

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 653 966**

(51) Int. Cl.:

C07D 211/32	(2006.01)	A61K 31/5377	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/437	(2006.01)	A61K 31/541	(2006.01)		
A61K 31/445	(2006.01)	A61K 31/55	(2006.01)		
A61K 31/454	(2006.01)	A61K 31/551	(2006.01)		
A61K 31/4545	(2006.01)	A61P 1/04	(2006.01)		
A61K 31/495	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)	A61P 19/00	(2006.01)		
A61K 31/497	(2006.01)	A61P 19/02	(2006.01)		
A61K 31/501	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2011 PCT/JP2011/060307**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **03.11.2011 WO11136292**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2011 E 11775073 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 2565182**

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

(30) Prioridad:

27.04.2010 JP 2010101953

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

09.02.2018

(73) Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (100.0%)
3-2-10, Doshō-machi, 3-2-10, Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP**

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 653 966 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 derivado novedoso de amida que muestra una acción supresora de la producción selectiva de MMP-9 y su uso farmacéutico.

Antecedentes de la invención

La metaloproteasa de matriz (MMP) es un grupo de enzimas que desempeñan un papel clave en la degradación del tejido de unión de los organismos vivos. La actividad de la MMP es controlada por cada paso de 1) producción de enzima latente (proMMP) por medio de la expresión génica, 2) activación de proMMP, 3) inhibición de la actividad por TIMP, un inhibidor de las enzimas activas. Las MMP incluyen dos tipos de tipo hemostático y tipo de inducción, el primero incluye MMP-2 y MMP-14, y el último incluye muchas MMP como MMP-1, 3, 9, 13, etc. Particularmente, se ha reconocido la producción o expresión promovida en artritis reumatoide, artrosis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) por MMP-9, y se ha sugerido la participación de MMP-9 en estas patologías [Ann. Rheum. Dis., vol. 58, páginas 691-697 (1999) (documento no de patente 1), J. Clin. Invest., vol. 92, páginas 179-185 (1993) (documento no de patente 2), Arthritis Rheum., vol. 46, páginas 2625-2631 (2002) (documento no de patente 3), Lancet Neurol., vol. 2, páginas 747-756 (2003) (documento no de patente 4), Arthritis Rheum., vol. 50, páginas 858-865 (2004) (documento no de patente 5), Journal of Leukocyte Biology, vol. 79, páginas 954-962 (2006) (documento no de patente 9)].

20 Además, se ha sugerido a partir de los estudios de ratones con genes inactivados de MMP, donde la MMP-9 está implicada en la formación y progresión del cáncer, que la MMP-9 desempeña un papel importante en la progresión de la artritis y la destrucción articular [J. Natl. Cancer Inst., vol. 94, 1134-1142 (2002) (documento no de patente 6), J. Immunol., vol. 169, 2643-2647 (2002) (documento no de patente 7)]. Por otro lado, MMP-2 muestra una acción anti-inflamatoria y su mecanismo de acción se considera que es la degradación de MCP-3 [Science, vol. 289, páginas 1202-1206 (2000) (documento no de patente 8)]. Por lo tanto, puede esperarse un medicamento que no influye en la producción de MMP-2 y suprime selectivamente la producción de MMP-9 como un fármaco terapéutico novedoso.

JP-A-2004-359657 (documento de patente 1) describe leptomicina B, un medicamento que inhibe la producción de MMP-9, y un derivado de la misma.

Lista de documentos

- 30 Documento de patente
Documento de patente 1: JP-A-2004-359657
Documentos no de patente
Documento no de patente 1: Ann. Rheum. Dis., vol. 58, páginas 691-697 (1999)
Documento no de patente 2: J. Clin. Invest., vol. 92, páginas 179-185 (1993)
35 Documento no de patente 3: Arthritis Rheum., vol. 46, páginas 2625-2631 (2002)
Documento no de patente 4: Lancet Neurol., vol. 2, páginas 747-756 (2003)
Documento no de patente 5: Arthritis Rheum., vol. 50, páginas 858-865 (2004)
Documento no de patente 6: J. Natl. Cancer Inst., vol. 94, páginas 1134-1142 (2002)
Documento no de patente 7: J. Immunol., vol. 169, páginas 2643-2647 (2002)
40 Documento no de patente 8: Science, vol. 289, páginas 1202-1206 (2000)
Documento no de patente 9: Journal of Leukocyte Biology, vol. 79, páginas 954-962 (2006)

Compendio de la invención

Problemas que serán resueltos por la invención

45 El problema de la presente invención es proporcionar un novedoso compuesto de bajo peso molecular que suprime la producción de las MMP de tipo inducción, particularmente MMP-9, en lugar de producción de MMP-2 de tipo hemostático.

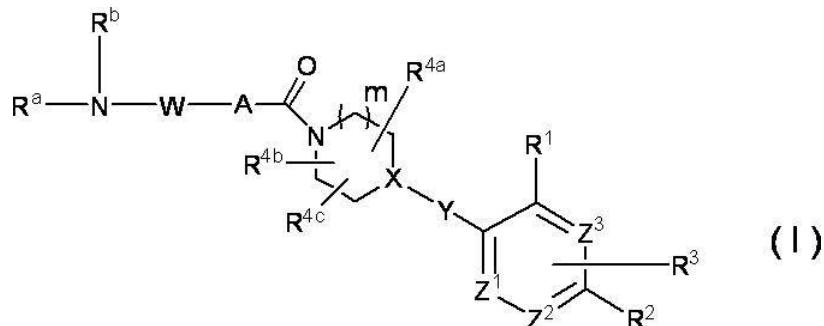
Medios para resolver los problemas

Teniendo en cuenta los problemas antes mencionados, los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos en un intento de encontrar un compuesto de bajo peso molecular que exhiba una acción supresora de la producción de MMP-9. Como resultado, han encontrado que el derivado de amida de la presente invención suprime la producción de las MMP de tipo inducción, especialmente MMP-9, en lugar de la producción de MMP-2 de tipo hemostático, que dio lugar a la realización de la presente invención.

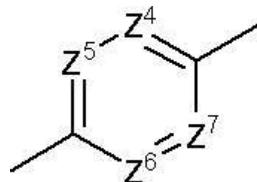
5

Por consiguiente, la presente invención se describe a continuación.

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



donde A es un fenileno o un heteroarileno de 6 miembros representado por la siguiente fórmula



en donde Z⁴, Z⁵, Z⁶ y Z⁷ cada uno es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno, estos fenileno y heteroarileno se sustituyen opcionalmente con uno o los mismos o diferentes 2 o 3 sustituyentes seleccionados de un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; nitro; ciano; mercapto; alquilo de C₁ - C₆ opcionalmente sustituido con amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁ - C₆, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o alcoxi de C₁ - C₆; alquenilo de C₂ - C₆; alquinilo de C₂ - C₆; cicloalquilo de C₃ - C₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o amino; arilo de C₆ - C₁₀ opcionalmente sustituido con el sustituyente B que se muestra a continuación; heteroarilo que contiene 1-6 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene 5-10 átomos que constituyen el anillo, que opcionalmente está sustituido con un sustituyente B que se muestra a continuación; alcoxi de C₁ - C₆ opcionalmente sustituido con amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁ - C₆, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o alcoxi de C₁ - C₆; aciloxi de C₂ - C₇; alquiltio de C₁ - C₆ en donde el restoalquilo se sustituye opcionalmente por un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; alquilsulfinilo de C₁ - C₆ en donde el resto alquilo se sustituye opcionalmente por un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; alquilsulfonilo de C₁ - C₆ en donde el resto alquilo se sustituye opcionalmente por un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; cicloalquiltio de C₃ - C₆; cicloalquilsulfinilo de C₃ - C₆; cicloalquilsulfonilo de C₃ - C₆; amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁ - C₆ o cicloalquilo de C₃ - C₆; acilamino de C₂ - C₇ en donde el resto amino se sustituye opcionalmente por alquilo de C₁ - C₆; aminocarbonilo en donde el resto amino es opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁ - C₆; cicloalquilo de C₃ - C₆; alquilsulfonilamino de C₁ - C₆ en donde el resto amino se sustituye opcionalmente por alquilo de C₁ - C₆; cicloalquilsulfonilamino de C₃ - C₆ en donde el resto amino se sustituye opcionalmente por alquilo de C₁ - C₆; un grupo heterocíclico no aromático que contiene 1 - 4 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene 3 - 7 átomos que constituyen el anillo, que opcionalmente está sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, oxo, dioxo, alquilo de C₁ - C₆ o alcoxi de C₁ - C₆; y R'-NH-CO-NH- (donde R' es alquilo de C₁ - C₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno); cicloalquilo de C₃ - C₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; un grupo heterocíclico no aromático, que contiene 1 - 4 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene 3 - 7 átomos que constituyen el anillo, que opcionalmente está sustituido con un átomo de halógeno; arilo de C₆ - C₁₀ opcionalmente sustituido con el sustituyente B que se muestra a continuación; o heteroarilo que contiene 1-6 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tienen 5 - 10 átomos que constituyen el anillo, que se sustituye opcionalmente por el sustituyente B que se muestra a continuación), el enlace derecho se une a carbonilo y el enlace izquierdo se une al sustituyente W,

R¹ es alquilo de C₁ - C₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; alquenilo de C₂ - C₆; alquinilo de C₂ - C₆ o cicloalquilo de C₃ - C₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o amino;

R² es alquilo de C₁ - C₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; alquenilo de C₂ - C₆; alquinilo de C₂ - C₆; cicloalquilo de C₃ - C₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o amino;

R^3 es un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; alquilo de $C_1 - C_6$ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; alquenilo de $C_2 - C_6$; alquinilo de $C_2 - C_6$; cicloalquilo de $C_3 - C_6$ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o amino

R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son átomos de hidrógeno,

5 W es un enlace, alquieno de $C_1 - C_6$ o cicloalquilideno de $C_3 - C_6$,

X es un átomo de nitrógeno (el átomo de nitrógeno se puede oxidar para formar N-óxido),

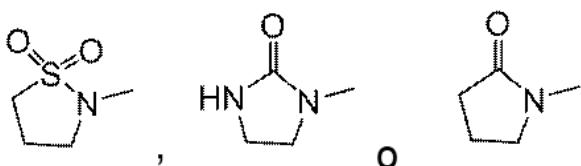
Y es un enlace

m es 1 o 2,

Z^1 es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,

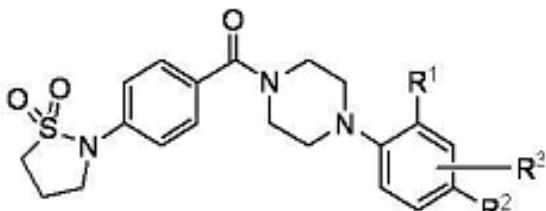
10 Z^2 y Z^3 son átomos de carbono;

R^a y R^b muestran, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un grupo cíclico que contiene nitrógeno que se muestra a continuación



15 que opcionalmente está sustituido con uno o los mismos o diferentes 2 - 6 sustituyentes, seleccionados de oxo y alquilo de $C_1 - C_6$ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi de $C_1 - C_6$,

cuando la fórmula (I) es



entonces R^1 y R^2 no son grupos metilo al mismo tiempo:

sustituyente B

20 un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; ciano; alquilo de $C_1 - C_6$ opcionalmente sustituido con amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de $C_1 - C_6$, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o alcoxi de $C_1 - C_6$; cicloalquilo de $C_3 - C_6$ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o amino;

25 alcoxi de $C_1 - C_6$ opcionalmente sustituido con amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de $C_1 - C_6$, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o alcoxi de $C_1 - C_6$; amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de $C_1 - C_6$ o cicloalquilo de $C_3 - C_6$; aminocarbonilo en donde el resto amino es opcionalmente mono o di-sustituido con alquilo de $C_1 - C_6$ o cicloalquilo de $C_3 - C_6$; o carbonilo que está sustituido con un grupo heterocíclico no aromático que contiene 1-4 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene 3-7 átomos que constituyen el anillo y opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, oxo, dioxo, alquilo de $C_1 - C_6$ o alcoxi de $C_1 - C_6$, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

30 [2] El derivado de amida de acuerdo con[1], donde W es un enlace, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[3] [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-fluorofenil]metanona,

[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilpiridin-3-il]metanona,

35 1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil]imidazolidin-2-ona, o

1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil]-3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona.

- [4] Una composición farmacéutica que comprende el derivado de amida de cualquiera de [1] a [3], o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un aditivo farmacéuticamente aceptable.
- 5 [5] Un medicamento para uso en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria intestinal que comprende el derivado de amida de cualquiera de [1] a [3], o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
- [6] El medicamento para uso de acuerdo con [5], en donde la enfermedad autoinmune es la artritis reumatoide, esclerosis múltiple o lupus eritematoso sistémico.
- 10 [7] El medicamento para uso de acuerdo con [5], en donde la enfermedad intestinal inflamatoria es la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- [8] Un medicamento para uso en la profilaxis y/o tratamiento de artrosis, que comprende el derivado de amida de acuerdo con cualquiera de [1] a [3] o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Efecto de la invención

15 Ya que el compuesto de la presente invención suprime selectivamente la producción de las MMP de tipo inducción, especialmente MMP-9, en lugar de producción de MMP-2 de tipo hemostático, es útil como un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, enfermedades inflamatorias intestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) y artrosis.

Descripción de las realizaciones

20 El compuesto de la presente invención es el derivado de la amida antes mencionada representada por la fórmula (I), una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un hidrato o solvato del mismo. A continuación, se describen los significados de los términos utilizados en la presente memoria, y la presente invención se explica con más detalle.

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

El alquilo de C₁ - C₆ es alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, y se pueden mencionar metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo secundario, butilo terciario, pentilo, 3-metilbutilo, neopentilo, hexilo, 2-ethylbutilo.

25 El alquilo de C₁ - C₃ es alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada, y se pueden mencionar metilo, etilo, propilo, isopropilo.

El alquenilo de C₂ - C₆ es alquenilo de cadena lineal o cadena ramificada, y se pueden mencionar vinilo, alilo, 1-propenilo, isopropenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 4-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 5-hexenilo, 4-metil-3-pentenilo.

30 El alquinilo de C₂ - C₆ es alquinilo de cadena lineal o cadena ramificada, y se pueden mencionar etinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo.

Ejemplos de cicloalquilo de C₃ - C₆ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

Ejemplos de arilo de C₆ - C₁₀ incluyen fenilo, naftilo.

35 El heteroarilo que contiene 1 - 6 átomos de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene 5 - 10 átomos que constituyen el anillo es un grupo monovalente inducido desde un heterociclo aromático monocíclico que contiene de 1 a 3 entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, y que tiene 5 o 6 átomos que constituyen el anillo, un anillo condensado de los mismos o diferentes dos heterociclos aromáticos monocíclicos. Ejemplos específicos incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, piridilo, piranilo, tiopiranilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, indolilo, isoindolilo, benzofurilo, benzotienilo, indazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, pirrolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalilo, quinazolilo.

40 Ejemplos del heteroarilo que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno y 0 o 1 átomo seleccionado de un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene 5 átomos que constituyen el anillo incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo.

45 Ejemplos del heteroarilo que contiene 1-6 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y siempre conteniendo uno o más átomos de nitrógeno y que tienen 6 - 10 átomos que constituyen el anillo incluyen indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, pirrolopiridilo, pirazolopiridilo, imidazopiridilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo.

50 El grupo heterocíclico no aromático que contiene 1-4 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene 3 - 7 átomos que constituyen el anillo es un grupo monovalente derivado de un heterociclo monocíclico que contiene de 1 a 4 átomos de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene de 3 - 7 átomos que constituyen el anillo. Ejemplos específicos incluyen aziridinilo, azetidinilo, oxetilo, tietilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo,

5 isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepilo, diazepilo, oxazepilo, tiazepilo. Además de estos, un grupo monovalente derivado de un heterociclo aromático que contiene 1-4 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene 3 - 7 átomos que constituyen el anillo, que es parcialmente o totalmente reducido, como pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo también se incluyen.

10 Ejemplos concretos del grupo no aromático heterocíclico que contiene de 1-4 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene de 3 - 7 átomos que constituyen el anillo, que está sustituido con oxo o dioxo, incluyen 1,1-dioxoisotiazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-oxooxazolidinilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 1-oxoisotiazolidinilo, 1-oxo-[1,2]tiazinanilo, 1,1-dioxo-[1,2]tiazinanilo.

15 20 Ejemplos concretos del grupo no aromático heterocíclico que contiene de 1-4 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene de 3 - 7 átomos que constituyen el anillo, que es el grupo no aromático heterocíclico antes mencionado que contiene 1-4 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que tiene de 3 - 7 átomos que constituyen el anillo, siempre conteniendo uno o más átomos de nitrógeno como átomos que constituyen el anillo y libre de un doble enlace en el anillo. Sus ejemplos incluyen aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepilo, diazepilo, oxazepilo, tiazepilo, triazolidinilo, hexahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, hexahidrotriazinilo, hexahidrotetrazinilo.

25 30 Ejemplos del aciloxi de C₁ - C₆ es alcoxi de cadena lineal o de cadena ramificada, y metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi secundario, butoxi terciario, pentoxi, 3-metilbutoxi, neopentoxi, hexiloxi, 2-ethylbutoxi.

35 40 Ejemplos del aciloxi de C₂ - C₇ incluyen acetoxi, etilcarboniloxi, propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, butilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, butilcarboniloxi secundario, butilcarboniloxi terciario, pentilcarboniloxi, neopentilcarboniloxi, hexilcarboniloxi, ciclopropilcarboniloxi, ciclobutilcarboniloxi, ciclopentilcarboniloxi, ciclohexilcarboniloxi, benzoiloxi.

45 50 Ejemplos del alquilio de C₁ - C₆ es alquilio de cadena lineal o cadena ramificada. Sus ejemplos incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio, butiltio secundario, butiltio terciario, pentiltio, 3-metilbutiltio, neopentiltio, hexiltio, 2-ethylbutiltio.

55 60 Ejemplos del alquilsulfinilo de C₁ - C₆ es alquilsulfinilo de cadena lineal o de cadena ramificada. Sus ejemplos incluyen metanosulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo, butilsulfinilo, pentilsulfinilo, hexilsulfinilo.

65 70 Ejemplos del alquilsulfonilo de C₁ - C₆ es alquilsulfonilo de cadena lineal o cadena ramificada. Sus ejemplos incluyen metanosulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, butilsulfonilo, pentilsulfonilo, hexilsulfonilo.

Ejemplos del cicloalquilitio de C₃ - C₆ incluyen ciclopropiltio, ciclobutiltio, ciclopentiltio, ciclohexiltio.

Ejemplos del cicloalquilsulfinilo de C₃ - C₆ incluyen ciclopropilsulfinilo, ciclobutilsulfinilo, ciclopentilsulfinilo, ciclohexilsulfinilo.

Ejemplos del cicloalquilsulfonilo de C₃ - C₆ incluyen ciclopropilsulfonilo, ciclobutilsulfonilo, ciclopentilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo.

Ejemplos del acilamino de C₂ - C₇ es amino sustituido con el acilo de C₂ - C₇ antes mencionado. Sus ejemplos incluyen acetilamino, propionilamino, butirilamino, isobutirilamino, valerilamino, isovalerilamino, hexanoilamino, ciclopropilcarbonilamino, ciclobutilcarbonilamino, ciclopentilcarbonilamino, ciclohexilcarbonilamino, benzoilamino.

Ejemplos del amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁ - C₆ o cicloalquilo de C₃ - C₆ incluyen, en adición al amino antes mencionado opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁ - C₆, ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino, ciclohexilamino, diciclopropilamino, metilciclopropilamino.

Ejemplos del aminoopcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁ - C₆ o cicloalquilo de C₃ - C₆ es carbonilo sustituido con amino antes mencionado opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁ - C₆ o cicloalquilo de C₃ - C₆.

Ejemplos del alquieno de C₁ - C₆ es alquieno de cadena lineal o cadena ramificada. Sus ejemplos incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, etiletileno.

