 362: Síntesis de (R)-3-[4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]-4-metiloxazolidin-2-ona



10 Un producto de desacetilación que se obtiene en forma simultánea de la síntesis de (R)-3-{3-(3-acetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona como se describe en el Ejemplo 361 se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (43,3 mg). MS (ESI) m/z: 504 (M+H)⁺.

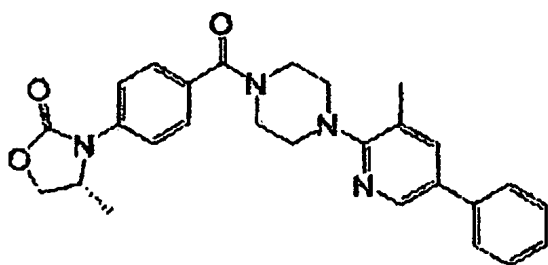
15 Ejemplo 363: Síntesis de (S)-4-benzil-3-[4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-carbonil]fenil]oxazolidin-2-ona



A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 34 y con el uso de metil (S)-4-(4-benzil-2-oxooxazolidin-3-il)benzoato (142 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 197 y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (87 mg), se obtuvo el compuesto del título (101,8 mg). MS (ESI) m/z: 470 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 364: Síntesis de (R)-4-metil-3-{4-[4-(3-metil-5-fenilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona hidrocloreto de

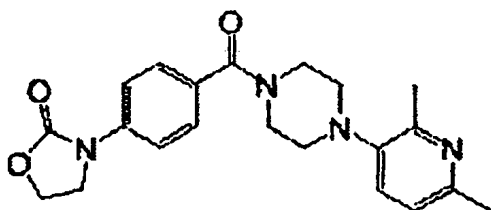


HCl

5 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 67 y con el uso de ácido (R)-4-(4-metil-2-oxoxazolidin-3-il)benzoico (1,3 g) como se describe en el Ejemplo de Preparación 37 y 1-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,5 g), se obtuvo (R)-3-{4-[4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona (2,6 g).

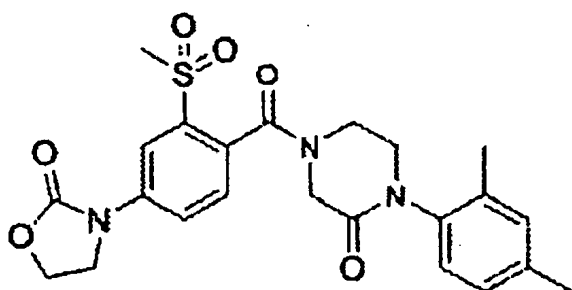
10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 186 y con el uso de la (R)-3-{4-[4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-4-metiloxazolidin-2-ona obtenida (535 mg) y ácido fenilborónico (183 mg), obtuvo (R)-4-metil-3-{4-[4-(3-metil-5-fenilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona se. El compuesto obtenido se disolvió en acetato de etilo (10 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (0,3 mL), y se recolectó el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (475 mg).

MS (ESI) m/z: 457 (M+H)⁺. Ejemplo 365: Síntesis de 3-{4-[4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)piperazin-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona



15 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 34 y con el uso de etil 4-(2-oxoxazolidin-3-il)benzoato (353 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 12 y 1-(2,6-dimetilpiridin-3-il)piperazina (287 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 153, se obtuvo el compuesto del título (90,2 mg). MS (ESI) m/z: 381 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 366: Síntesis de 3-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)-3-oxopiperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona