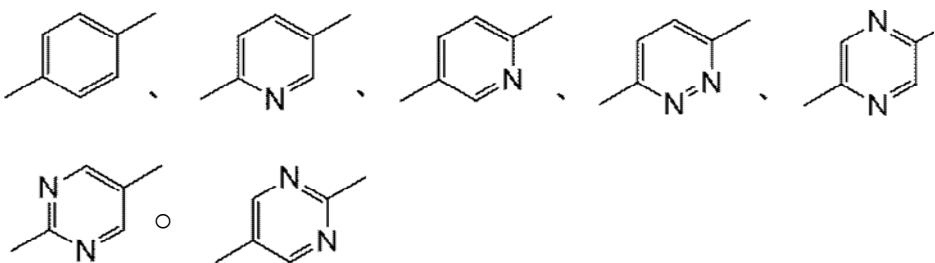
Ejemplos del cicloalquilideno de C₃ - C₆ incluyen ciclopropilideno, ciclobutilideno, ciclopentilideno, ciclohexilideno.

80 85 Ejemplos del dioxo significa que dos oxos están unidos como sustituyentes a un átomo.

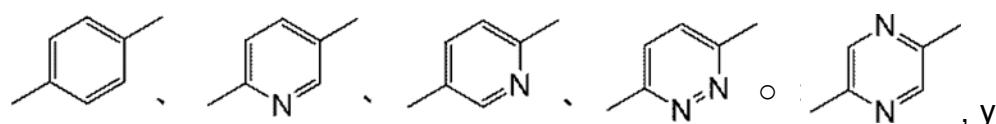
90 95 En la presente memoria, el número de los sustituyentes cuando "opcionalmente sustituido" es uno o más a menos que se especifique especialmente lo contrario, y el tipo de los sustituyentes puede ser el mismo o diferente.

A continuación se explican las realizaciones preferidas de la fórmula (I) anteriormente mencionada.

A es preferentemente fenileno o heteroarileno de 6 miembros, más preferiblemente



además preferiblemente



5 Particularmente de manera preferible



El sustituyente cuando A tiene sustituyente(s) es preferentemente uno o los mismos o diferentes 2 o 3 sustituyentes seleccionados de

un átomo de halógeno;

10 ciano;

alquilo de C₁ - C₆ opcionalmente sustituido con amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁ - C₆, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o alcoxi de C₁ - C₆;

cicloalquilo de C₃ - C₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o amino;

15 alcoxi de C₁ - C₆ opcionalmente sustituido con amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁ - C₆, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o alcoxi de C₁ - C₆;

alquilsulfonilo de C₁ - C₆ en donde el resto alquilo se sustituye opcionalmente por un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo;

amino;

acilamino de C₂ - C₇ en donde el resto amino es opcionalmente sustituido con alquilo de C₁ - C₆;

20 aminocarbonilo en donde el resto amino es opcionalmente mono- o di-sustituido con

cicloalquilo de C₃ - C₆, o

alquilsulfonilamino de C₁ - C₆ en donde el resto amino se sustituye opcionalmente por alquilo de C₁ - C₆;

25 un grupo heterocíclico no aromático, que contiene 1-4 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene 3 - 7 átomos que constituyen el anillo, que opcionalmente está sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, oxo, dioxo, alquilo de C₁ - C₆ o alcoxi de C₁ - C₆.

30 Más preferido es un átomo de halógeno; alquilo de C₁ - C₆; alquilsulfonilo de C₁ - C₆; o 1,1-dioxoisotiazolidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-oxooxazolidinilo o 2, 4-dioxoimidazolidinilo, que opcionalmente está sustituido con alquilo de C₁ - C₆ opcionalmente sustituido con amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁ - C₆, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o alcoxi de C₁ - C₆, y particularmente preferido es un átomo de halógeno o alquilo de C₁ - C₃.

El sustituyente cuando A tiene un sustituyente es como se mencionó anteriormente y, en una modalidad preferible, A no está sustituido.

m es preferiblemente 1.

En la presente invención, la "sal farmacológicamente aceptable" es una sal con ácido inorgánico, sal con un ácido orgánico, sal con metales alcalinos, sal con metales alcalinotérreos, sal con una base inorgánica, y sal con una base orgánica.

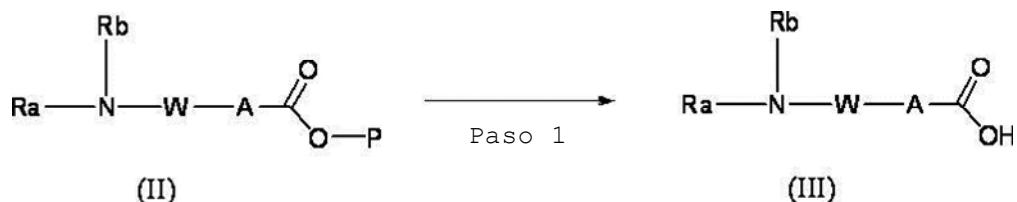
5 La expresión "farmacéuticamente aceptable" en la presente memoria significa que generalmente es seguro e inofensivo, puede ser biológicamente indeseable pero preferible en otros aspectos, e incluye aquellos útiles para la preparación de composiciones farmacéuticas utilizables como un medicamento para medicina humana y veterinaria.

Mientras que el compuesto de la presente invención puede ser producido por los métodos siguientes, los métodos de producción no son limitados.

10 El compuesto (I) de la presente invención puede ser producido por el método siguiente A, B, C, D o E.

(Método A)

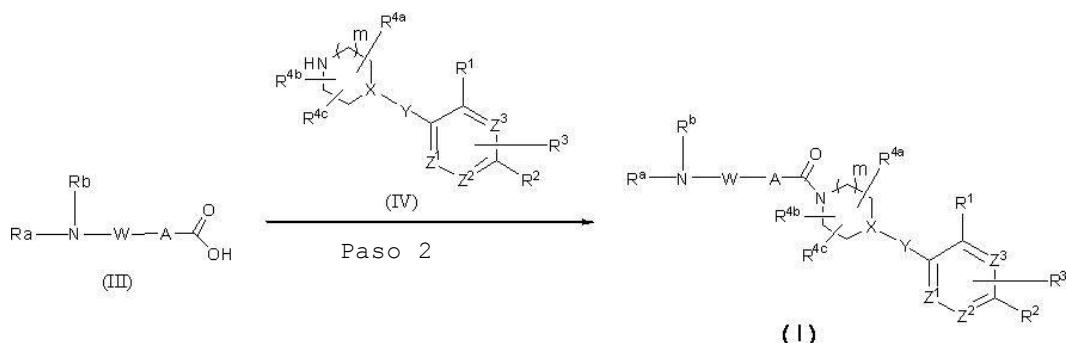
Paso 1



15 en donde P es un grupo de protección de carboxilo que puede ser removido por hidrólisis, y otros símbolos son como se definió anteriormente.

Hidrolizando un compuesto representado por la fórmula (II), puede obtenerse el correspondiente compuesto representado por la fórmula (III). La reacción procede con una base o un ácido en un disolvente adecuado a temperatura ambiente – 100°C. Los ejemplos de la base incluyen solución de hidróxido de sodio acuosa y similares. .Los ejemplos del ácido incluyen ácido trifluoroacético y similares. .Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, etanol, 1,4-dioxano, diclorometano, tolueno.

20 Paso 2

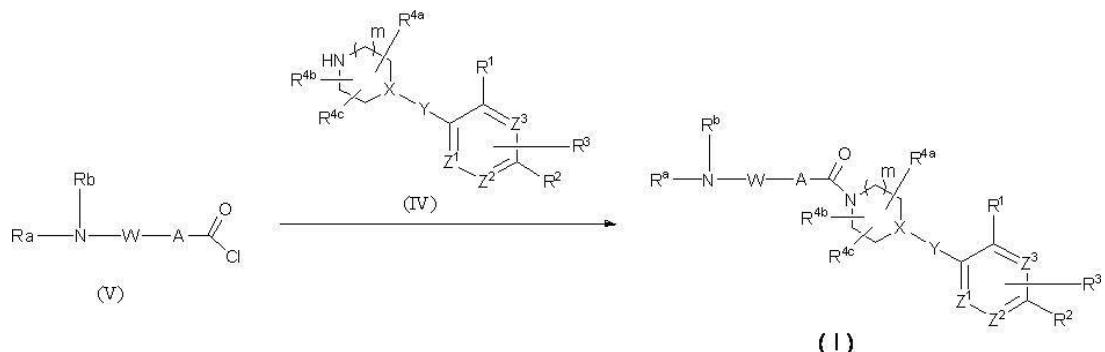


en donde los símbolos son como se definió anteriormente.

25 Sometiendo a reacción un compuesto representado por la fórmula (III) con un compuesto representado por la fórmula (IV), puede obtenerse el compuesto correspondiente representado por la fórmula (I). La reacción procede con un agente de condensación en un disolvente adecuado a 0°C - temperatura ambiente. Los ejemplos del agente de condensación incluyen hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM), hidrocloruro de 1-etyl-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSC HCl). Los ejemplos del disolvente incluyen metanol, N,N-dimetilformamida, cloroformo, tetrahidrofurano. La reacción puede promoverse mediante la adición de 1-hidroxibenzotriazol (HOEt). Cuando un compuesto representado por la fórmula (IV) forma una sal con un ácido, la reacción procede por neutralización mediante la adición de una base.

Además, un compuesto representado por la fórmula (I) también puede obtenerse en un recipiente de la fórmula (II) por medio de la reacción, después de la hidrólisis de la fórmula (II), un compuesto representado por la fórmula (III) con un compuesto representado por la fórmula (IV) sin aislamiento y purificación.

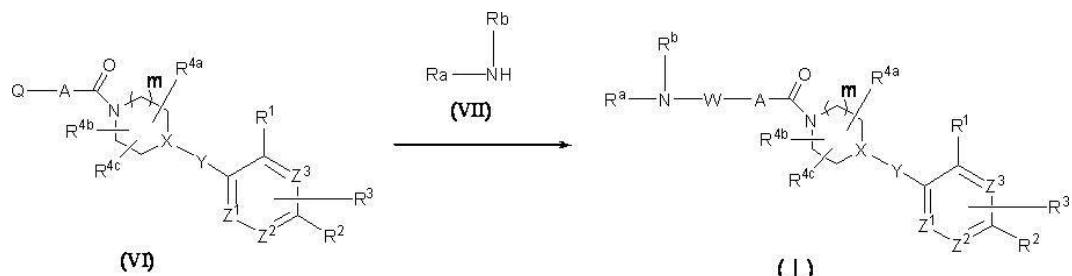
(Método B)



en donde los símbolos son como se definió anteriormente.

- 5 Al someter a reacción un compuesto representado por la fórmula (V) con un compuesto representado por la fórmula (IV), se obtiene el compuesto correspondiente representado por la fórmula (I). La reacción procede mediante el uso de una base en un disolvente adecuado a 0°C - temperatura ambiente. Los ejemplos de la base incluyen solución de hidróxido de sodio acuosa, trietilamina, N-metilmorfolina. Ejemplos del disolvente incluyen tetrahidrofurano, dimetoxietano, acetato de etilo.
- 10 Un compuesto representado por la fórmula (I) en donde W es un enlace también puede ser producido por el siguiente método.

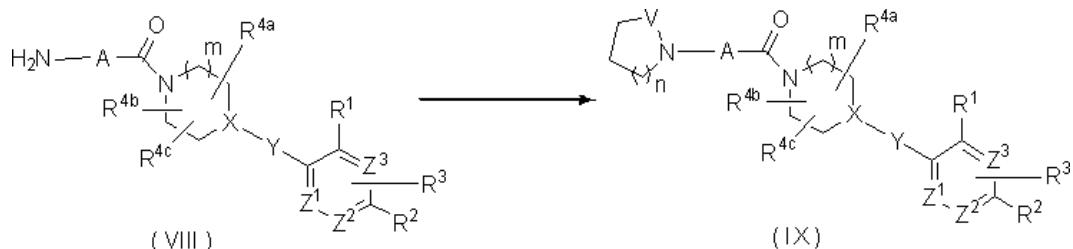
(Método C)



en donde Q es un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y otros símbolos son como se definió anteriormente.

- 15 Al someter a reacción un compuesto representado por la fórmula (VI) con un compuesto representado por la fórmula (VII), se obtiene el compuesto correspondiente representado por la fórmula (I). La reacción procede por calentamiento con un catalizador de cobre, un ligando y una base en un disolvente adecuado. Ejemplos del catalizador de cobre incluyen yoduro de cobre (I). Ejemplos del ligando incluyen N,N'-dimetiletilendiamina. Ejemplos de la base incluyen carbonato de potasio, fosfato de tripotasio, carbonato de cesio. Algunos ejemplos del disolvente incluyen tolueno, 1,4-dioxano.
- 20 La reacción también procede por calentamiento con un catalizador de paladio, un ligando de fosfina y una base en un disolvente adecuado. Ejemplos del catalizador de paladio incluyen acetato de paladio (II), tris (dibencilidenoacetona) dipaladio (O). Ejemplos del ligando fosfina incluyen 2-diciclohexilfosfinobifenilo, 2-di-terc-butilfosfinobifenilo, 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisopropil-1,1'-bifenilo, 4,5-bis (difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno. Los ejemplos de la base incluyen fosfato de tripotasio, carbonato de cesio. Ejemplos del disolvente incluyen tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, terc-butanol.
- 25 Un compuesto representado por la fórmula (I) donde NR^aR^b es 1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidina, pirrolidin-2-ona, también se puede producir por el siguiente método.

(Método D)



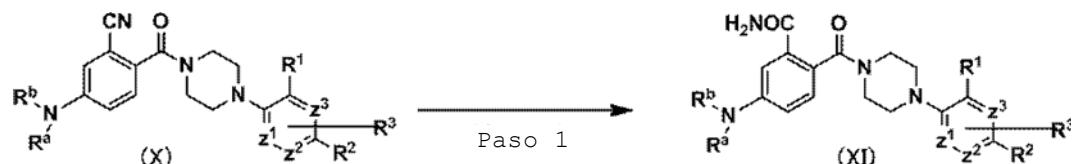
en donde n es 1, V es SO_2 o $\text{C}(=\text{O})$, y otros símbolos son como se definió anteriormente.

- 5 Por amidación y ciclización de un compuesto representado por la fórmula (VIII), se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (IX). La reacción de amidación procede con un haluro de ácido correspondiente y una base en un disolvente adecuado a 0°C - temperatura ambiente. Ejemplos del haluro de ácido incluyen haluro de ácido sulfónico tal como cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo, cloruro de 4-clorobutano-1-sulfonilo, haluro de ácido carboxílico tal como cloruro de 4-clorobutirilo, cloruro de 5-bromovalerilo. Ejemplos de la base incluyen trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, fosfato ácido disódico. Ejemplos del disolvente incluyen tetrahidrofurano, diclorometano, dicloroetano, dimetoxietano. La reacción de ciclización procede con una base en un disolvente adecuado a 0°C – 100°C. Ejemplos de la base incluyen 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato ácido de sodio, hidróxido de sodio. Ejemplos del disolvente incluyen N,N-dimetilformamida, acetato de etilo, tetrahidrofurano, metanol, etanol.

15 El compuesto representado por la fórmula (I) en donde el sustituyente del resto fenileno para A es aminocarbonilo también se puede producir por el método siguiente.

(Método E)

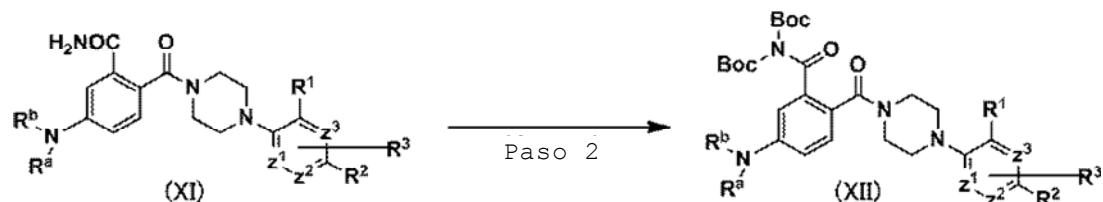
Paso 1



en donde los símbolos son como se definió anteriormente.

- 20 Por hidrolización de un compuesto representado por la fórmula (X), se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (XI). La reacción procede en una mezcla de ácido inorgánico y ácido orgánico a -30°C a 100°C. Ejemplos del ácido inorgánico incluyen el ácido sulfúrico concentrado, ácido clorhídrico, y los ejemplos de los ácidos orgánicos incluyen ácido trifluoroacético, ácido acético.

Paso 2

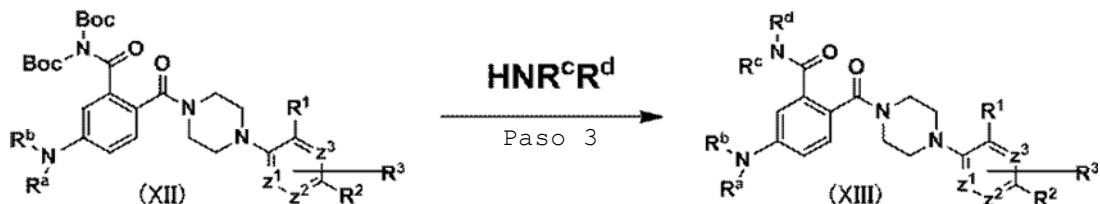


25

en donde los símbolos son como se definió anteriormente.

- Al someter a reacción un compuesto representado por la fórmula (XI) con dicarbonato de di-terc-butilo, se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (XII). La reacción procede en un disolvente adecuado y utilizando un promotor de reacción a 0°C – 100°C. Ejemplos del disolvente incluyen acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano. Ejemplos del promotor de reacción incluyen 4-dimetilaminopiridina.

Paso 3



en donde los símbolos son como se definió anteriormente.

5 Al someter a reacción un compuesto representado por la fórmula (XII) con amina representada por la fórmula: HNR^cR^d , se obtiene el correspondiente compuesto representado por la fórmula (XIII). La reacción procede en un disolvente adecuado a -30°C a 100°C. Ejemplos del disolvente incluyen acetonitrilo, diclorometano, tetrahidrofurano.

10 El derivado de amida de la fórmula (I), que se produjo por el método antes mencionado, puede ser purificado a cualquier pureza por un medio de purificación utilizado convencionalmente, por ejemplo, concentración, extracción, cromatografía, re-precipitación, recristalización. Además, se puede convertir en una sal farmacológicamente aceptable según sea necesario por tratamiento con un ácido o base etc. en un disolvente adecuado (agua, alcohol, éter). Además, el compuesto obtenido de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede convertirse en un hidrato o solvato del mismo por tratamiento con agua, disolvente que contiene agua u otro disolvente (por ejemplo, alcohol etc.).

15 El derivado de amida y una sal farmacológicamente aceptable del mismo de la presente invención incluyen compuestos racémicos, estereoisómeros y la mezcla de estos compuestos e incluye compuestos marcados con isótopos y marcados con radiactividad. Tales isómeros pueden aislarse mediante una técnica de separación estándar incluyendo la cristalización fraccionada y cromatografía de columna quiral. Además, el compuesto de la presente invención tiene un átomo de carbono asimétrico. Por tanto, incluye un enantiómero y un diastereómero. Una mezcla de diastereómeros puede separarse en cada diastereómero basado en sus diferencias físico/químicas 20 por un método bien conocido en la técnica, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccionada. El enantiómero puede separarse por cromatografía de columna quiral o por reacción de un compuesto enantiomérico con un compuesto ópticamente activo apropiado para dar una mezcla de diastereómeros, separando cada diastereómero y convirtiendo cada diastereómero a un enantiómero correspondiente. Todos esos isómeros incluyendo diastereómero, enantiómero y una mezcla de los mismos son una parte del compuesto de la presente invención.