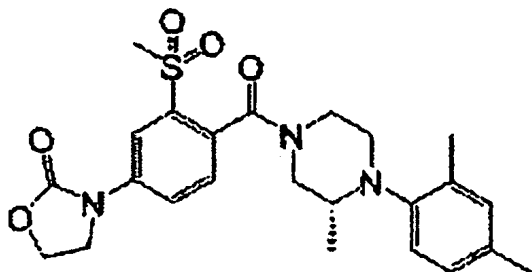
25 A una mezcla de terc-butil éster del ácido 3-oxopiperazin-1-carboxílico (5 g), 1-bromo-2,4-dimetilbenzoceno (3,4 mL), carbonato de potasio (10,6 g) y yoduro de cobre (I) (952 mg) se agregaron tolueno (25 mL) y N,N'-dimetiletilendiamina (1,1 mL), y la mezcla se refluxó durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar terc-butil éster del ácido 4-(2,4-dimetilfenil)-3-oxopiperazin-1-carboxílico. Se agregó terc-butil éster del ácido 4-(2,4-dimetilfenil)-3-oxopiperazin-1-carboxílico obtenido se disolvió en cloroformo (10 mL), cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (10

mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 hr. Se recolectó el precipitado por filtración para dar hidrocloreto de 1-(2,4-dimetilfenil)piperazin-2-ona (3 g).

5 A una mezcla de hidrocloreto de 1-(2,4-dimetilfenil)piperazin-2-ona (1,2 g), ácido 4-bromo-2-metansulfonilbenzoico (1,4 g) y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio hidrato (DMT - MM) (2,1 g) se agregaron cloroformo (7,5 mL), metanol (7,5 mL) y N-metilmorfolina (550 μ L), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Después de la evaporación del solvente, se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo) para dar 4-(4-bromo-2-metansulfonilbenzoil)-1-(2,4-dimetilfenil)piperazin-2-ona (2,24 g).

10 A una mezcla de 4-(4-bromo-2-metansulfonilbenzoil)-1-(2,4-dimetilfenil)piperazin-2-ona (931 mg), oxazolidin-2-ona (209 mg), carbonato de potasio (849 mg) y yoduro de cobre (I) (76 mg) se agregaron tolueno (2 mL) y N,N'-dimetiletilendiamina (90 μ L), y la mezcla se refluxó durante 8 hr. Luego de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y se extrajo la mezcla con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) y se recristalizó a partir de una solución mixta de hexano y acetato de etilo para dar el compuesto del título (603 mg). MS (ESI) m/z: 472 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 367: Síntesis de 3-{4-[(R)-4-(2,4-dimetilfenil)-3-metilpiperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona



20 A una mezcla de 1-bromo-2,4-dimetilbenzoceno (3,8 mL), (R)-4-N-Boc-2-metilpiperazina (5,0 g), acetato de paladio (II) (281 mg), 2-(diciclohexilfosfina)-2',4',6'-tri-isopropil-1,1'-bifenil (1,19 g) y terc-butoxido de sodio (3,4 g) se agregó tolueno (50 mL), y la mezcla se refluxó durante 3 hr. Luego de enfriar, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada, y se evaporó el solvente. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo) para dar terc-butil éster del ácido (R)-4-(2,4-dimetilfenil)-3-metilpiperazin-1-carboxílico. El compuesto se disolvió en cloroformo (8,0 mL), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (8,0 mL), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. La mezcla de reacción se alcalinizó, y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se evaporó para dar (R)-1-(2,4-dimetilfenil)-2-metilpiperazina (1,2 g).

A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo de Preparación 67 y con el uso de (R)-1-(2,4-dimetilfenil)-2-metilpiperazina (1,2 g) y ácido 4-bromo-2-metansulfonilbenzoico (1,7 g), se obtuvo 4-bromo-2-metansulfonilfenil[(R)-4-(2,4-dimetilfenil)-3-metilpiperazin-1-il]metanona (2,0 g).

30 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 1 y con el uso de 4-bromo-2-metansulfonilfenil[(R)-4-(2,4-dimetilfenil)-3-metilpiperazin-1-il]metanona (814 mg) y oxazolidin-2-ona (168 mg), se obtuvo el compuesto del título (327 mg). MS (ESI) m/z: 472 (M+H)⁺.

Ejemplo 368:

3-{4-[4-(2-cloro-5-fluoro-4-metilfenil)piperazin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona como se describe en el Ejemplo de Preparación 14.