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

30 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, condición o síntoma. Además, el "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, condición o síntoma. Por lo tanto, un acto de administrar a un individuo que ha desarrollado una enfermedad, condición o síntoma, para la prevención del agravamiento de los síntomas, y para la prevención de ataque y 35 recurrencia es una modalidad del "tratamiento".

Cuando el compuesto de la presente invención es utilizado como un medicamento, el compuesto de la presente invención se mezcla con un aditivo farmacéuticamente aceptable (excipiente, aglutinante, disgregante, correctivos, sabor, emulsionante, diluyente, agentes solubilizantes) para dar una composición farmacéutica que puede ser administrada por vía oral o parenteral. Una composición farmacéutica puede ser formulada por un método general.

40 En la presente memoria, parenteral incluye inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, goteo o administración tópica (administración transdérmica, administración transocular, transpulmonar o administración bronquial, administración transnasal, administración transrectal).

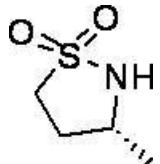
45 La dosis del compuesto de la presente invención se determina según la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, método de administración, tasa de aclaramiento y el nivel de la enfermedad para la cual los pacientes están en tratamiento en ese momento, o además teniendo en cuenta otros factores. Si bien la dosis diaria del compuesto de la presente invención varía dependiendo del estado y el peso corporal del paciente, del tipo de compuesto y de la vía de administración se administra por vía parenteral, por ejemplo, a aproximadamente 0,01 a 100 mg/paciente/día por administración subcutánea, intravenosa, intramuscular, transdérmica, transocular, transpulmonar o bronquial, transnasal o administración rectal, o a aproximadamente 0,01 a 1000 mg/paciente/día por administración oral.

Ejemplos

La presente invención se explica en detalle en lo siguiente refiriéndose a los ejemplos de preparación, ejemplos y ejemplos experimentales.

5,7,4,3,3, Ejemplo de preparación 2

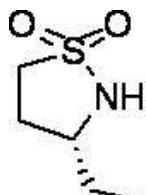
- 5 Preparación de 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina



Usando (R)-2-amino-1-propanol (1,50 g) y cloruro de metanosulfonilo (3,2 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1, se obtuvo el compuesto del título (0,27 g).

Ejemplo de preparación 3

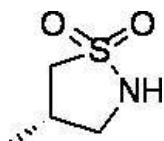
- 10 Preparación de 1,1-dióxido de (R)-3-ethylisotiazolidina



Usando (R)-2-amino-1-butanol (1,78 g) y cloruro de metanosulfonilo (3,2 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1, se obtuvo el compuesto del título (1,54 g).

Ejemplo de preparación 4

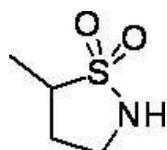
- 15 Preparación de 1,1-dióxido de (S)-4-metilisotiazolidina



Usando (S)-1-amino-2-propanol (2,0 g) y cloruro de metanosulfonilo (4,2 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1, se obtuvo el compuesto del título (650 mg).

Ejemplo de preparación 5

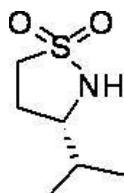
- 20 Preparación de 1,1-dióxido de 5-metilisotiazolidina



Usando 2-aminoetanol (2,4 g) y cloruro de etanosulfonilo (7,8 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1, se obtuvo el compuesto del título (360 mg).

Ejemplo de preparación 6

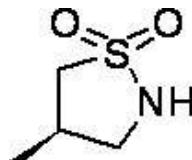
- 25 Preparación de 1,1-dióxido de (S)-3-isopropilisotiazolidina



Usando (R)-2-amino-3-metil-1-butanol (5,0 g) y cloruro de metanosulfonilo (7,7 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1, se obtuvo el compuesto del título (3,48 g).

Ejemplo de preparación 7

Preparación de 1,1-dióxido de (R)-4-metilisotiazolidina

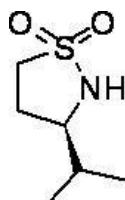


5

Usando (R)-1-amino-2-propanol (3,0 g) y cloruro de metanosulfonilo (6,3 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1, se obtuvo el compuesto del título (990 mg).

Ejemplo de preparación 8

Preparación de 1,1-dióxido de (R)-3-isopropylisotiazolidina

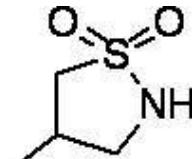


10

Usando (S)-2-amino-3-metil-1-butanol (5,0 g) y cloruro de metanosulfonilo (7,7 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1, se obtuvo el compuesto del título (1,55 g).

Ejemplo de preparación 9

Preparación de 1,1-dióxido de 4-metilisotiazolidina

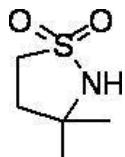


15

Usando 1-amino-2-propanol (6,0 g) y cloruro de metanosulfonilo (12,7 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación, se obtuvo el compuesto del título (324 mg).

Ejemplo de preparación 11

Preparación de 1,1-dióxido de 3,3-dimetilisotiazolidina

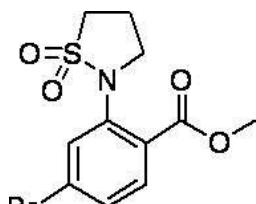


20

Con el uso de 2-amino-2-metil-1-propanol (1,5 g) y cloruro de metanosulfonilo (2,7 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1, se obtuvo el compuesto del título (130 mg).

Ejemplo de preparación 13

Preparación de 4-bromo-2-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-isotiazolidin-2-il)benzoato de metilo



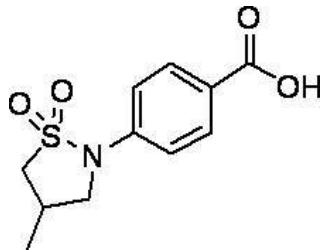
25

2-Amino-4-bromobenzoato de metilo (5 g) y trietilamina (5,73 ml) se disolvieron en cloruro de metileno (39 ml), se añadió cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (3,44 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. Al

5 residuo obtenido se añadieron 1,8-diazabiciclo [5,4,0] undec-7-eno (DBU)(3,9 ml) y N,N-dimetilformamida (29 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico diluido y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se agregó diisopropil éter, y el precipitado se obtuvo por filtración para dar el compuesto del título (5,05 g).

10 Ejemplo de preparación 15

Preparación del ácido 4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico



A una mezcla de 4-yodobenzoato de etilo (571 mg), 1,1-dióxido de 4-metilisotiazolidina (280 mg) descrita en el ejemplo de preparación 9, carbonato de potasio (572 mg) y yoduro de cobre(I) (197 mg) se agregaron tolueno (6 ml)

15 y N,N-dimetiletilendiamina (230 μ l) y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna

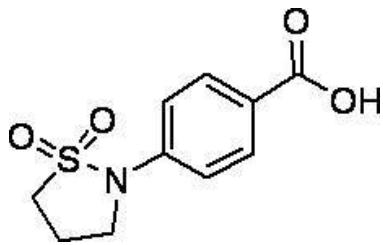
20 (hexano: acetato de etilo) para dar 4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoato de etilo. El 4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoato de etilo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se añadió solución de hidróxido de sodio acuosa 1N y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción, se agregó ácido clorhídrico 1N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se le añadió dietil éter y el precipitado se

recogió por filtración para dar el compuesto del título (210 mg).

EM(ESI) m/z: 256(M+H) $^+$.

25 Ejemplo de preparación 16

Preparación del ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico

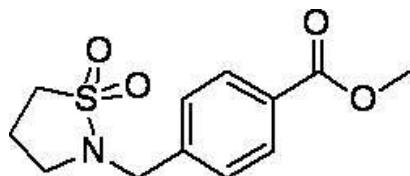


4-Aminobenzoato de etilo (0,92 g) y trietilamina (1,5 ml) se disolvieron en diclorometano (10 ml), se añadió cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,9 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se agregó ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (8 ml), se agregó 1,8-diazabiciclo[5,4,0] undec-7-eno (DBU) (1 ml) y se agitó la mezcla a

30 temperatura ambiente por 3 horas. A la mezcla de reacción se le agregó ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido (1,5 g) se disolvió en etanol (20 ml), se añadió solución de hidróxido de sodio acuosa 1N (8,4 ml), y la mezcla se agitó a 60°C por 3 horas. A la mezcla de reacción se agregaron ácido clorhídrico 1N (9,2 ml) y agua, y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (0,98 g).

35 EM(ESI) m/z: 242(M+H) $^+$.

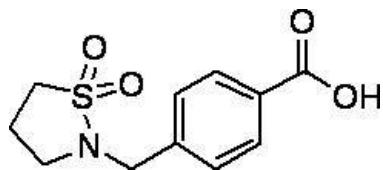
Ejemplo de preparación 17

Preparación de 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-ilmetil)benzoato de metilo

Se disolvieron hidrocloruro de 4-aminometilbenzoato de metilo (1,61 g) y trietilamina (2,45 ml) en diclorometano (40 ml), se añadió cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (1,17 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó, se agregó ácido clorhídrico 1N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (8 ml), se agregó 1,8-diazabiciclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU) (1,46 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le agregó 0, ácido clorhídrico 0,5N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,95 g).

EM(ESI)m/z: 270(M+H)⁺.

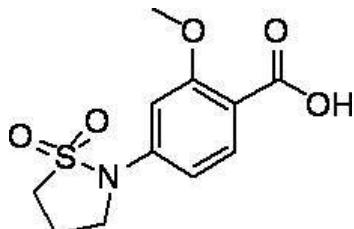
Ejemplo de preparación 18

15 Preparación del ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-ilmetil)benzoico

4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-ilmetil)benzoato de metilo (1,95 g) descrito en el ejemplo de preparación 17 se disolvió en una solución de tetrahidrofuran (20 ml) y metanol (20 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1N y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con el ácido clorhídrico 1N, y el disolvente se evaporó. A los residuos obtenidos se añadió agua, y el material insoluble se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,62 g).

EM(ESI)m/z: 256(M+H)⁺.

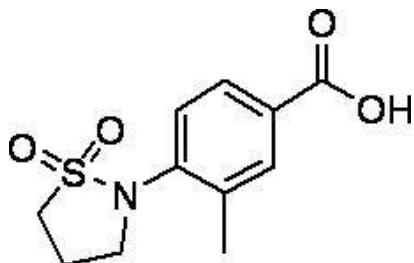
Ejemplo de preparación 19

Preparación del ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metoxibenzoico

Utilizando 4-amino-2-metoxibenzoato de metilo (1,01 g) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,9 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 16, se obtuvo el compuesto del título (839 mg).

EM(ESI)m/z: 272(M+H)⁺.

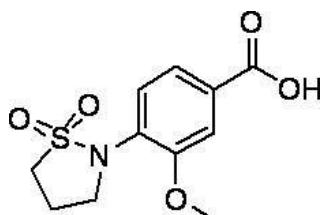
Ejemplo de preparación 20

Preparación del ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-3-metilbenzoico

- 5 Usando 4-amino-3-metilbenzoato de metilo (1,0 g) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,9 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 16, se obtuvo el compuesto del título (463 mg).

EM(ESI)m/z: 256(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 21

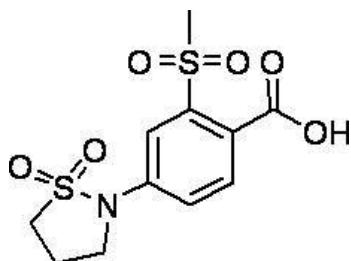
Preparación del ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-3-metoxibenzoico

- 10 Usando 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo (1,22 g) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (1,1 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 16, se obtuvo el compuesto del título (1,05 g).

EM(ESI)m/z: 272(M+H)⁺.

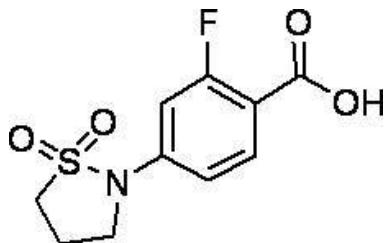
Ejemplo de preparación 22

- 15 Preparación del ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilbenzoico



- 20 A ácido 4-bromo-2-metanosulfonilbenzoico (5 g) se agregaron metanol (45 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1,8 ml) y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo se neutralizó con solución de hidróxido de sodio acuosa 1N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó para dar 4-bromo-2-metanosulfonilbenzoato de metilo (3,34 g). A una mezcla del 4-bromo-2-metanosulfonilbenzoato de metilo obtenido (3,34 g), aducto tris (dibencilidenoacetona) dipaladio (0)-cloroformo (295 mg), 2-(diciclohexilfosfino) bifenilo (399 mg), fosfato de tripotasio (3,39 g) y benzofenonimina (2,5 ml) se agregó 1,2-dimetoxietano (25 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (26 ml), se agregó ácido clorhídrico 1N (100 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con el carbonato ácido de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó para dar 4-amino-2-metanosulfonilbenzoato de metilo (1,46 g). Usando el 4-amino-2-metanosulfonilbenzoato de metilo (1,46 g) obtenido y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (1,03 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 16, se obtuvo el compuesto del título (0,53 g).

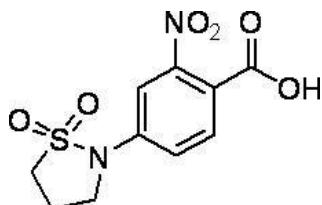
Ejemplo de preparación 23

Preparación del ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-fluorobenzoico

- 5 Utilizando 4-amino-2-fluorobenzoato de metilo (1,02 g) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,97 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 16, se obtuvo el compuesto del título (1,09 g).

EM(ESI)m/z: 260(M+H)⁺.

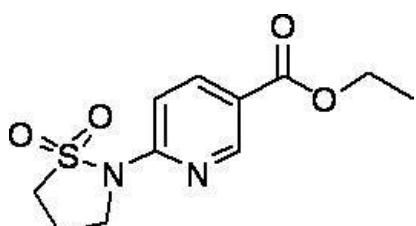
Ejemplo de preparación 24

Preparación del ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-nitrobenzoico

- 10 Usando 4-amino-2-nitrobenzoato de metilo (750 mg) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,61 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 16, se obtuvo el compuesto del título (967 mg).

Ejemplo de preparación 25

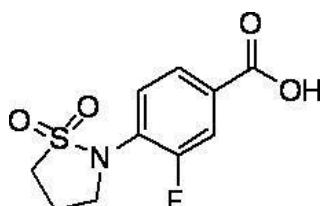
- 15 Preparación de 6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)nicotinato de etilo



Usando 6-aminonicotinato de etilo (2,02 g) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (1,8 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 17, se obtuvo el compuesto del título (2,29 g).

Ejemplo de preparación 26

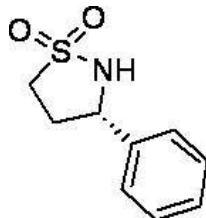
- 20 Preparación del ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-3-fluorobenzoico



Usando 4-amino-3-fluorobenzoato de metilo (1,12 g) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (1,06 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 16, se obtuvo el compuesto del título (1,04 g).

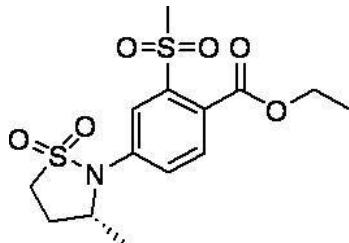
Ejemplo de preparación 27

Preparación de 1,1-dióxido de (S)-3-fenilisotiazolidina



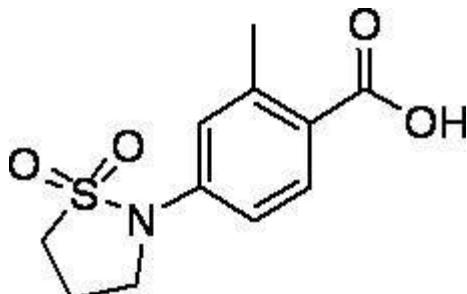
- 5 Usando (R)-2-amino-2-feniletanol (1,37 g) y cloruro de metanosulfonilo (1,6 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 1, se obtuvo el compuesto del título (391 mg).

Ejemplo de preparación 28

Preparación de (R)-2-metanosulfonil-4-(3-metil-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)benzoato de etilo

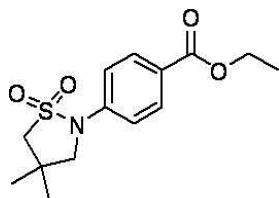
- 10 A una mezcla de 4-bromo-2-metanosulfonilbenzoato de metilo (13,88 g), yoduro de sodio (13,54 g) y yoduro de cobre (I) (4,30 g) se agregaron tolueno (46 ml) y N,N'-dimetiletilendiamina (4,86 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo refluxo durante 8 horas en una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó de la capa orgánica, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar 4-yodo-2-metanosulfonilbenzoato de etilo (10,32 g). A una mezcla del 4-yodo-2-metanosulfonilbenzoato de etilo obtenido (3,22 g), 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (1,23 g) descrita en el ejemplo de preparación 2, yoduro de cobre (I) (4,30 g), N,N'-dimetiletilendiamina (0,92 ml) y carbonato de potasio (2,52 g) se agregó tolueno (9,2 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo refluxo durante 8 horas en una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó de la capa orgánica, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,7 g).
- 15 20 EM(ESI)m/z: 362(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 29

Preparación del ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metilbenzoico

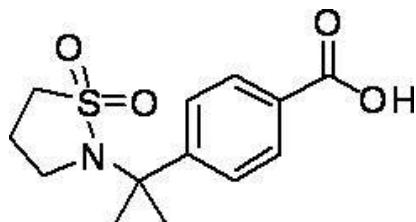
- 25 Usando 4-amino-2-metilbenzoato de etilo (5,3 g) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (4,8 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 16, se obtuvo el compuesto del título (6,49 g).

Ejemplo de preparación 30

Preparación de 4-(4,4-dimetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoato de etilo

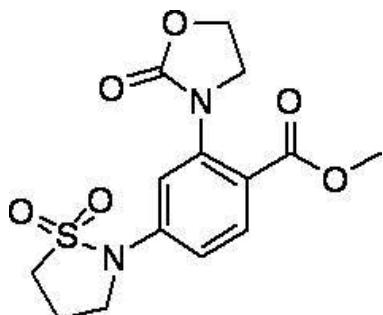
- 5 A una mezcla de 3-bromo-2,2-dimetil-1-propanol (5 ml) y trietilamina (15 ml) se agregó tetrahidrofurano (50 ml), cloruro de acetilo (3,8 ml) se agregó gota a gota bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó para dar (3-bromo-2,2-dimetil-1-propil) éster de ácido acético (8,37 g). Al (3-bromo-2,2-dimetil-1-propil) éster del ácido acético obtenido (8,37 g) se añadieron sulfito de sodio (5,05 g) y agua (20 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se añadió ácido clorhídrico concentrado (5,81 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, neutralizó con solución de hidróxido de sodio acuosa 4N (20,5 ml), y la mezcla se concentró a aproximadamente 10 ml. El precipitado que precipitó se recogió por filtración, y el filtrado se concentró. Al residuo obtenido se agregó pentacloruro de fósforo (18,35 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se vertió agua helada, y la mezcla se extrajo con diclorometano. El disolvente se evaporó de la capa orgánica para dar cloruro de 3-cloro-2,2-dimetilpropano-1-sulfonilo bruto (3,99 g). Usando el cloruro de 3-cloro-2,2-dimetilpropano-1-sulfonilo bruto obtenido (3,99 g) y 4-aminobenzoato de etilo (3,21 g) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 17, se obtuvo el compuesto del título (127 mg).

Ejemplo de preparación 31

Preparación del ácido 4-[1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)ciclopropil] benzoico

Usando 4-(1-aminociclopropil) benzoato de metilo (532 mg) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,44 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 16, se obtuvo el compuesto del título (559 mg).

25 Ejemplo de preparación 32

Preparación de 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo

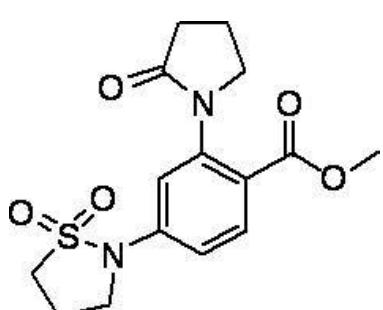
- 30 A una mezcla de 2-bromo-4-nitrobenzoato de metilo (2 g), oxazolidin-2-ona (0,67 g), carbonato de potasio (2,06 g), yoduro de cobre(I) (0,73 g) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,83 ml) se agregó tolueno (16 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar 4-nitro-2-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo (960 mg). A una solución de etanol (24 ml) y agua (5 ml) se añadieron cloruro de amonio (0,11 g) y hierro (0,79 g) y una solución del 4-nitro-2-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo obtenido (960 mg) en etanol (19 ml) se agregó mientras se agitó a 60°C – 70°C. Tras la finalización de la reacción, se recogió el material

insoluble por filtración y el filtrado se concentró. A los residuos obtenidos se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó de la capa orgánica para dar 4-amino-2-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo (730 mg). Usando el 4-amino-2-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo obtenido (730 mg) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,49 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 17, se obtuvo el compuesto del título (495 mg).

5 EM(ESI)m/z: 341(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 33

Preparación de 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo

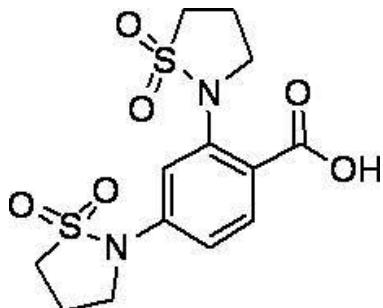


10 Usando 2-bromo-4-nitrobenzoato de metilo (2 g) y pirrolidin-2-ona (655 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 32, se obtuvo el compuesto del título (296 mg).

EM(ESI)m/z: 339(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 34

Preparación de ácido 2,4-bis(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)benzoico



15 Usando 2,4-diaminobenzoato de etilo (2,21 g) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (4 ml), y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 16, se obtuvo el compuesto del título (1,33 g).

Ejemplo de preparación 35

Preparación de 2-ciclopropil-4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)benzoato de metilo



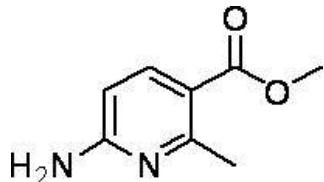
20 A una mezcla de 2-bromo-4-nitrobenzoato de metilo (871 mg), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina) paladio (II) (136 mg), fosfato de tripotasio (3,98 g) y ácido ciclopripilborónico (863 mg) se añadieron tolueno (10 ml) y agua (0,4 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó de la capa orgánica, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano) para dar 2-ciclopropil-4-nitrobenzoato de metilo (285 mg). El 2-ciclopropil-4-nitrobenzoato de metilo (285 mg) se disolvió en una solución de acetato de etilo y etanol, y la hidrogenación catalítica se realizó utilizando el carbón paladio para dar 4-amino-2-ciclopropilbenzoato de metilo (189 mg). Usando 4-amino-2-ciclopropilbenzoato de metilo (189 mg) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,156 ml) y

por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 17, se obtuvo el compuesto del título (168 mg).

EM(ESI)m/z: 296(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 36

- 5 Preparación de 6-amino-2-metilnicotinato de metilo

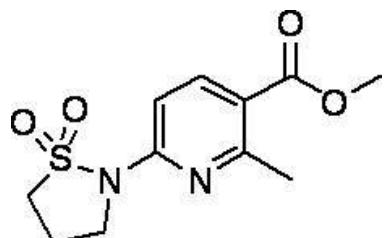


Ácido 6-amino-2-metilnicotínico (1,00 g) se suspendió en metanol (15 ml), se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió solución de hidróxido de sodio acuosa, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (0,82 g).

EM (ESI) m/z: 167(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 37

Preparación de 6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metilnicotinato de metilo

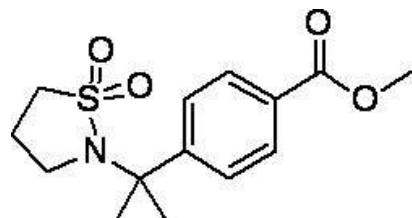


15 Usando 6-amino-2-metilnicotinato de metilo (170 mg) descrito en el ejemplo de preparación 36 y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,25 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 17, se obtuvo el compuesto del título (220 mg).

EM (ESI) m/z: 271(M+H)⁺.

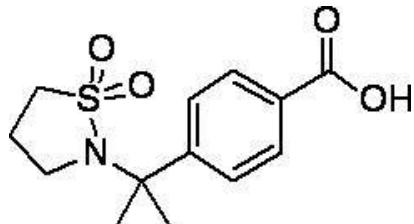
Ejemplo de preparación 38

- 20 Preparación de 4-[1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-1-metiletil]benzoato de metilo



Usando 4-(1-amino-1-metiletil) benzoato de metilo (570 mg) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,47 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 17, se obtuvo el compuesto del título (862 mg).

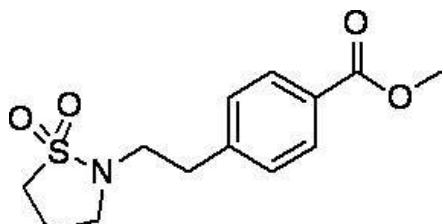
Ejemplo de preparación 39

Preparación del ácido 4-[1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-1-metiletil]benzoico

- 5 Utilizando 4-[1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-1-metiletil]benzoato de metilo (860 mg) descrito en el ejemplo de preparación 38 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 18, se obtuvo el compuesto del título (671 mg).

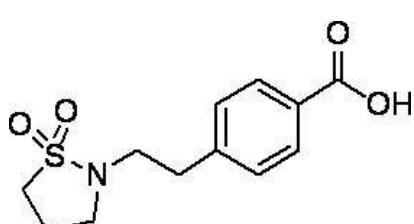
EM (ESI) m/z: 284(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 40

Preparación de 4-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)ethyl] benzoato de metilo

- 10 Usando 4-(2-aminoethyl) benzoato de metilo (0,78 g) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,69 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 17, se obtuvo el compuesto del título (1,00 g).

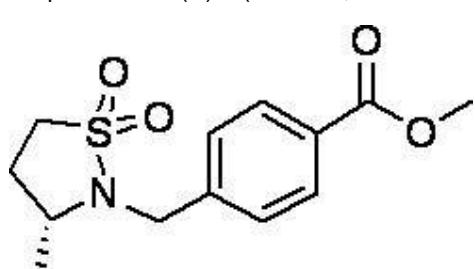
Ejemplo de preparación 41

Preparación de ácido 4-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)ethyl] benzoico

- 15 Usando 4-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)ethyl]benzoato de metilo (1,00 g) descrito en el ejemplo de preparación 40 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 18, se obtuvo el compuesto del título (0,91 g).

EM (ESI) m/z: 270(M+H)⁺.

20 Ejemplo de preparación 42

Preparación de (R)-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoato de metilo

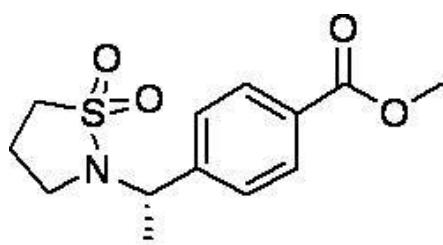
- 25 Bajo una corriente de nitrógeno, 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (149 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2 se disolvió en una solución de tetrahidrofurano (5 ml) y N,N-dimetilformamida (4 ml), se añadió hidruro de sodio (44 mg) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A

continuación, se añadió una solución de 4-bromometilbenzoato de metilo (229 mg) en tetrahidrofurano (5 ml), y la mezcla se agitó con enfriamiento con hielo durante 1,5 horas y a temperatura ambiente por 2 horas. A la reacción de mezcla se agregó ácido clorhídrico 0,5N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (159 mg).

5 EM (ESI) m/z: 284(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 43

Preparación de (S)-4-[1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)etil] benzoato de metilo

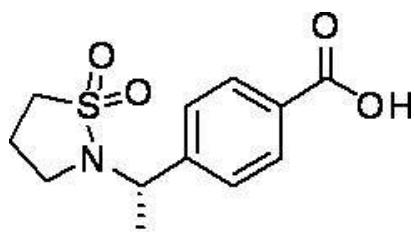


10 Usando (S)-4-(1-aminoethyl) benzoato de metilo (0,61 g) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,54 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 17, se obtuvo el compuesto del título (0,90 g).

EM (ESI) m/z: 284(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 44

15 Preparación del ácido (S)-4-[1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)etil] benzoico

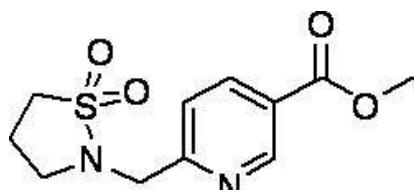


Usando (S)-4-[1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)etil]benzoato de metilo (0,90 g) descrito en el ejemplo de preparación 43 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 18, se obtuvo el compuesto del título (0,77 g).

20 EM (ESI) m/z: 270(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 45

Preparación de 6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil) nicotinato de metilo

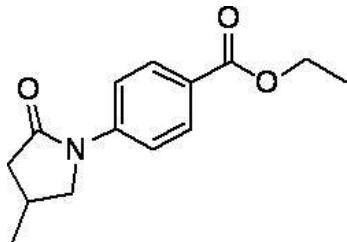


25 Usando 6-bromometilnicotinato de metilo (500 mg) y 1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidina (290 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (429 mg).

EM (ESI) m/z: 271(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 48

Preparación de 4-(4-metil-2-oxopirrolidin-1-il) benzoato de etilo

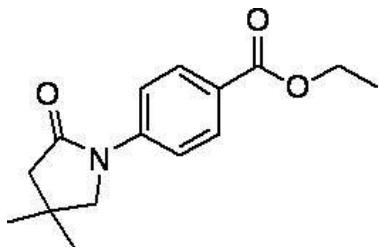


- 5 A una mezcla de 4-yodobenzoato de etilo (552 mg), 4-metilpirrolidin-2-ona (198 mg), carbonato de potasio (536 mg) y yoduro de cobre(I) (190 mg) se agregaron tolueno (2 ml) y N,N'-dimetiletilendiamina (215 μ l) y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (377 mg).

10 EM (ESI) m/z: 248(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 49

Preparación de 4-(4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de etilo

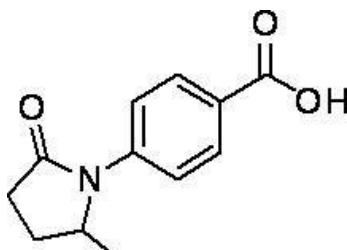


- 15 Usando 4-yodobenzoato de etilo (552 mg) y 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (226 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 48, se obtuvo el compuesto del título (538 mg).

EM (ESI) m/z: 262(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 50

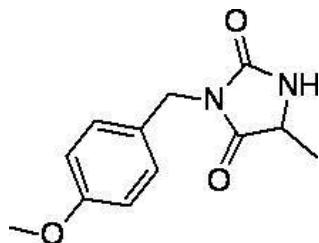
Preparación del ácido 4-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il) benzoico



- 20 Usando 4-yodobenzoato de etilo (1,70 ml) y 5-metilpirrolidin-2-ona (0,98 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 15, se obtuvo el compuesto del título (1,80 g).

Ejemplo de preparación 51

Preparación de 3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona

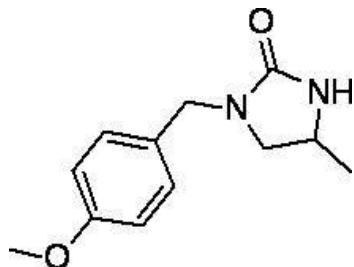


- 5 A una mezcla de 5-metilimidazolidina-2,4-diona (2,00 g), cloruro de 4-metoxibencilo (2,85 ml) y carbonato de potasio (3,15 g) se agregaron N,N-dimetilformamida (20 ml) y yoduro de potasio (0,29 g) y la mezcla se agitó a 90°C durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se recristalizó a partir de acetato de etilo/diisopropil éter para dar el compuesto del título (2,82 g).

EM (ESI) m/z: 235(M+H)⁺.

10 Ejemplo de preparación 52

Preparación de 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona

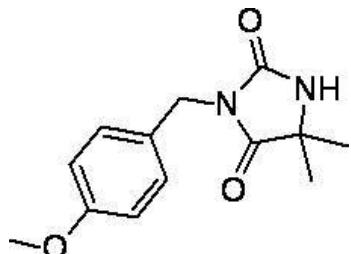


- 15 Bajo una corriente de nitrógeno, se suspendió borohidruro de sodio (0,65 g) en tetrahidrofurano (25 ml), se añadió gota a gota complejo de trifluoruro de boro - dietil éter (2,63 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. A continuación, se agregó una solución de 3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona (2,00 g) descrita en el ejemplo de preparación 51 en tetrahidrofurano (25 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron metanol en forma de gotas y ácido clorhídrico 0,5N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,16 g).

20 EM (ESI) m/z: 221(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 53

25 Preparación de 3-(4-metoxibencil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

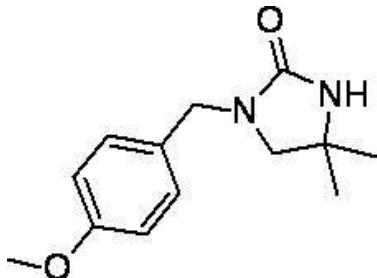


Usando 5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (3,00 g) y cloruro de 4 -metoxibencilo (3,81 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 51, se obtuvo el compuesto del título (4,32 g).

EM (ESI) m/z: 249(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 54

Preparación de 1-(4-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona

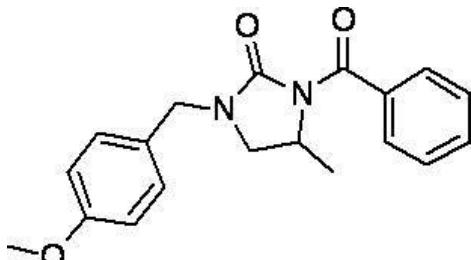


5 Usando la 3-(4-metoxibencil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (2,00 g) descrita en el ejemplo de preparación 53 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 52, se obtuvo el compuesto del título (1,02 g).

EM (ESI) m/z: 235(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 55

Preparación de 3-benzoil-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona

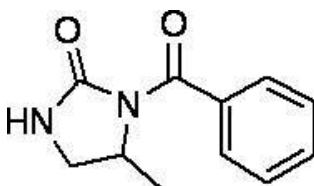


10 Bajo una corriente de nitrógeno, 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (300 mg) descrita en el ejemplo de preparación 52 se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadió hidruro de sodio (60 mg) bajo enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se añadió cloruro de benzoilo (0,17 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le agregó ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, solución acuosa de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (220 mg).

EM (ESI) m/z: 325(M+H)⁺.

20 Ejemplo de preparación 56

Preparación de 1-benzoil-5-metilimidazolidin-2-ona

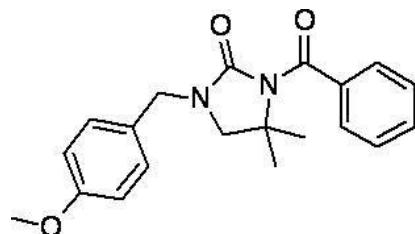


25 3-Benzoil-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (220 mg) descrita en el ejemplo de preparación 55 se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml), y la mezcla se agitó por 4 horas bajo reflujo caliente. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción, se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5%, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5% y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (135 mg).

EM (ESI) m/z: 205(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 57

Preparación de 3-benzoil-1-(4-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona

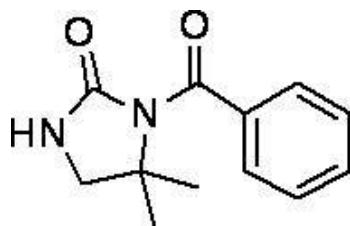


5 Usando 1-(4-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (500 mg) descrita en el ejemplo de preparación 54 y cloruro de benzoílo (0,28 ml) y la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 55, se obtuvo el compuesto del título (500 mg).

EM (ESI) m/z: 339(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 58

Preparación de 1-benzoil-5,5-dimetilimidazolidin-2-ona

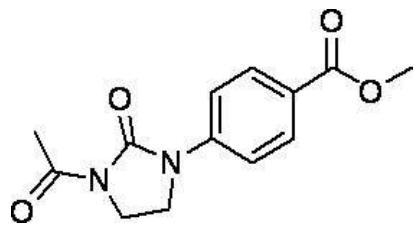


10 3-Benzoil-1-(4-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (500 mg) descrita en el ejemplo de preparación 57 se disolvió en diclorometano (5 ml), se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,39 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5%, se evaporó el disolvente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (146 mg).

15 EM (ESI) m/z: 219(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 59

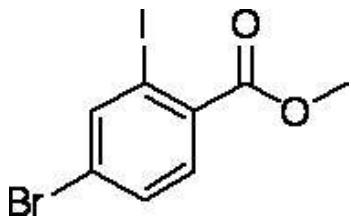
Preparación de 4-(3-acetil-2-oxoimidazolidin-1-il)benzoato de metilo



20 A una mezcla de ácido p-(metoxicarbonil) fenilborónico (2,45 g), 1-acetilimidazolidin-2-ona (870 mg) y acetato de cobre (II) (1,23 g) se añadieron cloruro de metileno (20 ml) y trietilamina (1,9 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y se recogió el material insoluble por filtración. El filtrado se extrajo con cloroformo, y el disolvente se evaporó de la capa orgánica. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo) para dar el compuesto del título (292 mg).

Ejemplo de preparación 74

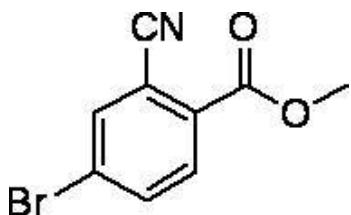
Preparación de 4-bromo-2-yodobenzoato de metilo



- 5 A 2-amino-4-bromobenzoato de metilo (5,75 g) se agregó ácido sulfúrico al 20% enfriado (75 ml), se añadió nitrito de sodio (2,07 g) en pequeñas porciones bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. A esta mezcla de reacción se añadió gota a gota una solución de yoduro de potasio (8,3 g) en agua (25 ml) bajo refrigeración a 5°C, se agregó ácido sulfúrico al 20% (30 ml) y la mezcla se agitó a 5°C durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio 4N bajo enfriamiento con hielo, se añadieron solución acuosa de sulfito de sodio al 10% (45 ml) y cloruro de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de sulfito de sodio al 10%, se añadió salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7,05 g).
- 10

Ejemplo de preparación 75

Preparación de 4-bromo-2-cianobenzoato de metilo

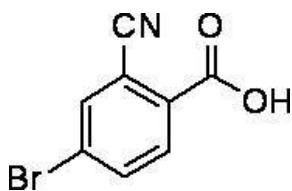


- 15 A una mezcla de 4-bromo-2-yodobenzoato de metilo (3,52 g) descrito en el ejemplo de preparación 74 y cianuro de cobre (1,16 g) se agregó N-metilpirrolidona (21 ml), y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y amoníaco acuoso (1:1), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y amoníaco acuoso (1:1), solución saturada acuosa de cloruro de amonio y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (2,39 g).
- 20

EM (ESI) m/z: 240(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 76

Preparación del ácido 4-bromo-2-cianobenzoico

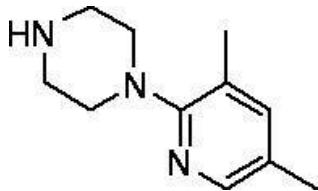


- 25 4-Bromo-2-cianobenzoato de metilo (8,53 g) descrito en el ejemplo de preparación 75 se disolvió en dimetoxietano (140 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio hidratado 1 (2,24 g) en agua (54 ml) gota a gota bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 1N gota a gota (60 ml) con enfriamiento con hielo, se añadió salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (7,97 g).
- 30

EM (ESI) m/z: 226(M+H)⁺

Ejemplo de preparación 79

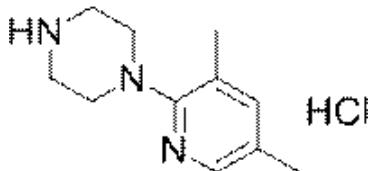
Preparación de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina



A una mezcla de 2,3,5-tricloropiridina (25 g), 1-Boc-piperazina (28,13 g) y carbonato de potasio (37,86 g) se añadieron N,N-dimetilformamida (25 ml) y tolueno (50 ml) y la mezcla se agitó a 100°C. Tras la terminación de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (39,13 g). A una mezcla del éster terc-butílico del ácido 4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico obtenido (6,35 g), acetato de paladio (II) (0,46 g), 2-diclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibenilo (1,71 g), fluoruro de potasio (9,56 g) y ácido metilborónico (5 g) se agregó tetrahidrofurano (202 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas en una corriente de nitrógeno. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(3,5-dimethylpyridin-2-yl)piperazina-1-carboxílico (5,45 g). El éster terc-butílico del ácido 4-(3,5-dimethylpyridin-2-yl)piperazina-1-carboxílico obtenido (5,45 g) se disolvió en cloroformo (46 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (18 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregaron agua y carbonato de potasio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (3,3 g).