35 Ejemplo 369:

Éster (R)-3-{4-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}-2-oxooxazolidin-4-ilmetílico del ácido benzoico como se describe en el Ejemplo de Preparación 24.

Ejemplo 370:

40 (R)-3-{4-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]fenil}-4-isopropiloxazolidin-2-ona como se describe en el Ejemplo de Preparación 27.

Ejemplo 371:

3-{4-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]-3-metansulfonilfenil}oxazolidin-2-ona como se describe en el Ejemplo de Preparación 31.

Ejemplo 372:

5 3-{5-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il}oxazolidin-2-ona como se describe en el Ejemplo de Preparación 32.

Ejemplo 373:

(R)-3-{5-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metiloxazolidin-2-ona como se describe en el Ejemplo de Preparación 33.

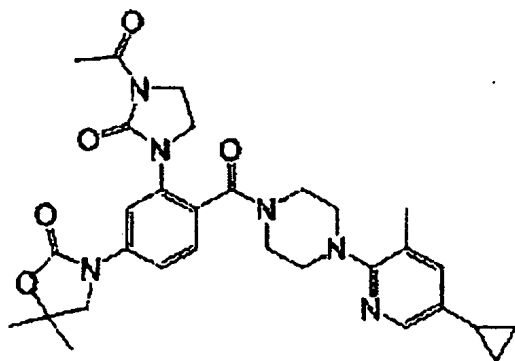
10 Ejemplo 374:

(R)-3-{5-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-2-il}-4-etiloxazolidin-2-ona como se describe en el Ejemplo de Preparación 34.

Ejemplo 375:

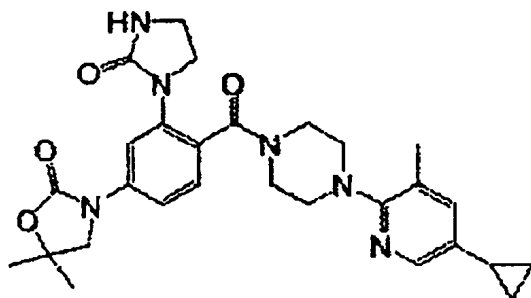
15 (R)-3-{6-[4-(4-clorobenzoil)piperidin-1-carbonil]piridin-3-il}-4-metiloxazolidin-2-ona como se describe en el Ejemplo de Preparación 36.

Ejemplo 376: Síntesis de 3-{3-(3-acetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



20 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 201 y con el uso de -1-acetil-3-{5-cloro-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin 2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (336 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 196 y 5,5-dimetiloxazolin-2-ona (80,3 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (91,3 mg). MS (ESI) m/z: 561 (M+H).

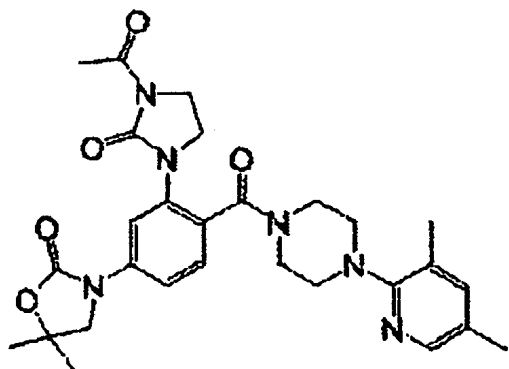
Ejemplo 377: Síntesis de 3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



25

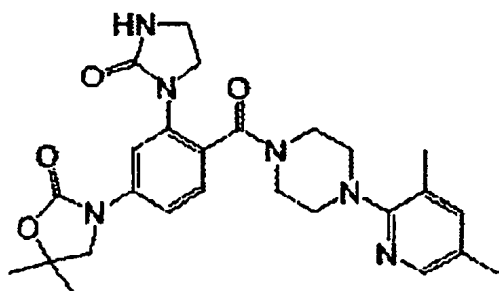
Un producto de desacetilación que se obtiene en forma simultánea de la síntesis de 3-{3-(3-acetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona como se describe en el Ejemplo 376 se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (22,7 mg). MS (ESI) m/z: 519 (M+H)⁺.

- 5 Ejemplo 378: Síntesis de 3-{3-(3-acetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



- 10 A través de la reacción y el tratamiento del mismo modo que en el Ejemplo 201 y con el uso de 1-acetil-3-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (653 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 126 y 5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (165 mg) como se describe en el Ejemplo de Preparación 43, se obtuvo el compuesto del título (86,5 mg). MS (ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

Ejemplo 379: Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-3-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



- 15 Un producto de desacetilación que se obtiene en forma simultánea de la síntesis de 3-{3-(3-acetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]fenil}-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona como se describe en el Ejemplo 378 se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (38,6 mg). MS (ESI) m/z: 493 (M+H)⁺.

- 20 Ejemplo Experimental 1: Acción de la producción de célula THP-1 estimulada con TNF α humano sobre la producción de proMMP-9

25 Se ajustó célula THP-1 (línea celular de leucemia monocítica humana) hasta 1×10^7 células/mL en un medio de cultivo (suero de feto de bovino al 10% / medio RPMI1640), y se dispensó a una multiplaca de 96 pocillos. Esto se equilibró en condiciones de 37°C/5% CO₂, y un medio de cultivo que contiene TNF α humano (concentración final 10 ng/mL) y se agregó a lo anterior un compuesto de prueba. Después de la incubación en estas condiciones de 37°C/5% CO₂ durante 24 hr, el medio de cultivo se centrifugó y se recolectó el sobrenadante, el cual se sometió a la siguiente medición.

Cuantificación de proMMP-9 en sobrenadante de cultivo

La concentración de proMMP-9 del sobrenadante de cultivo recolectado se cuantificó con el uso de un reactivo de medición disponible en el mercado (fabricado por GE Healthcare, MMP-9, Human, Biotrak ELISA System).

Cálculo del índice de supresión de proMMP-9

El índice de supresión de proMMP-9 del compuesto de prueba se calculó a partir de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ supresión} = 100 - ((\text{Test} - \text{Min}) / (\text{Max} - \text{Min}) \times 100)$$

5 en donde Max es la concentración de proMMP-9 del sobrenadante de cultivo inducida por estimulación con TNF α humano, sin la incorporación de un compuesto de prueba (agregado con solvente solo). Min es la concentración de proMMP-9 de sobrenadante de cultivo sin la adición de un compuesto de prueba (agregado con solvente solo) y sin estimulación con TNF α humano, y Test es la concentración de proMMP-9 de sobrenadante de cultivo inducida por estimulación con TNF α humano cuando se agrega un compuesto de prueba.

10 En forma adicional, la concentración del compuesto de prueba necesaria para suprimir la producción de proMMP-9 por célula THP-1 estimulada con TNF α humano en un 50% (valor IC₅₀) se calculó a partir de tres momentos específicos de medición del índice de supresión de proMMP-9 en concentraciones de compuesto de prueba de 10, 100 y 1,000 nmol/L.

Ejemplo Experimental 2: Acción de célula THP-1 sobre la producción de proMMP-2 del tipo hemostático

15 Se ajustó célula THP-1 (línea celular de leucemia monocítica humana) hasta 1×10^7 células/mL en un medio de cultivo (suero de feto de bovino 10% /medio RPMI1640), y se dispersó en una multiplaca de 96 pocillos. Esto se equilibró en condiciones de 37°C/5% CO₂, y un medio de cultivo que contiene un compuesto de prueba se agregó a lo anterior. Después de la incubación en las condiciones de 37°C/5% CO₂ durante 24 hr, el medio de cultivo se centrifugó y se recolectó el sobrenadante del cultivo, que se sometió a la siguiente medición.

Cuantificación de proMMP-2 en sobrenadante de cultivo

20 La concentración de proMMP-2 del sobrenadante de cultivo recolectado se cuantificó usando un reactivo de medición disponible en el mercado (fabricado GE Healthcare, MMP-2, Human, Biotrak ELISA System).