20 Ejemplo de preparación 80

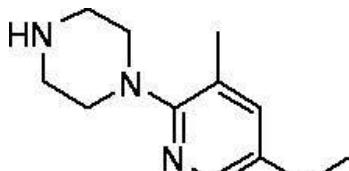
Preparación de hidrocloruro de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina



A una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (25 g), ácido metilborónico (8,4 g), complejo dicloruro de [1,1'-bis (difenilfosfino) ferroceno] paladio (II) - diclorometano (1:1, 2,9 g) y fluoruro de potasio (16 g) se agregó tetrahidrofurano (140 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(3,5-dimethylpyridin-2-yl)piperazina-1-carboxílico (16 g). El éster terc-butílico del ácido 4-(3,5-dimethylpyridin-2-yl)piperazina-1-carboxílico obtenido (16 g) se disolvió en cloroformo (100 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le agregó acetato de etilo (200 ml), y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (10 g).

Ejemplo de preparación 81

Preparación de 1-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina

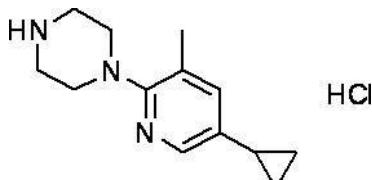


A una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (3,3 g), dicloruro de bis (triciclohexilfosfina) paladio (II) (332 mg), fosfato de tripotasio (11 g) y éster de ácido pinacol vinilborónico (3 g) se agregaron tolueno (27 ml) y agua (1,4 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(3-methyl-5-vinylpyridin-2-yl)piperazina-1-carboxílico (1,3 g). El éster terc-butílico del ácido 4-(3-methyl-5-vinylpyridin-2-yl)piperazina-1-carboxílico obtenido (1,3 g) obtido

se disolvió en etanol (20 ml), se agregó complejo de paladio al 5% sobre carbono-etilendiamina (600 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de celite, y el disolvente se evaporó del filtrado para dar éster terc-butílico del ácido 4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (870 mg). El éster terc-butílico del ácido 4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico obtenido (870 mg) se disolvió en cloroformo (2 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (7 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (441 mg).

Ejemplo de preparación 82

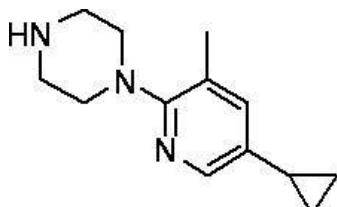
10 Preparación de hidrocloruro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina



A una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (3,6 g), dicloruro de bis (triciclohexilfosfina) 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 agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (2,2 g). El éster terc-butílico del ácido 4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico obtenido (2,2 g) se disolvió en cloroformo (5 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo (20 ml), y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (1,3 g).

Ejemplo de preparación 83

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

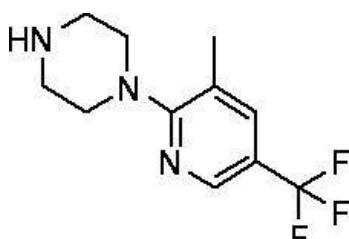


25 Hidrocloruro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina descrito en el ejemplo de preparación 82 se suspendió en acetato de etilo (50 ml), se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (10 ml) bajo refrigeración y se agitó la mezcla. A la mezcla de reacción se agregaron con enfriamiento cloruro de sodio y agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (1,43 g).

30 EM (ESI) m/z: 218(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 84

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

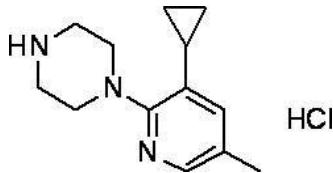


35 Usando 2,3-dicloro-5-trifluorometilpiridina (25 g) y 1-Boc-piperazina (23,84 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 79, se obtuvo el compuesto del título (6,38 g).

EM (ESI) m/z: 246(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 85

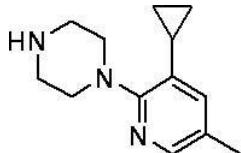
Preparación de hidrocloruro de 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina



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'binaftilo (499 mg) y terc-butóxido de sodio (4,1 g) se añadió tolueno (30 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (9 g). A una mezcla del éster terc-butílico del ácido 4-(3-cloro-5-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico obtenido (9 g), dicloruro de bis (triciclohexilfosfina) paladio (II) (1 g), fosfato de tripotasio (30 g) y ácido ciclopripilborónico (5,5 g) se agregaron tolueno (80 ml) y agua (4 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (9 g). El éster terc-butílico del ácido 4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico obtenido (9 g) se disolvió en cloroformo (25 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo (100 ml), y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (4,6 g).

20 Ejemplo de preparación 86

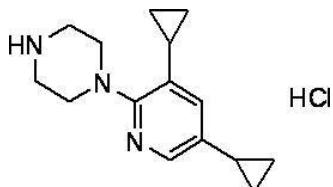
Preparación de 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina



A hidrocloruro de 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il) piperazina obtenido mediante el uso de 1-Boc-piperazina (7,2 g) y 2,3-dicloro-5-metilpiridina (5 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 85 se agregó carbonato ácido de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (1,32 g).

Ejemplo de preparación 87

Preparación de hidrocloruro de 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il) piperazina

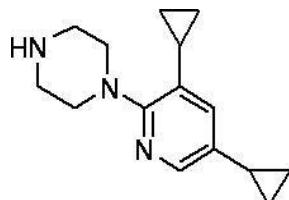


30 A una mezcla de 2,3,5-tribromopiridina (10 g), 1-Boc-piperazina (6 g) y carbonato de potasio (20 g) se agregó 2-butanona (80 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó para dar el éster terc-butílico del ácido 4-(3,5-dibromopiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (13 g). A una mezcla del éster terc-butílico del ácido 4-(3,5-dibromopiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico obtenido (13 g), dicloruro de bis (triciclohexilfosfina) paladio (II) (1,3 g), fosfato de tripotasio (38 g) y ácido ciclopripilborónico (8,4 g) se agregaron tolueno (100 ml) y agua (5 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (7 g). El éster terc-butílico del ácido 4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico obtenido (7 g) se disolvió en cloroformo (25 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (100 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente

se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (8 ml), y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (3,2 g).

Ejemplo de preparación 88

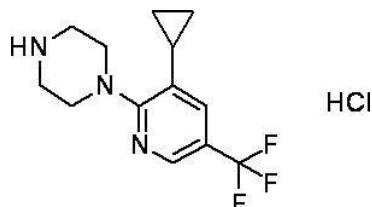
Preparación de 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina



El intermedio éster terc-butílico del ácido 4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (7,4 g) descrito en el ejemplo de preparación 87 se disolvió en cloroformo (54 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (22 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, la mezcla se extrajo con cloroformo y se evaporó el disolvente para dar el compuesto del título (4,6 g).

Ejemplo de preparación 89

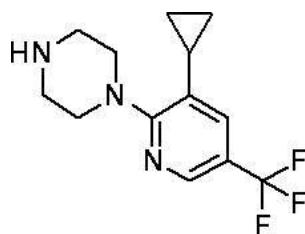
Preparación de hidrocloruro de 1-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina



15 Usando el intermedio éster terc-butílico del ácido 4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (7,3 g) descrito en el ejemplo de preparación 84 y ácido ciclopropilborónico (4,2 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 82, se obtuvo el compuesto del título (5,8 g).

Ejemplo de preparación 90

Preparación de 1-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina

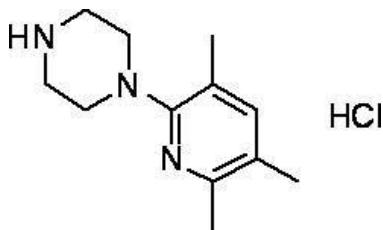


20 A hidrocloruro de 1-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina obtenido mediante el uso del intermedio éster terc-butílico del ácido 4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (5,86 g) descrito en el ejemplo de preparación 84 y ácido ciclopropilborónico (5 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 82 se agregó carbonato ácido de sodio acuoso saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (3,62 g).

25 EM (ESI) m/z: 272(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 91

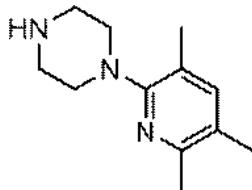
Preparación de hidrocloruro de 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina



5 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 agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó para dar el éster terc-butílico del ácido 4-(3,5,6-tricloropiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (17 g). A una mezcla del éster terc-butílico del ácido 4-(3,5,6-tricloropiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico obtenido (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 agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(3,5,6-trimethylpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (14 g). El éster terc-butílico del ácido 4-(3,5,6-trimethylpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico obtenido (14 g) se disolvió en cloroformo (28 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (25 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo (100 ml), y el precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (11 g).

Ejemplo de preparación 92

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

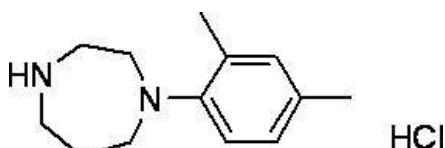


20 Usando el intermedio éster terc-butílico del ácido 4-(3,5,6-trimethylpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (7,49 g) descrito en el ejemplo de preparación 91 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 88, se obtuvo el compuesto del título (5,10 g).

EM (ESI) m/z: 206(M+H)⁺.

25 Ejemplo de preparación 93

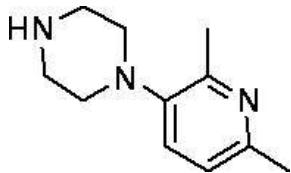
Preparación de hidrocloruro de 1-(2,4-dimetilfenil)-[1,4]diazepano



30 A una mezcla de 1-bromo-2,4-dimetilbenceno (1,85 g), 1-Boc-[1,4]diazepano (2 g), acetato de paladio(II) (0,12 g), rac-2, 2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,31 g) y terc-butóxido de sodio (1,34 g) se añadió tolueno (35 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 9 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-dimethylphenyl)-[1,4]diazepano-1-carboxílico (2,16 g). El éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-dimethylphenyl)-[1,4]diazepano-1-carboxílico obtenido (2,16 g) se disolvió en cloroformo (17 ml), se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (6,9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción para dar el compuesto del título (1,74 g).

Ejemplo de preparación 94

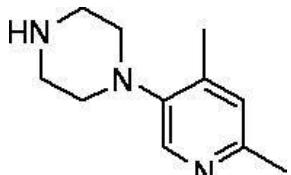
Preparación de 1-(2,6-dimetilpiridin-3-il)piperazina



A una mezcla de 3-bromo-2,6-dimetilpiridina (2 g), 1-Boc-piperazina (2 g), acetato de paladio(II) (0,12 g), rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'binaftilo (0,31 g) y terc-butóxido de sodio (1,34 g) se añadió tolueno (35 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 9 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el éster terc-butílico del ácido 4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)piperazina-1-carboxílico (3,06 g). El éster terc-butílico del ácido 4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)piperazina-1-carboxílico obtenido (2,16 g) se disolvió en cloroformo (21 ml), se añadió la solución de cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa de carbonato de potasio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (2,01 g).

Ejemplo de preparación 95

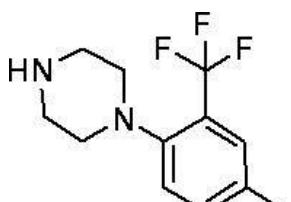
Preparación de 1-(4,6-dimetilpiridin-3-il)piperazina



A 5-amino-2,4-dimetilpiridina (883 mg) se agregaron N,N-diisopropiletilamina (2,1 ml) y N,N-bis(2-cloroethyl)-p-toluenosulfonamida (2,08 g) y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo. Tras la terminación de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con cloroformo, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar 1-(4,6-dimetilpiridin-3-il)-4-(tolueno-4-sulfonil)piperazina (380 mg). La 1-(4,6-dimetilpiridin-3-il)-4-(tolueno-4-sulfonil)piperazina obtenida (380 mg) se disolvió en ácido acético (2 ml), se añadió ácido bromhídrico al 40% (2 ml), y la mezcla se agitó a 100°C. Tras la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa de hidróxido de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó de la capa orgánica para dar el compuesto del título (131 mg).

Ejemplo de preparación 96

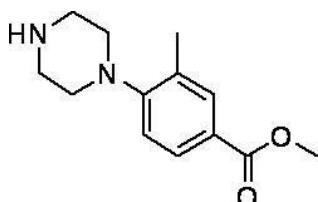
Preparación de 1-(4-metil-2-trifluorometilfenil) piperazina



Usando 4-metil-2-trifluorometilfenilamina (1 g) y N,N-bis(2-cloroethyl)-p-toluenosulfonamida (1,69 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 95, se obtuvo el compuesto del título (368 mg).

Ejemplo de preparación 97

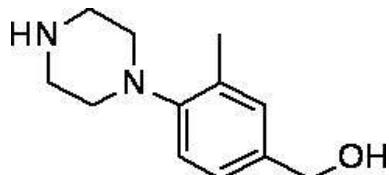
Preparación de 3-metil-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo



Usando 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (5 g) y 1-Boc-piperazina (4,47 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 94, se obtuvo el compuesto del título (1,05 g) a través de éster terc-butílico del ácido 4-(4-metoxicarbonil-2-metilfenil)piperazina-1-carboxílico.

Ejemplo de preparación 98

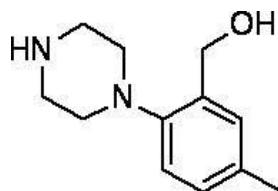
5 Preparación de [3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil]metanol



10 El intermedio éster terc-butílico de ácido 4-(4-metoxicarbonil-2-metilfenil)piperazina-1-carboxílico (1,42 g) descrito en el ejemplo de preparación 97 se disolvió en éter dietílico (18 ml), se añadió hidruro de diisobutilaluminio 0,99 M (9 ml) bajo enfriamiento a -78°C, y la mezcla se agitó mientras se aumentaba la temperatura hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó aún más a temperatura ambiente por 2 horas, se añadió metanol (0,7 ml) y se añadió solución acuosa (5 ml) de sal Rochelle. El precipitado se recogió por la filtración de la mezcla de reacción, y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(4-hidroximetil-2-metilfenil)piperazina-1-carboxílico (720 mg). El éster terc-butílico del ácido 4-(4-hidroximetil-2-metilfenil)piperazina-1-carboxílico obtenido (720 mg) se disolvió en cloroformo (6 ml), se añadió solución de cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (2,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con solución acuosa de carbonato de potasio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó de la capa orgánica para dar el compuesto del título (654 mg).

Ejemplo de preparación 99

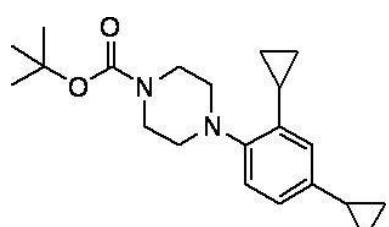
Preparación de [5-metil-2-(piperazin-1-il)fenil]metanol



20 Usando (2-amino-5-metilfenil) (1 g) y N,N-bis(2-cloroethyl)-p-toluenosulfonamida (2,1 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 95, se obtuvo el compuesto del título (810 mg).

Ejemplo de preparación 100

Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-diclorofenil)piperazina-1-carboxílico

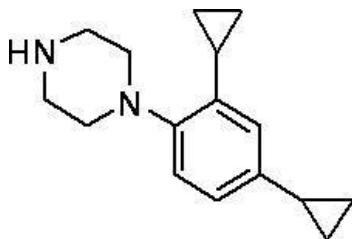


25 Bajo una corriente de nitrógeno, a una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(2,4-diclorofenil)piperazina-1-carboxílico (3,31 g), acetato de paladio(II) (0,44 g), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,81 g), fosfato de tripotasio (11 g) y ácido ciclopropilborónico (2,54 g) se agregó tetrahidrofurano (15 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (3,30 g).

EM (ESI) m/z: 343(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 101

Preparación de 1-(2,4-diciclopropilfenil)piperazina

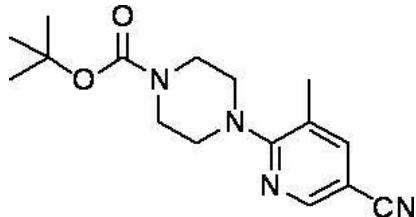


- 5 Usando ácido terc-butílico del ácido 4-(2, 4-diciclopropilfenil) piperazina-1-carboxílico (3,30 g) descrito en el ejemplo de preparación 100 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 88, se obtuvo el compuesto del título (1,60 g).

EM (ESI) m/z: 243(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 102

Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico

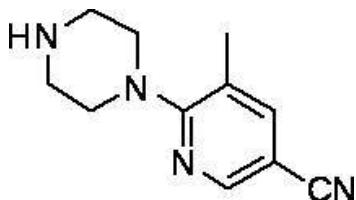


- 10 Bajo una corriente de nitrógeno, se disolvió éster terc-butílico del ácido 4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (3,13 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml), se añadieron cianuro de zinc (1,03 g) y tetrakistrifenilfosfina paladio(0)(0,51 g) y la mezcla se agitó a 120°C durante 4 horas. Tras la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó agua/solución saturada acuosa de cloruro de amonio/amoníaco acuoso al 28% (4:4:1), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,46 g).

EM (ESI) m/z: 203(M+H-100)⁺ (detectado como forma eliminada por Boc).

Ejemplo de preparación 103

- 20 Preparación de 5-metil-6-(piperazin-1-il)nicotinonitrilo

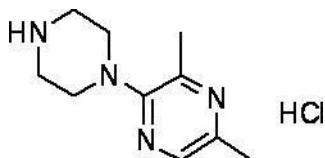


- 25 Éster terc-butílico del ácido 4-(5-ciano-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (2,45 g) descrito en el ejemplo de preparación 102 se disolvió en diclorometano (15 ml), se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción, se añadió solución acuosa de carbonato de potasio y la mezcla se extrajo con cloroformo. El disolvente se evaporó de la capa orgánica, el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice recubierta con NH (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,07 g).

EM (ESI) m/z: 203(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 104

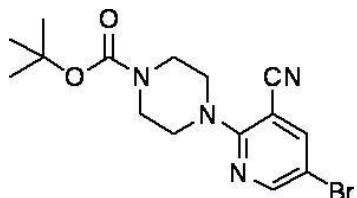
Preparación de hidrocloruro de (3,5-dimetilpirazin-2-il)piperazina



5 Bajo una corriente de nitrógeno, 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'-triisopropil-1,1'-bifenilo (953 mg) y terc-butóxido de sodio (2,7 g) se agregó tolueno (40 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. Después del enfriamiento, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar éster terc-butílico del ácido 3,5-dimetilpirazin-2-il)piperazina-1-carboxílico (5 g). El éster terc-butílico del ácido 3,5-dimetilpirazin-2-il)piperazina-1-carboxílico obtenido (5 g) se disolvió en cloroformo (15 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo (100 ml), y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (3,3 g).