Cálculo del índice de supresión proMMP-2

El índice de supresión de proMMP-2 del compuesto de prueba se calculó a partir de la siguiente fórmula: % supresión =

25
$$100 - ((\text{Prueba} / \text{Cont}) \times 100).$$

en donde Cont es la concentración de proMMP-2 del sobrenadante de cultivo sin la adición de un compuesto de prueba (agregado con solvente solo) y Test es la concentración de proMMP-2 de sobrenadante de cultivo con la incorporación de compuesto de prueba.

30 Los resultados de los compuestos del Ejemplo de la presente invención en los Ejemplos Experimentales 1 y 2 se muestran a continuación.

Tabla 1

Compuestos de los Ejemplos	Ejemplo Experimental 1 supresión de la producción de proMMP-9 (IC ₅₀ , nM)	Ejemplo Experimental 2 supresión de la producción de proMMP-2 (% de supresión, 10 µM)
1	44	17,4
6	59	12,6
8	48	11,6
11	40	12,4
19	11	22,5

Ejemplo Experimental 3: Acción supresora sobre edema de la pata posterior de modelo de artritis inducido por adyuvante en rata

- 5 Se inmunizaron ratas anestesiadas (LEW, machos, 6 semanas de vida) con M. Butiricum (5 mg/mL) a una dosis de 0,1 mL/cuerpo por administración subcutánea de la raíz de la cola. El día 15, se midió el volumen de la pata (aparato para medición del volumen del edema de la pata trasera de la rata, Plethysmometer, fabricado por: Unicom (Yachiyo. Chiba, Japón) estándar: TK-101 Series No.:101 gH1), y se asignaron las ratas de modo tal que cada grupo de prueba tenía un volumen uniforme de pata trasera. El compuesto de prueba se administró por vía oral una vez por día desde inmediatamente después de la asignación el día 15 hasta el día 20 en dosis de 3 y 30 mg/kg, y el volumen de la pata trasera se midió nuevamente el día 21. La cantidad del edema de la pata trasera fue la diferencia en la cantidad entre el volumen de la pata trasera el día 15 y la del día 21.

Los resultados del Compuesto Ejemplificativo de la presente invención en el Ejemplo Experimental 3 se muestran a continuación.

15 Tabla 2

Grupo de prueba	dosis	volumen de edema de la pata posterior
grupo normal sin tratamiento		0,02±0,05
grupo patológico		0,69±0,10
Ejemplo compuesto 8	3 mg/kg	0,27±0,17
Ejemplo compuesto 8	30 mg/kg	0,20±0,18

Ejemplo Experimental 4: Acción supresora sobre la lesión en las articulaciones de modelo de osteopatía degenerativa inducida por ácido monoyodoacético en ratas

- 20 Se inyectó solución de ácido monoyodoacético (0,3 mg/25 µL) en la cavidad articular de la rodilla de la pata trasera derecha de ratas anestesiadas (LEW, machos, 7 semanas de vida). Se administró por vía oral un compuesto de prueba una vez por día desde inmediatamente después de la inyección de ácido mono yodo acético hasta el día 6 a una dosis de 10 mg/kg. El día 7, se tomó la articulación de la rodilla de la pata trasera derecha de ratas sacrificadas, y se fijó con solución al 10% de formalina neutra. Se preparó una muestra patológica de articulación de rodilla, se

5 tiñó con Eosina Hematoxilina y Safranine O, y se calificó el estado de la lesión del cartilago de la articulación bajo observación con microscopio. Para los puntajes de la lesión articular, los cambios en cada hallazgo patológico en el cóndilo medio del fémur y el cóndilo medio de la tibia (tuberosidad de la superficie del cartilago, erosión/úlceras/fibrilación, desorganización de condrocitos/desaparición/hipertrofia, reducción en el manchado con Safranine) se dividieron en leves, moderados y severos de acuerdo con el método de Kobayashi et al. (Kobayashi K et al. J. Vet. Med. Sci. 65, 1195-1199 2003), y se indicaron en los puntajes de 1, 2 y 3 y se totalizaron. En forma adicional, se determinó un promedio del puntaje del cóndilo medio del fémur y del cóndilo medio de la tibia y se usó como puntaje de lesión de la articulación.