Ejemplo de preparación 105

15 Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(5-bromo-3-cianopiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico



20 A una mezcla de 5-bromo-2-cloronicotinonitrilo (1,00 g), 1-Boc-piperazina (0,94 g) y carbonato de potasio (1,27 g) se agregaron tolueno (4,5 ml) y N,N-dimethylformamida (10 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. Después de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,52 g).

EM (ESI) m/z: 267(M+H-100)⁺ (detectado como forma eliminada por Boc).

Ejemplo de preparación 106

Preparación de éster terc-butílico del ácido 4-(3-ciano-5-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico

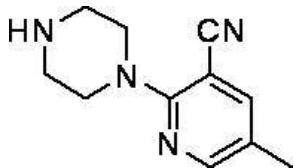


25 Bajo una corriente de nitrógeno, a una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-(5-bromo-3-cianopiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (1,52 g) descrito en el ejemplo de preparación 105, ácido metilborónico (0,50 g), acetato de paladio(II) (46 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,17 g) y fluoruro de potasio (0,96 g) se agregó tetrahidrofurano (40 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,36 g).

EM (ESI) m/z: 203(M+H-100)⁺ (detectado como forma eliminada por Boc).

Ejemplo de preparación 107

Preparación de 4-(3-ciano-5-metilpiridin-2-il)piperazina

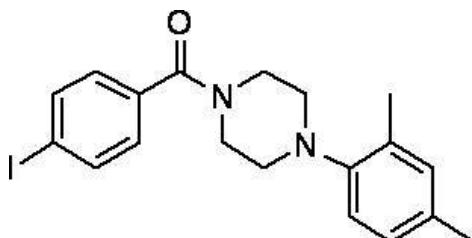


5 Usando éster terc-butílico del ácido 4-(3-ciano-5-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carboxílico (1,35 g) descrito en el ejemplo de preparación 106 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 103, se obtuvo el compuesto del título (0,89 g).

EM (ESI) m/z: 203(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 108

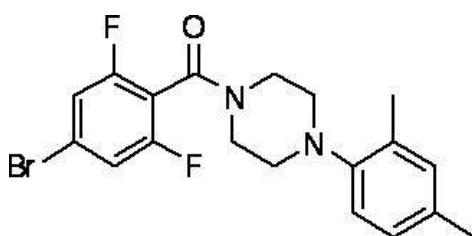
Preparación de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona



10 A tetrahidrofurano (60 ml) se añadieron cloruro de 4-yodobenzoilo (5 g), 1-(2,4-dimetilfenil) piperazina (3,6 g) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se dividió. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (8 g).

15 Ejemplo de preparación 109

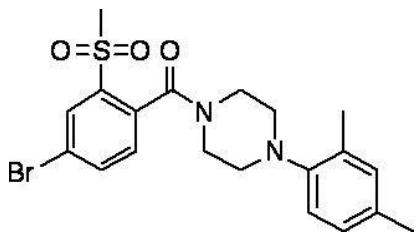
Preparación de (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



20 Ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (5 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (4 g) se disolvieron en una solución de cloroformo (50 ml) y metanol (50 ml), se agregó hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxy[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (6,9 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción, se agregó acetato de etilo, y el material insoluble se recogió por filtración. El disolvente se evaporó del filtrado obtenido para dar el compuesto del título (7 g).

Ejemplo de preparación 110

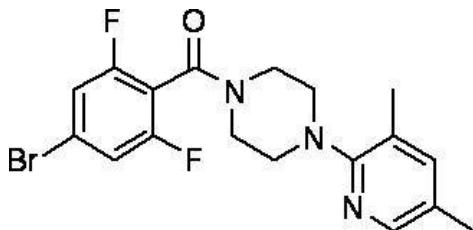
Preparación de (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



25 Usando ácido 4-bromo-2-metanosulfonilbenzoico (1 g) y 1-(2,4-dimetilfenil) piperazina (684 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 109, se obtuvo el compuesto del título (1,3 g).

Ejemplo de preparación 111

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

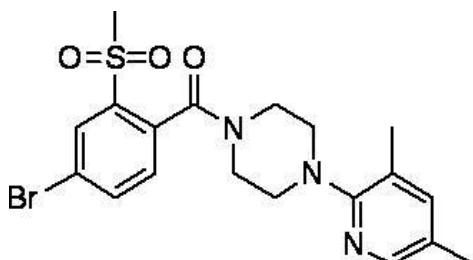


Ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (2,88 g), 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (2,32 g) descrito en el ejemplo de preparación 79 y 1-hidroxibenzotriazol 1 hidratado (1,64 g) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (50 ml), se añadió hidrocloruro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida (2,32 g) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (4,33 g).

5 10 EM (ESI) m/z: 410(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 112

Preparación de (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

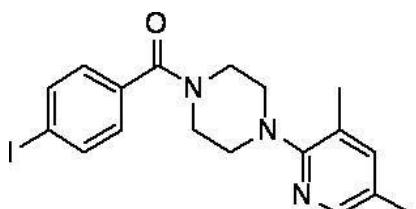


15 Usando ácido 4-bromo-2-metanosulfonilbenzoico (2,79 g) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (1,91 g) descritos en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (3,09 g).

EM (ESI) m/z: 452(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 113

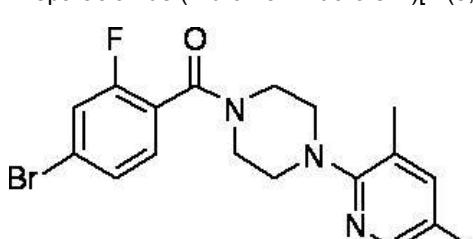
Preparación de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona



20 Usando 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (3,8 g) descrita en el ejemplo de preparación 79 y cloruro de 4-yodobenzoilo (5,3 g) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 108, se obtuvo el compuesto del título (8 g).

Ejemplo de preparación 114

25 25 Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



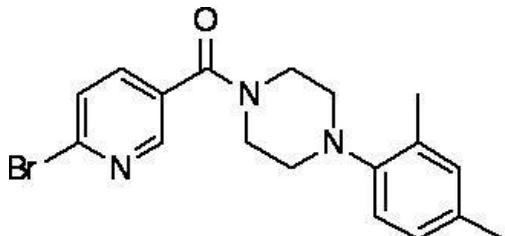
1-(3,5-Dimetilpiridin-2-il)piperazina (2,42 g) descrita en el ejemplo de preparación 79 se disolvió en tetrahidrofurano (32 ml), se añadieron cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo (3,0 g) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (15 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en agua bajo enfriamiento, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se

- 5 lavó con salmuera saturada y se añadieron solución acuosa de hidróxido de sodio 4N y salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano) para dar el compuesto del título (4,39 g).

EM (ESI) m/z: 392(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 115

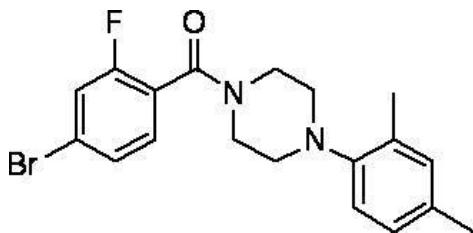
- 10 Preparación de (6-bromopiridin-3-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



Usando ácido 6-bromonicotínico (2 g) y 1-(2,4-dimetilfenil) piperazina (1,9 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 109, se obtuvo el compuesto del título (3,8 g).

Ejemplo de preparación 116

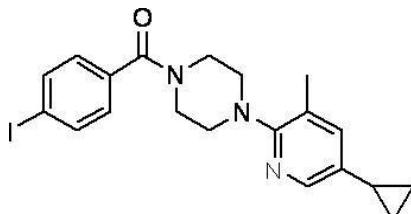
- 15 Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



Usando ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (5 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (4,4 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 109, se obtuvo el compuesto del título (9 g).

Ejemplo de preparación 117

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

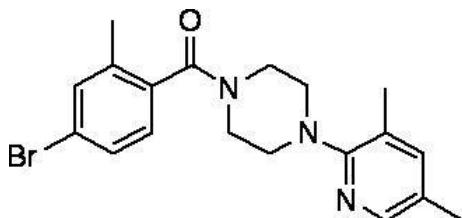


Usando 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,42 g) descrito en el ejemplo de preparación 83 y cloruro de 4-yodobenzoilo (1,83 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 114, se obtuvo el compuesto del título (2,63 g).

- 25 EM (ESI) m/z: 448(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 118

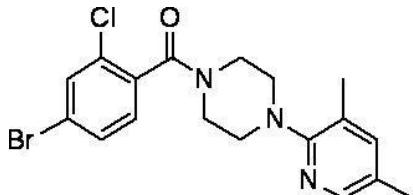
Preparación de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



5 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il) piperazina (3,8 g) descrito en el ejemplo de preparación 79 y ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (4,3 g) se disolvieron en una solución de cloroformo (30 ml) y metanol (30 ml), se agregó hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (8,8 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción, se agregó acetato de etilo y se recogió el material insoluble por filtración. El disolvente se evaporó del filtrado obtenido, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (7 g).

10 Ejemplo de preparación 119

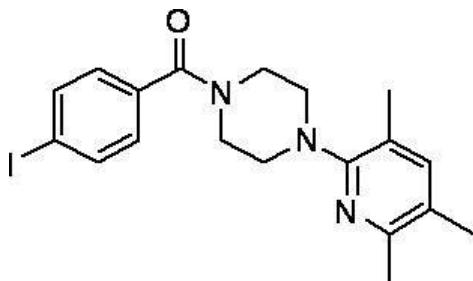
Preparación de (4-bromo-2-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



15 Una mezcla de hidrocloruro de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il) piperazina (956 mg) descrito en el ejemplo de preparación 80, ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (1 g) y N-metilmorfolina (465 μ l) se disolvió en una solución de cloroformo (6 ml) y metanol (6 ml), se agregó hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (1,7 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,7 g).

Ejemplo de preparación 120

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

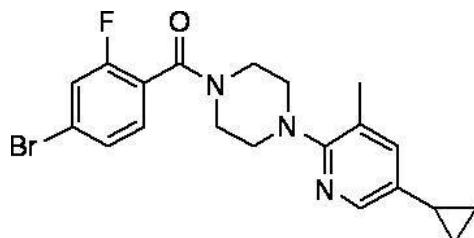


Usando 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (4,39 g) descrita en el ejemplo de preparación 92 y cloruro de 4-yodobenzoilo (5,98 g) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 108, se obtuvo el compuesto del título (8,82 g).

25 EM (ESI) m/z: 436(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 121

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



- 5 Usando cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoílo (2,5 g) e hidrocloruro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (2,7 g) descrito en el ejemplo de preparación 82 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 108, se obtuvo el compuesto del título (4,2 g).

Ejemplo de preparación 122

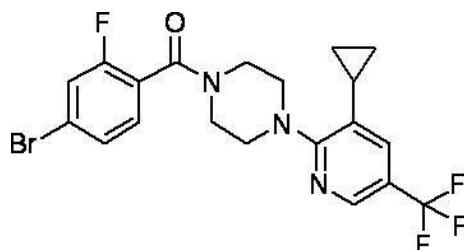
Preparación de (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



- 10 Usando ácido 4-bromo-2-metanosulfonilbenzoico (3,5 g) e hidrocloruro de 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (3 g) descrito en el ejemplo de preparación 91 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 119, se obtuvo el compuesto de título (3 g).

Ejemplo de preparación 123

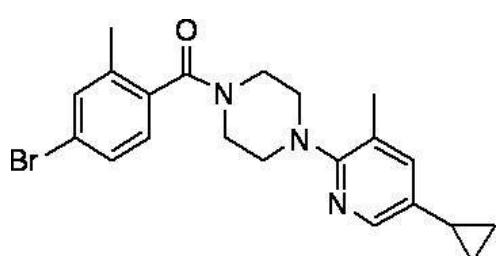
Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



- 15 Usando cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoílo (2,5 g) e hidrocloruro de 1-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (3,2 g) descritos en el ejemplo de preparación 89 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 108, se obtuvo el compuesto del título (4,2 g).

Ejemplo de preparación 124

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

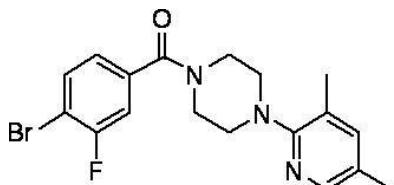


Usando ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (1,00 g) y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,52 g) descritos en el ejemplo de preparación 83 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (1,04 g).

EM (ESI) m/z: 414(M+H)⁺.

5 Ejemplo de preparación 125

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

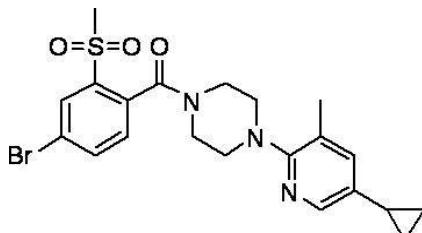


10 Usando 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (2,87 g) descrito en el ejemplo de preparación 79 y ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (3,29 g), y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (3,97 g).

EM (ESI) m/z: 392(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 126

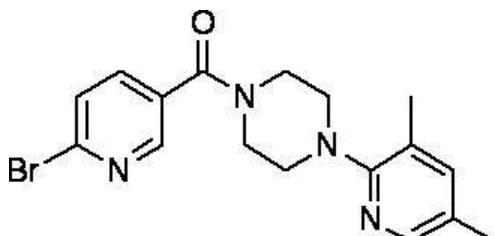
Preparación de (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



15 Utilizando ácido 4-bromo-2-metanosulfonilbenzoico (558 mg) y el hidrocloruro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (508 mg) descritos en el ejemplo de preparación 82 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 119, se obtuvo el compuesto del título (0,9 g).

Ejemplo de preparación 127

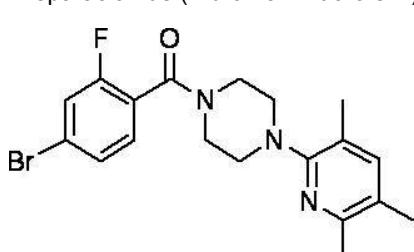
Preparación de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



20 Utilizando ácido 6-bromonicotínico (808 mg) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il) piperazina (765 mg) descrito en el ejemplo de preparación 79 y la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 118, se obtuvo el compuesto del título (1,5 g).

Ejemplo de preparación 128

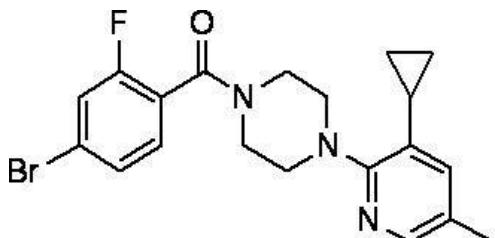
25 Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



Usando cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo (5 g) e hidrocloruro de 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (5 g) descrito en el ejemplo de preparación 91 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 108, se obtuvo el compuesto del título (5 g).

Ejemplo de preparación 129

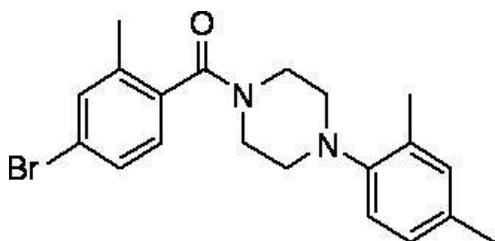
- 5 Preparación de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



Usando cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo (2,6 g) e hidrocloruro de 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina (2,8 g) descritos en el ejemplo de preparación 85 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 108, se obtuvo el compuesto del título (2,5 g).

10 Ejemplo de preparación 130

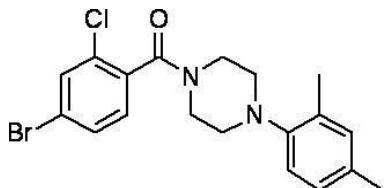
- Preparación de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



Usando ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (5 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (4,6 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 109, se obtuvo el compuesto del título (8,9 g).

15 Ejemplo de preparación 131

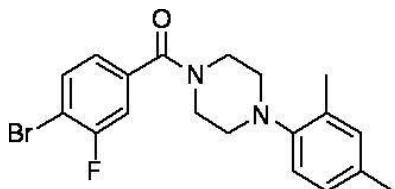
- Preparación de (4-bromo-2-clorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



Usando ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (5 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (4 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 109, se obtuvo el compuesto del título (9 g).

20 Ejemplo de preparación 132

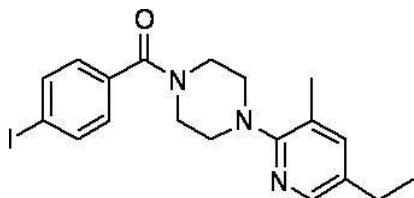
- Preparación de (4-bromo-3-fluorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



Usando ácido 4-bromo-3-fluorobenzoico (5 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (4 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 109, se obtuvo el compuesto del título (7 g).

Ejemplo de preparación 133

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

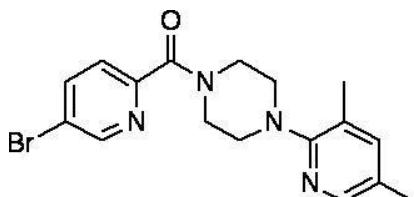


- 5 Usando 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (2,46 g) descrita en el ejemplo de preparación 81 y cloruro de 4-yodobenzoilo (3,36 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 108, se obtuvo el compuesto del título (4,72 g).

EM(ESI)m/z: 436(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 134

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

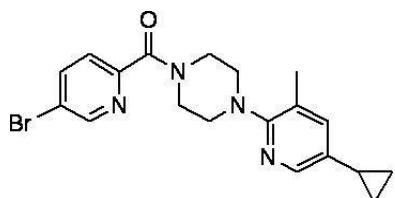


- 10 Usando ácido 5-bromo-2-picolínico (5,0 g) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il) piperazina (4,7 g) descritos en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, el compuesto del título (7,6 g) se obtuvo.

EM(ESI)m/z: 375(M+H)⁺.

15 Ejemplo de preparación 135

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

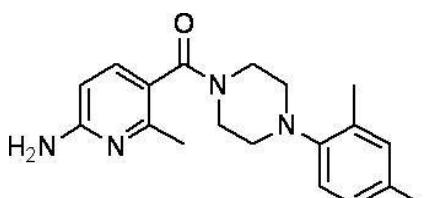


- 20 Usando ácido 5-bromo-2-picolínico (1,5 g) y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,8 g) descritos en el ejemplo de preparación 83 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (1,4 g).

EM(ESI)m/z: 401(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 136

Preparación de (6-amino-2-metilpiridin-3-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

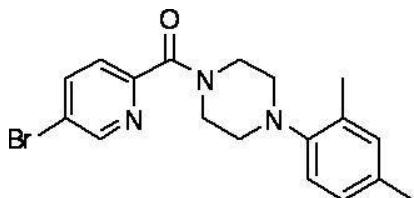


- 25 Usando ácido 6-amino-2-metilnicotínico (500 mg) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (657 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 109, se obtuvo el compuesto del título (180 mg).

EM(ESI)m/z: 325(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 137

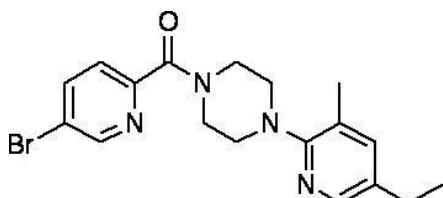
Preparación de (5-bromopiridin-2-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



5 Usando ácido 5-bromopiridina-2-carboxílico (5 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (4,8 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 109, se obtuvo el compuesto del título (9,4 g).

Ejemplo de preparación 138

Preparación de (5-bromopiridin-2-il)[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

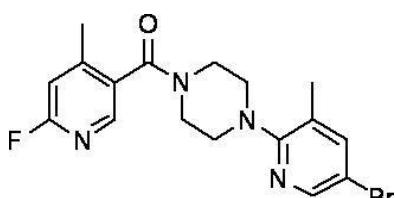


10 Usando ácido 5-bromo-2-picolinico (206 mg) y 1-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina (220 mg) descritos en el ejemplo de preparación 81 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 109, se obtuvo el compuesto del título (170 mg).

EM(ESI)m/z: 389(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 139

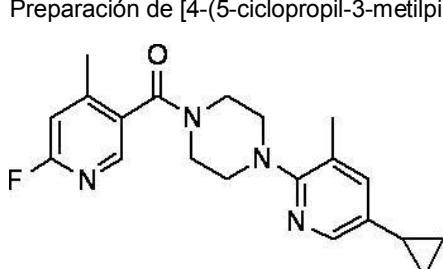
Preparación de [4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona



15 Usando ácido 6-fluoro-4-metilnicotinico (1,00 g) y 1-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,65 g) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (2,20 g).

Ejemplo de preparación 140

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

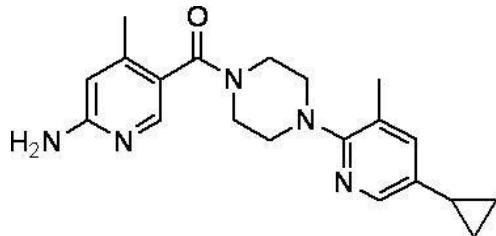


20 Usando [4-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (2,2 g) descrito en el ejemplo de preparación 139 y ácido ciclopropilborónico (721 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 100, se obtuvo el compuesto del título (2,39 g).

EM(ESI)m/z: 355(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 141

Preparación de (6-amino-4-metilpiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

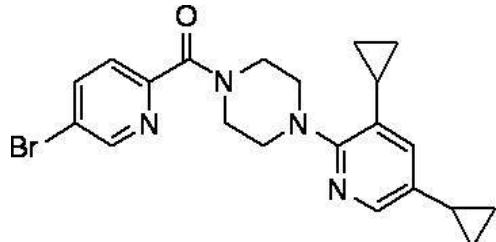


- 5 Una mezcla de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (1,45 g) descrita en el ejemplo de preparación 140 y 4-metoxibencilamina (1,12 g) se agitó a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (10 ml), se añadió ácido trifluoroacético (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,07 g).
- 10

EM(ESI)m/z: 352(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 142

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

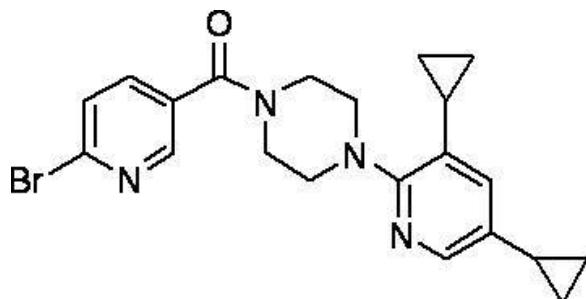


- 15 Utilizando ácido 5-bromo-2-picolínico (378 mg) y 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (500 mg) descritos en el ejemplo de preparación 88 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 109, se obtuvo el compuesto del título (798 mg).

EM(ESI)m/z: 427(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 143

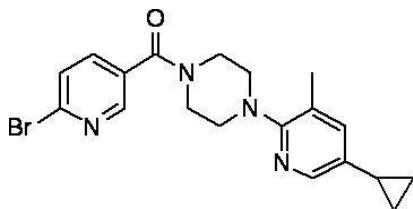
Preparación de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



- 25 Usando ácido 6-bromonicotínico (2 g) e hidrocloruro de 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (3,2 g) descritos en el ejemplo de preparación 87 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 119, se obtuvo el compuesto del título (4,1 g).

Ejemplo de preparación 144

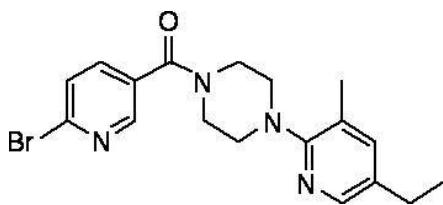
Preparación de (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



- 5 Utilizando ácido 6-bromonicotínico (2 g) e hidrocloruro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (2,5 g) descritos en el ejemplo de preparación 82 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 119, se obtuvo el compuesto del título (3,4 g).

Ejemplo de preparación 145

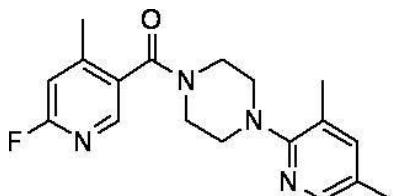
Preparación de (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



- 10 Utilizando ácido 6-bromonicotínico (2 g) y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (3,1 g) descritos en el ejemplo de preparación 81 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 109, se obtuvo el compuesto del título (5 g).

Ejemplo de preparación 146

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

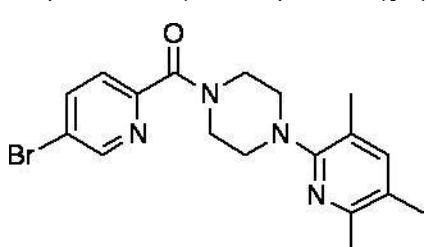


- 15 Utilizando ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (310 mg) y 1-(3,5-dimethylpiridin-2-il) piperazina (383 mg) descritos en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 109, se obtuvo el compuesto de título (620 mg).

EM (ESI) m/z: 329(M+H)⁺.

20 Ejemplo de preparación 147

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

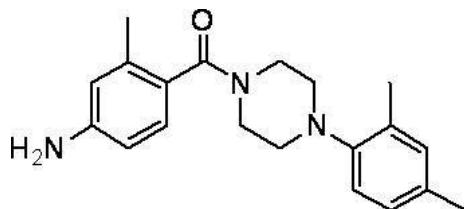


- 25 Usando 1-(3,5,6-trimethylpiridin-2-il)piperazina (1,5 g) descrita en el ejemplo de preparación 92 y ácido 5-bromo-2-picolínico (1,5 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 118, el compuesto del título (1,8 g) se obtuvo

EM (ESI) m/z: 474(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 148

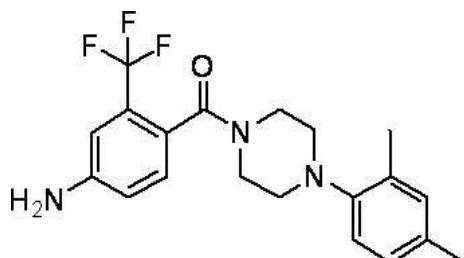
Preparación de (4-amino-2-metilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



- 5 Ácido 2-metil-4-nitrobenzoico (500 mg), 1-(2,4-dimetilfenil) piperazina (523 mg) y 1-hidroxibenzotriazol 1 hidratado (373 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (13 ml), se añadió hidrocloruro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiímida (531 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](2-metil-4-nitrofenil)metanona (771 mg). Luego, a una solución mixta de etanol (11 ml) y agua (3 ml) se añadieron cloruro de amonio (660 mg) y hierro (480 mg) y la [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](2-metil-4-nitrofenil)metanona obtenida (771 mg) se agregó mientras se agitaba a 60°C - 70°C. Tras la finalización de la reacción, se recogió el material insoluble por filtración y el filtrado se concentró. A los residuos obtenidos se añadió solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó de la capa orgánica para dar el compuesto del título (833 mg).
- 10
- 15 EM (ESI) m/z: 324(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 149

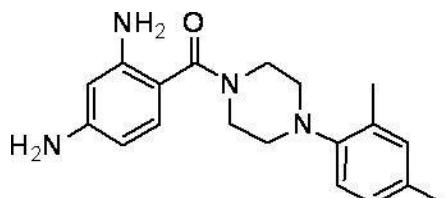
Preparación de (4-amino-2-trifluorometilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



- 20 Usando ácido 4-nitro-2-trifluorometilbenzoico (500 mg) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (403 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 148, se obtuvo el compuesto del título (850 mg).

Ejemplo de preparación 150

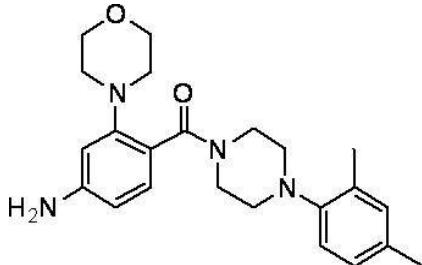
Preparación de (2,4-diaminofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



- 25 Usando ácido 2,4-dinitrobenzoico (585 mg) y 1-(2,4-dimetilfenil) piperazina (523 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 148, se obtuvo el compuesto del título (847 mg).

Ejemplo de preparación 151

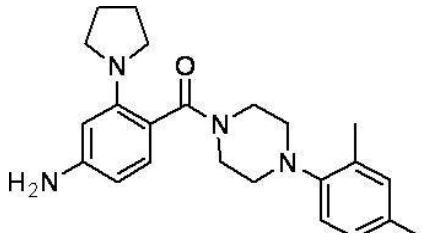
Preparación de [4-amino-2-(morfolin-4-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



5 A una mezcla de 2-cloro-4-nitrobenzoato de etilo (1,5 g), acetato de paladio (73,3 mg), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (229 mg), fosfato de tripotasio (1,94 g) y morfolina (0,57 ml) se agregó 1,2-dimetoxietano (23 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano) para dar 2-(morpholin-4-il)-4-nitrobenzoato de etilo (220 mg). El 2-(morpholin-4-il)-4-nitrobenzoato de etilo obtenido (220 mg) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (149 mg) se disolvieron en etanol (3,5 ml), se añadió solución de hidróxido de sodio acuoso 1N (1,1 ml) y la mezcla se agitó a 50°C. A la mezcla de reacción se agregaron ácido clorhídrico 1N (1,1 ml), 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (149 mg) e hidrato cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (218 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó de la capa orgánica, el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice para dar [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][2-(morpholin-4-il)-4-nitrofenil]metanona (206 mg). Luego, a una solución de etanol (3 ml) y agua (1 ml) se añadieron cloruro de amonio (294 mg) y hierro (211 mg) y se añadió [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][2-(morpholin-4-il)-4-nitrofenil]metanona obtenida (206 mg) mientras se agitaba a 60°C - 70°C. Tras la finalización de la reacción, se recogió el material insoluble por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo obtenido se añadió solución acuosa de carbonato de hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó de la capa orgánica para dar el compuesto del título (188 mg).

Ejemplo de preparación 152

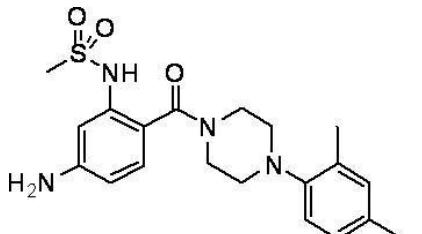
Preparación de [4-amino-2-(pirrolidin-1-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



25 Utilizando 2-bromo-4-nitrobenzoato de metilo (1,7 g), pirrolidina (0,54 ml) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (999 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 151, se obtuvo el compuesto del título (268 mg).

Ejemplo de preparación 153

Preparación de N-{5-amino-2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]fenil}metanosulfonamida

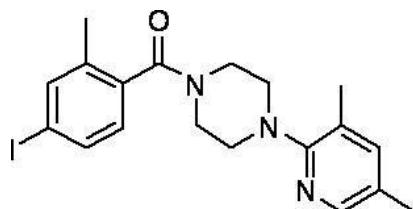


30 Se disolvieron 2-amino-4-nitrobenzoato de metilo (600 mg) y trietilamina (2,9 ml) en tetrahidrofurano (11 ml), se añadió cloruro de metansulfonilo (0,51 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloruro de metilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se . Se añadieron metanol (18 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (9,1 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a 50°C-60°C. Tras la finalización de la reacción, a la

mezcla de reacción se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio, y la mezcla se dividió con acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico diluido, y el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar ácido 2-metanosulfonilamino-4-nitrobenzoico (358 mg). Usando el ácido 2-metanosulfonilamino-4-nitrobenzoico obtenido (358 mg) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (262 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo N-[2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-5-nitrofenil]metanosulfonamida (330 mg). Luego, a una solución de etanol (5,4 ml) y agua (1,8 ml) se añadieron cloruro de amonio (528 mg) y hierro (379 mg) y se añadió N-[2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-5-nitrofenil]metanosulfonamida obtenida (267 mg) mientras se agitaba a 60°C. Tras la finalización de la reacción, se recogió el material insoluble por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo obtenido se añadió solución acuosa de carbonato de hidrógeno de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó de la capa orgánica para dar el compuesto del título (268 mg).

Ejemplo de preparación 154

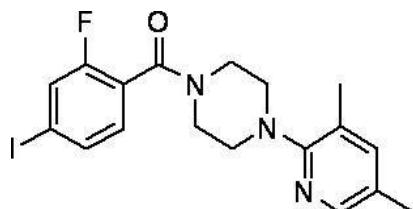
Preparación de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il] (4-yodo-2-metilfenil)metanona



15 A una mezcla de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (842 mg) descrita en el ejemplo de preparación 118, yoduro de sodio (650 mg) y yoduro de cobre(I) (246 mg) se agregaron tolueno (2,2 ml) y N,N'-dimetiletilenediamina (1,62 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 18 horas en una corriente de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó de la capa orgánica, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (562 mg).

Ejemplo de preparación 155

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

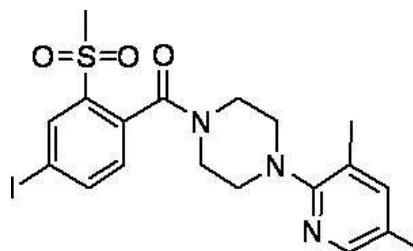


25 Utilizando 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (1,44 g) descrita en el ejemplo de preparación 79 y ácido 2-fluoro-4-yodobenzoico (2 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (2,67 g).

EM (ESI) m/z: 440(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 156

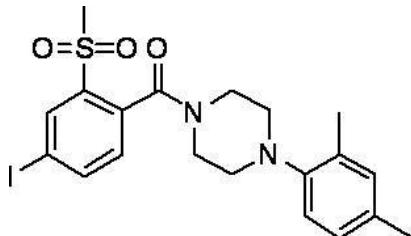
Preparación de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il] (4-yodo-2-metanosulfonilfenil)metanona



30 Usando (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (980 mg) descrita en el ejemplo de preparación 112, yoduro de sodio (650 mg) y yoduro de cobre(I) (205 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 154, se obtuvo el compuesto del título (580 mg).

Ejemplo de preparación 157

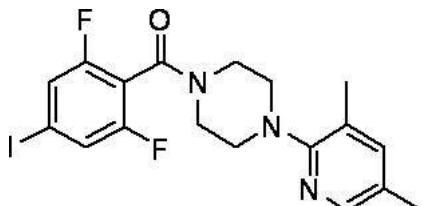
Preparación de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il] (4-yodo-2-metanosulfonilfenil)metanona



- 5 Usando (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (979 mg) descrita en el ejemplo de preparación 110, yoduro de sodio (650 mg) y yoduro de cobre(I) (205 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 154, se obtuvo el compuesto del título (886 mg).

Ejemplo de preparación 158

Preparación de (2,6-difluoro-4-yodofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

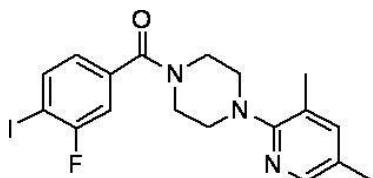


- 10 Usando (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (820 mg) descrita en el ejemplo de preparación 111, yoduro de sodio (599 mg) y yoduro de cobre(I) (189 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 154, se obtuvo el compuesto del título (743 mg).

EM (ESI) m/z: 458(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 159

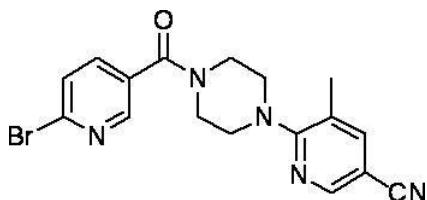
- 15 Preparación de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il] (3-fluoro-4-yodofenil)metanona



Usando (4-bromo-3-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (760 mg) descrita en el ejemplo de preparación 125, yoduro de sodio (581 mg) y yoduro de cobre(I) (184 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 154, se obtuvo el compuesto del título (600 mg).

- 20 Ejemplo de preparación 160

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

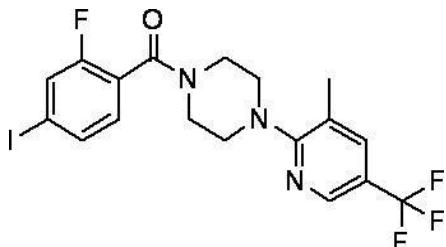


- 25 Ácido 6-bromonicotínico (500 mg), 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (501 mg) descritos en el ejemplo de preparación 79, 1-hidroxibenzotriazol 1 hidratado (379 mg) y trietilamina (0,69 ml) se disolvieron en hidrocloruro de N,N-dimetilformamida (10 ml), se añadió 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil) carbodiimida (569 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla reacción se añadió solución de carbonato ácido de sodio acuosa al 5%, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (709 mg).

EM (ESI) m/z: 386(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 161

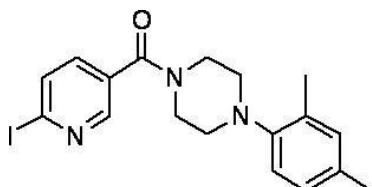
Preparación de (2-fluoro-4-yodofenil)[4-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



- 5 Utilizando ácido 2-fluoro-4-yodobenzoico (266 mg) y 1-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (245 mg) descritos en el ejemplo de preparación 84 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (507 mg).

Ejemplo de preparación 162

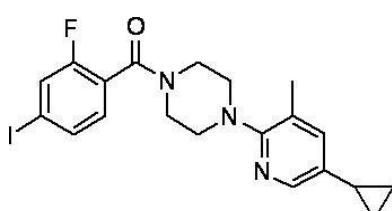
Preparación de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il] (6-yodopiridin-3-il)metanona



- 10 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (487 mg) descrita en el ejemplo de preparación 115, yoduro de sodio (389 mg) y yoduro de cobre(I) (123 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 154, se obtuvo el compuesto del título (340,6 mg).

Ejemplo de preparación 163

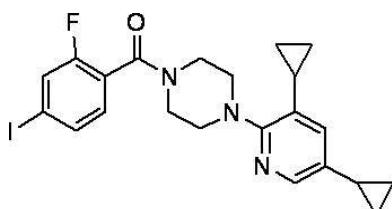
- 15 Preparación de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il] (2-fluoro-4-yodofenil)metanona



Usando ácido 2-fluoro-4-yodobenzoico (399 mg) e hidrocloruro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (381 mg) descritos en el ejemplo de preparación 82 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 160, se obtuvo el compuesto del título (668,5 mg).

- 20 Ejemplo de preparación 164

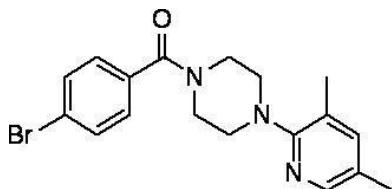
Preparación de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il] (2-fluoro-4-yodofenil)metanona



- 25 Ácido 2-fluoro-4-yodobenzoico (2,027 g) y 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il) piperazina (1,85 g) descritos en el ejemplo de preparación 88 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (3,47 g).

Ejemplo de preparación 165

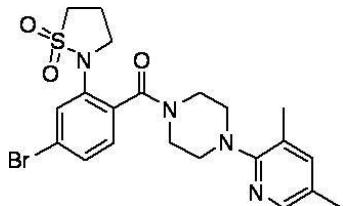
Preparación de (4-bromofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



5 Utilizando ácido 4-bromobenzoico (0,50 g) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (0,48 g) descritos en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (0,84 g).