10 Los resultados de los compuestos ejemplificativos de la presente invención en Ejemplo Experimental 4 se muestran a continuación.

Tabla 3

compuesto administrado	dosis	puntaje de lesión articular del grupo de enfermedad (que recibió solvente)	puntaje de lesión articular del grupo que recibió compuesto
Compuesto del Ejemplo 8	3 mg/kg	6,0±0,8	4,4±0,5
Compuesto del Ejemplo 42	10 mg/kg	6,2±0,2	3,8±0,7
Compuesto del Ejemplo 81	10 mg/kg	6,8±0,6	4,4±0,4
Compuesto del Ejemplo 109	3 mg/kg	6,3±0,5	4,1±0,4

Ejemplo Experimental 5: Acción supresora sobre el aumento del peso del intestino grueso en el modelo de colitis inducido por dinitrobenzenceno en ratas

15 Se inyectó una solución de dinitrobenzenceno (30 mg/0,1 mL) en el intestino grueso de ratas anestesiadas (Wistar, macho, 6 semanas de vida). Un compuesto de prueba se administró por vía oral una vez por día desde el día anterior a la inyección de dinitrobenzenceno hasta el día 7 a una dosis de 30 mg/kg. El día 8, se aisló el intestino grueso de ratas sacrificadas, y se midió su peso húmedo. El peso del intestino grueso se enmendó al peso por cada 100 g de peso corporal de las ratas el día 8.

20 Los resultados del Compuesto del Ejemplo de la presente invención en el Ejemplo Experimental 5 se muestran a continuación.

Tabla 4

Grupo de prueba	dosis	peso del intestino grueso (g/100 g de peso corporal)
Grupo normal sin tratamiento		0,215±0,011
Grupo patológico		0,633±0,041
Compuesto del Ejemplo 8	30 mg/kg	0,457±0,031

25 MMP-9 se produce como un precursor proMMP-9 mediante células estimuladas, activadas en forma extracelular y expresa la actividad fisiológica como MMP-9. Es decir, la evaluación de la supresión de proMMP-9 producida por la

célula significa la evaluación de la supresión de la producción de MMP-9. Lo mismo aplica a MMP-2, y la evaluación de la supresión de proMMP-2 producido por la célula significa la evaluación de la supresión de la producción de MMP-2.

- 5 Como resulta claro a partir de la Tabla 1, el compuesto de la presente invención tiene una acción supresora selectiva de la producción de MMP-9, y es útil como medicamento profiláctico altamente seguro o medicamento terapéutico para enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn) o osteopatía degenerativa, que muestran expresión suprimida de los efectos colaterales causados por la supresión de la producción de MMP-2.

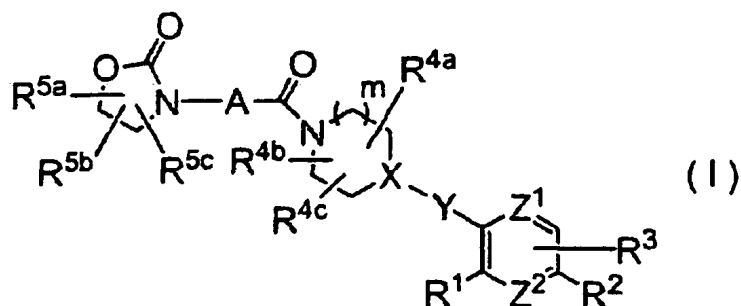
Aplicabilidad en la Industria

- 10 De acuerdo con la presente invención, puede proporcionarse un compuesto que tiene una acción supresora selectiva de la producción de MMP-9, y un medicamento que contiene la misma como principio activo.

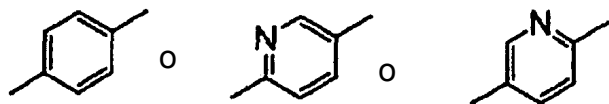
Esta solicitud se basa en la solicitud de patente Nro. 2008-276147 presentada en Japón.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de amida representado por la siguiente fórmula (I)



en donde A es un grupo representado por la siguiente fórmula



en donde el benceno y la piridina tienen en forma opcional uno o los mismos o diferentes 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alqueno que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquino que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, aciloxi que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 12 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, cicloalquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 4 - 7, aminocarbonilo cíclico, alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, alquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, y aminosulfonilo cíclico, la unión derecha se une a un carbonilo, y la unión izquierda se une a un átomo de nitrógeno,

R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alqueno que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquino que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, aciloxi que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 12 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxycarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, carbamoilo, acilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, cicloalquilaminocarbonilo que tiene una

cantidad total de carbonos de 4 - 7, aminocarbonilo cíclico, alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, alquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 o aminosulfonilo cíclico, y R^1 y R^2 no muestran en forma simultánea un átomo de hidrógeno,

5 R^3 es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de
10 nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, aciloxi que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma
15 opcional, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfinilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 12 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxicarbonilo que
20 tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, carboxi, carbamoilo, acilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 4 - 7, aminocarbonilo cíclico, alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, alquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 o aminosulfonilo cíclico,
25 R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son cada uno en forma independiente un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, oxo o alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxicarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en
35 forma opcional o oxo,

X es un átomo de carbono (cualquiera de R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} puede estar unido al átomo de carbono, pero el átomo de carbono no está sustituido por oxo) o un átomo de nitrógeno (cuando Y es un enlace simple, el átomo de nitrógeno puede estar oxidado para formar N-óxido),

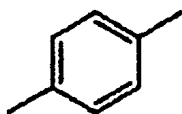
Y es un enlace simple, carbonilo o un átomo de oxígeno,

40 Z^1 y Z^2 son cada uno en forma independiente un átomo de carbono (el sustituyente R^3 está unido en forma opcional al átomo de carbono) o un átomo de nitrógeno, y

m es 1 o 2,

una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

2. El derivado de amida de la reivindicación 1 en donde A es un grupo representado por la siguiente fórmula

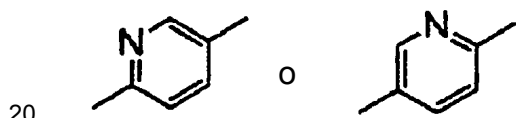


45 en donde el benceno tiene en forma opcional uno o los mismos o diferentes 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene
50

5 sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, aciloxi que
 10 tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene
 15 sustituyente(s) en forma opcional, amino, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 12 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, cicloalquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 4 - 7, aminocarbonilo cíclico, alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, alquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y aminosulfonilo cíclico, la unión derecha se une a carbonilo, y la unión izquierda se une a un átomo de nitrógeno,

una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

3. El derivado de amida de la reivindicación 1 en donde A es un grupo representado por la siguiente fórmula



25 en donde la piridina tiene en forma opcional uno o los mismos o diferentes 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, aciloxi que
 30 tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, mercapto, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 12 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7, cicloalquilaminocarbonilo que tiene una cantidad total de carbonos de 4 - 7, aminocarbonilo cíclico, alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, alquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6, cicloalquilaminosulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y aminosulfonilo cíclico, la unión derecha se une a carbonilo, y la unión izquierda se une a un átomo de nitrógeno,

una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

45 4. El derivado de amida de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 3, en donde el benceno y la piridina para A tienen en forma opcional uno o los mismos o diferentes 2 o 3 sustituyentes seleccionados de alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, heteroarilo que contiene 1 hasta 6 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y átomo(s) de azufre, que tiene una cantidad de átomos que constituyen el anillo de 5 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilo que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, aciloxi que
 50 tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 7 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, nitro, ciano, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino, alquilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, dialquilamino que tiene una cantidad total de carbonos de 2 - 12 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilamino que tiene una
 55 sustituyente(s) en forma opcional, amino cíclico que tiene sustituyente(s) en forma opcional, acilamino que tiene una

cantidad total de carbonos de 2 - 7, alquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y cicloalquilsulfonilamino que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6, una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

5. El derivado de amida de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4, en donde X es un átomo de carbono (cualquiera de R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} puede estar unido al átomo de carbono, pero el átomo de carbono no está sustituido por oxo), una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

6. El derivado de amida de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4, en donde R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, ciano, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, en donde R¹ y R² no son en forma simultánea átomos de hidrógeno,

R³ es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, ciano, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} son cada uno en forma independiente un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

R^{5a}, R^{5b} y R^{5c} son el mismo o diferente átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

X es un átomo de carbono (cualquiera de R^{4a}, R^{4b} y R^{4c} puede estar unido al átomo de carbono, pero el átomo de carbono no está sustituido por oxo),

Y es carbonilo o un átomo de oxígeno,

Z¹ y Z² son cada uno un átomo de carbono (el sustituyente R³ está unido en forma opcional al átomo de carbono), y m es 1,

una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

7. El derivado de amida de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4, en donde X es un átomo de nitrógeno (el átomo de nitrógeno puede estar oxidado para formar N-óxido), una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

8. El derivado de amida de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4, en donde R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, ciano, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, en donde R¹ y R² no son en forma simultánea átomos de hidrógeno,

R³ es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquenilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquinilo que tiene una cantidad de carbonos de 2 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad

de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno, ciano, alquiltio que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alquilsulfinilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o alquilsulfonilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

5 R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son cada uno en forma independiente un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o oxo,

R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son el mismo o diferente átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

10 X es un átomo de nitrógeno (el átomo de nitrógeno puede estar oxidado para formar N-óxido),

Y es un enlace simple,

Z^1 y Z^2 son cada uno en forma independiente un átomo de carbono (el sustituyente R^3 está unido en forma opcional al átomo de carbono) o un átomo de nitrógeno, y

m es 1 o 2,

15 una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

9. El derivado de amida de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 4 y 8, en donde R^1 and R^2 son iguales o diferentes y cada uno es alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que en forma opcional tiene sustituyentes(s), un átomo de halógeno o ciano,

20

R^3 es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, cicloalquilo que tiene una cantidad de carbonos de 3 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, alcoxi que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional, un átomo de halógeno o ciano,

25 R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son cada uno en forma independiente un átomo de hidrógeno o alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, alquilo que tiene una cantidad de carbonos de 1 - 6 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional o arilo que tiene una cantidad de carbonos de 6 - 10 y que tiene sustituyente(s) en forma opcional,

30 X es un átomo de nitrógeno (el átomo de nitrógeno puede estar oxidado para formar N-óxido),

Y es un enlace simple,

Z^1 y Z^2 son cada uno en forma independiente un átomo de carbono (el sustituyente R^3 está unido en forma opcional al átomo de carbono) o un átomo de nitrógeno, y

m es 1 o 2,

35 una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

10. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de amida de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 9, una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos y un aditivo aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

40 11. Un agente para usar en la supresión de la producción de MMP-9, que comprende el derivado de amida de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 9, una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

12. Un agente para usar en la profilaxis y/o el tratamiento de una enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria de intestino que comprende el derivado de amida de cualquiera de las reivindicaciones 1 hasta 9, una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.

5 13. El agente para uso de la reivindicación 12, en donde la enfermedad autoinmune es artritis reumatoide, esclerosis múltiple o lupus eritematoso sistémico.

14. El agente para uso de la reivindicación 12, en donde la enfermedad inflamatoria de intestino es enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa.

10 15. Un agente para usar en la profilaxis y/o el tratamiento de osteopatía degenerativa, que comprende el derivado de amida de las reivindicaciones 1 hasta 9, una de sus sales aceptables para uso farmacológico, o uno de sus hidratos o solvatos.