EM (ESI) m/z: 374(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 166

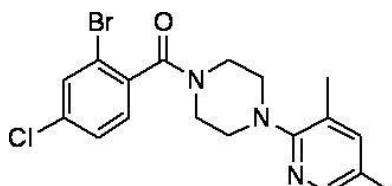
Preparación de [4-bromo-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

10 4-Bromo-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)benzoato de metilo (2 g) descrito en el ejemplo de preparación 13 se disolvió en metanol (18 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (9 ml) y la mezcla se agitó a 60-70°C. A la mezcla de reacción se añadieron ácido clorhídrico 1N (9 ml), una solución de 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (1,14 g) descrita en el ejemplo de preparación 79 en metanol (2 ml) e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (1,65 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó de la capa orgánica, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (2,4 g).

15 EM(ESI)m/z: 493(M+H)⁺.

20 Ejemplo de preparación 167

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

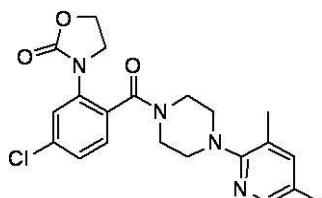


25 Usando ácido 2-bromo-4-clorobenzoico (2,09 g) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (1,7 g) descritos en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto de título (3,58 g).

EM(ESI)m/z: 408(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 168

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

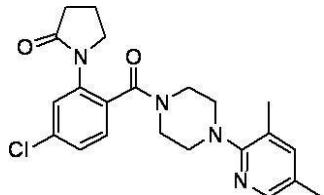


Usando (2-bromo-4-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,79 g) descrito en el ejemplo de preparación 167 y oxazolidin-2-ona (0,381 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 48, se obtuvo el compuesto del título (1,023 g).

EM(ESI)m/z: 415(M+H)⁺.

5 Ejemplo de preparación 169

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



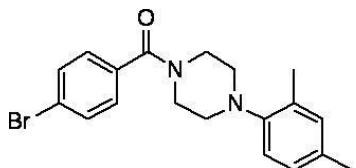
Usando (2-bromo-4-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,57 g) descrita en el ejemplo de preparación 167 y pirrolidin-2-ona (327 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 48, se obtuvo el compuesto del título (720 mg).

10

EM(ESI)m/z: 413(M+H)⁺

Ejemplo de preparación 170

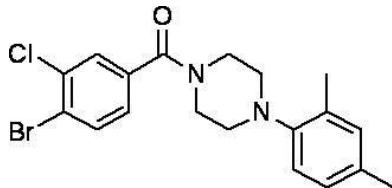
Preparación de (4-bromofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



15 Usando cloruro de 4-bromobenzoilo (25 g) y 1-(2,4-dimetilfenil) piperazina (22 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 108, se obtuvo el compuesto del título (31 g).

Ejemplo de preparación 171

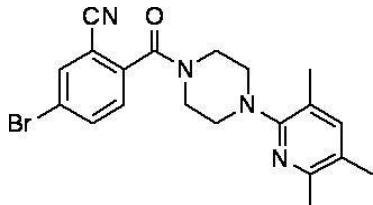
Preparación de (4-bromo-3-clorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



20 Usando ácido 4-bromo-3-clorobenzoico (2,4 g) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (1,9 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 109, se obtuvo el compuesto del título (4,1 g).

Ejemplo de preparación 172

Preparación de 5-bromo-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo

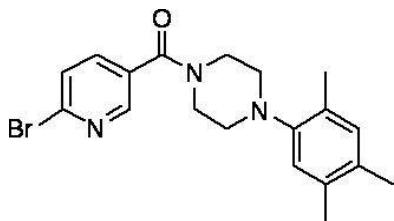


25 Usando ácido 4-bromo-2-cianobenzoico (3,84 g) descrito en el ejemplo de preparación 76 y 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (3,66 g) descritos en el ejemplo de preparación 92 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (6,17 g).

EM (ESI) m/z: 413(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 173

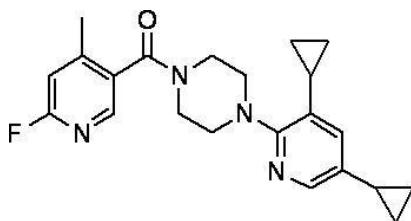
Preparación de (6-bromopiridin-3-il)[4-(2,4,5-trimetilfenil)piperazin-1-il]metanona



5 Utilizando ácido 6-bromonicotínico (412 mg) y 1-(2,4,5-trimetilfenil)piperazina (440 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 118, se obtuvo el compuesto del título (800 mg).

Ejemplo de preparación 174

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

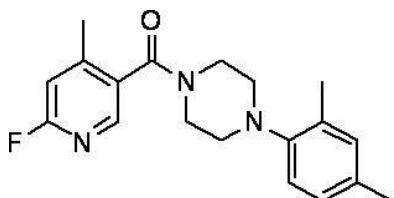


10 Usando ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (0,60 g) y 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (0,92 g) descritos en el ejemplo de preparación 88, y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (1,23 g).

EM (ESI) m/z: 381(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 175

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

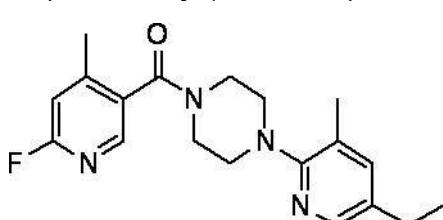


15 Utilizando ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (500 mg) y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (607 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (870 mg).

EM (ESI) m/z: 328(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 176

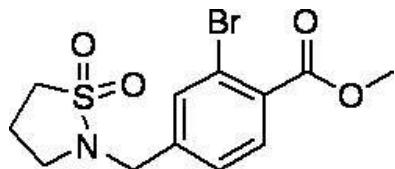
20 Preparación de [4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona



Utilizando ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (300 mg) y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (389 mg) descritos en el ejemplo de preparación 81 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (340 mg).

25 EM (ESI) m/z: 343(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 177

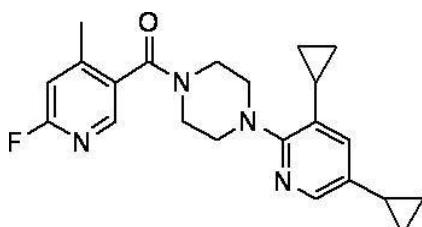
Preparación de 2-bromo-4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-ilmetil)benzoato de metilo

- 5 Usando 2-bromo-4-bromometilbenzoato de metilo (500 mg) y 1,1-dióxido de isotiazolidina (216 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 42, se obtuvo el compuesto del título (312 mg).

EM (ESI) m/z: 348(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 178

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

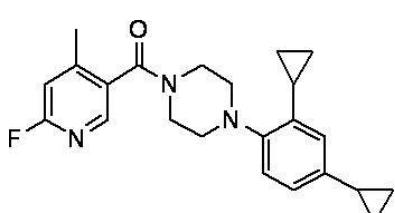


- 10 Usando ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (0,60 g) y 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il) piperazina (0,92 g) descritos en el ejemplo de preparación 88 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (1,23 g).

EM (ESI) m/z: 381(M+H)⁺.

15 Ejemplo de preparación 179

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

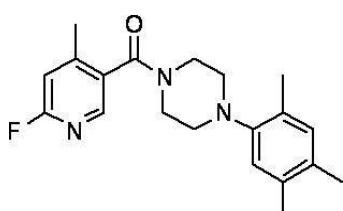


- 20 Usando ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (386 mg) y 1-(2,4-diciclopropilfenil)piperazina (650 mg) descritos en el ejemplo de preparación 101 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 118, se obtuvo el compuesto del título (980 mg).

EM (ESI) m/z: 380(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 180

Preparación de (6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)[4-(2,4,5-trimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

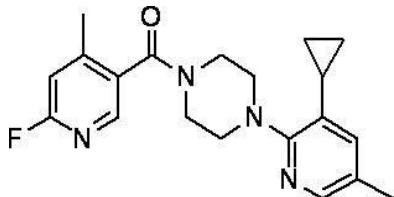


- 25 Usando ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (162 mg) y 1-(2,4,5-trimetilfenil)piperazina (230 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 118, se obtuvo el compuesto del título (310 mg).

EM (ESI) m/z: 342(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 181

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

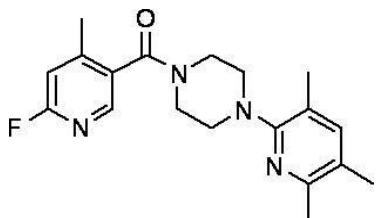


- 5 Usando ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (139 mg) y una forma libre (210 mg) de hidrocloruro de 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina descritos en el ejemplo de preparación 85 con una base y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 119, se obtuvo el compuesto del título (180 mg).

EM (ESI) m/z: 355(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 182

Preparación de (6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

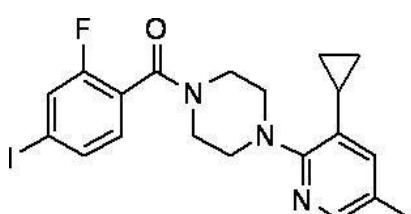


- 10 Usando ácido 6-fluoro-4-metilnicotínico (119 mg) y 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (170 mg) descritos en el ejemplo de preparación 92 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 118, se obtuvo el compuesto del título (220 mg).

EM (ESI) m/z: 343(M+H)⁺.

15 Ejemplo de preparación 183

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

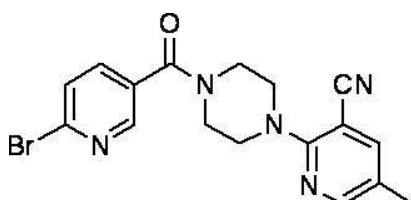


- 20 Usando ácido 2-fluoro-4-yodobenzoico (399 mg) e hidrocloruro de 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina (381 mg) descritos en el ejemplo de preparación 85 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (627 mg).

EM (ESI) m/z: 466(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 184

Preparación de 2-[4-(6-bromopiridina-3-carbonil)piperazin-1-il]-5-metilnicotinonitrilo

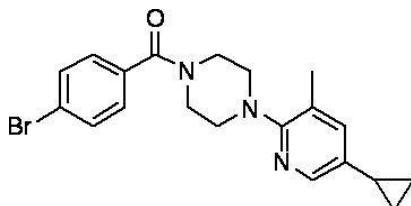


- 25 Utilizando ácido 6-bromonicotínico (303 mg) y 4-(3-ciano-5-metilpiridin-2-il)piperazina (303 mg) descritos en el ejemplo de preparación 107 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (458 mg).

EM (ESI) m/z: 386(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 185

Preparación de (4-bromofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

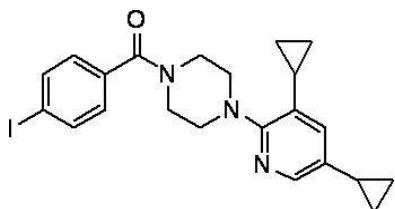


- 5 Usando ácido 4-bromobenzoico (0,50 g) y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (0,54 g) descritos en el ejemplo de preparación 83 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (0,70 g).

EM (ESI) m/z: 400(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 186

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

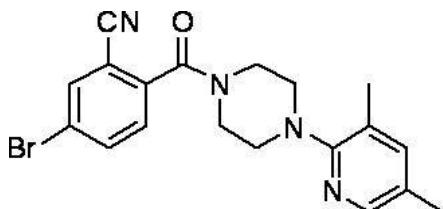


Utilizando 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (5,52 g) descrita en el ejemplo de preparación 88 y cloruro de 4-yodobenzoilo (6,35 g), y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 114, se obtuvo el compuesto del título (9,76 g).

- 15 EM (ESI) m/z: 474(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 187

Preparación de 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo

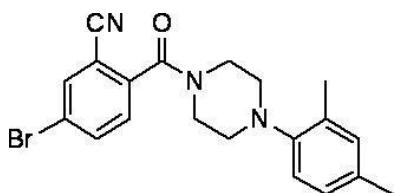


- 20 Usando ácido 4-bromo-2-cianobenzoico (3,39 g) descrito en el ejemplo de preparación 76 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (3,01 g) descrito en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (4,86 g).

EM (ESI) m/z: 399(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 188

Preparación de 5-bromo-2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo

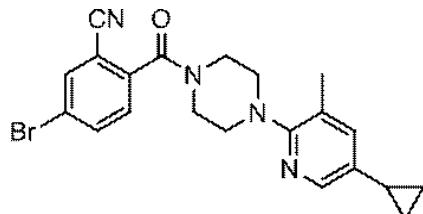


Usando ácido 4-bromo-2-cianobenzoico (1,81 g) descrito en el ejemplo de preparación 76 y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (1,67 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (2,68 g).

EM (ESI) m/z: 398(M+H)⁺.

5 Ejemplo de preparación 189

Preparación de 5-bromo-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo

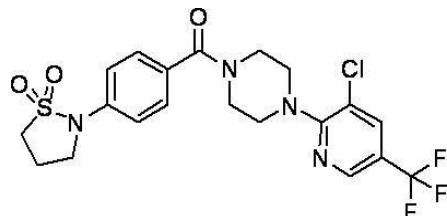


10 Usando ácido 4-bromo-2-cianobenzoico (2,14 g) descrito en el ejemplo de preparación 76 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (2,16 g) descritos en el ejemplo de preparación 83 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (3,31 g).

EM (ESI) m/z: 425(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 194

Preparación de [4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

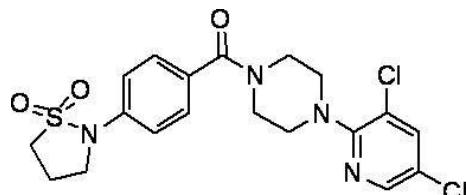


15 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)benzoico (253 mg) descrito en el ejemplo de preparación 16 e hidrocloruro de 1-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (453 mg), y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 119, se obtuvo el compuesto del título (182 mg).

EM(ESI)m/z: 489(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 195

20 Preparación de [4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

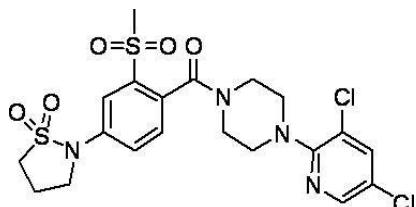


Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)benzoico (253 mg) descrito en el ejemplo de preparación 16 y 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazina (229 mg), y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (340 mg).

25 EM(ESI)m/z: 455(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 196

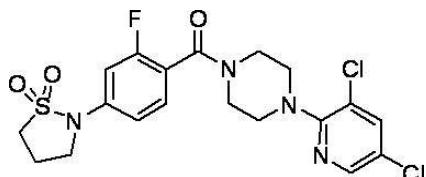
Preparación de metanosulfonilfenil]metanona

[4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-

- 5 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilbenzoico (319 mg) descrito en el ejemplo de preparación 22 y 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazina (232 mg), y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (68 mg).

EM(ESI)m/z: 533(M+H)⁺.

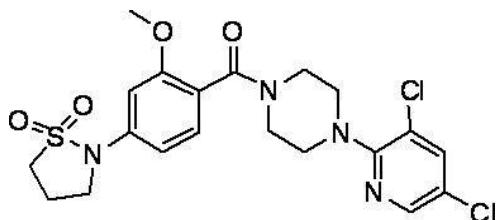
Ejemplo de preparación 197

10 Preparación de [4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-fluorofenil]metanona

Utilizando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-fluorobenzoico (272 mg) descrito en el ejemplo de preparación 23 y 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazina (244 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (508 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 473(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 198

Preparación de [4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metoxifenil]metanona

- 20 Utilizando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metoxibenzoico (266 mg) descrito en el ejemplo de preparación 19 y 1-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazina (227 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (507 mg).

EM(ESI)m/z: 485(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 199

Preparación de 4-aminometil-2-fluorobenzoato de metilo



- 25 Se disolvió hidrocloruro de ácido 4-aminometil-2-fluorobenzoico (500 mg) en metanol (10 ml), se añadió ácido sulfúrico concentrado (6 μ l), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 9 horas. Tras la terminación de la reacción, el disolvente se evaporó, se añadió solución saturada acuosa de carbonato de potasio y la mezcla se

extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (181 mg).

Ejemplo de preparación 200

Preparación de 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)-2-fluorobenzoato de metilo

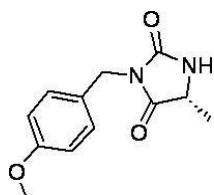


Usando 4-aminometil-2-fluorobenzoato de metilo (181 mg) descrito en el ejemplo de preparación 199 y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,14 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 17, se obtuvo el compuesto del título (233 mg).

EM(ESI)m/z: 288(M+H)⁺.

10 Ejemplo de preparación 201

Preparación de (R)-3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona

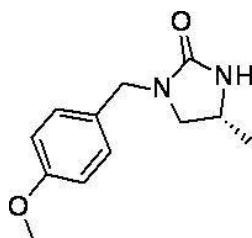


Usando (R)-5-metilimidazolidina-2,4-diona (2,00 g) y cloruro de 4-metoxibencilo (2,85 ml), y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 51, se obtuvo el compuesto del título (2,95 g).

15 EM (ESI) m/z: 235(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 202

Preparación de (R)-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona

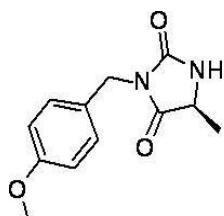


20 Usando (R)-3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona (1,50 g) descrita en el ejemplo de preparación 201 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 52, se obtuvo el compuesto del título (0,72 g).

EM (ESI) m/z: 221(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 203

Preparación de (S)-3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona

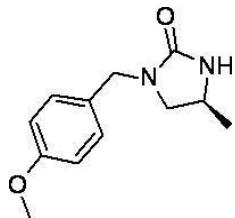


Usando (S)-5-metilimidazolidina-2,4-diona (2,00 g) y cloruro de 4-metoxibencilo (2,85 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 51, se obtuvo el compuesto del título (3,13 g).

EM (ESI) m/z: 235(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 204

Preparación de (S)-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona

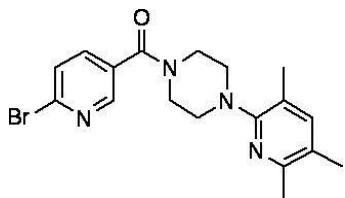


- 5 Usando (S)-3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona (1,50 g) descrita en el ejemplo de preparación 203 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 52, se obtuvo el compuesto del título (0,75 g).

EM (ESI) m/z: 221(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 205

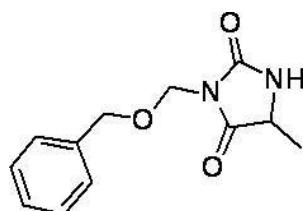
- 10 Preparación de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



Usando ácido 6-bromonicotínico (606 mg) y 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (616 mg) descritos en el ejemplo de preparación 92, y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (1,03 g).

- 15 Ejemplo de preparación 206

Preparación de 3-benciloximetil-5-metilimidazolidina-2,4-diona

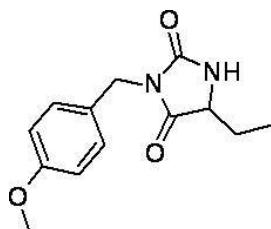


- 20 5-metilimidazolidina-2,4-diona (1,00 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml), se añadieron terc-butóxido de potasio (1,08 g) y bencil clorometil éter(1,32 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (0,98 g).

EM(ESI)m/z: 235(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 207

- 25 Preparación de 5-etyl-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona

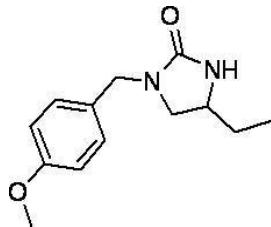


Usando 5-etilimidazolidina-2,4-diona (2,00 g) y cloruro de 4-metoxibencilo (2,54 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 51, se obtuvo el compuesto del título (3,08 g).

EM (ESI) m/z: 249(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 208

- 5 Preparación de 4-etil-1-(4-metoxibencilo)imidazolidin-2-ona

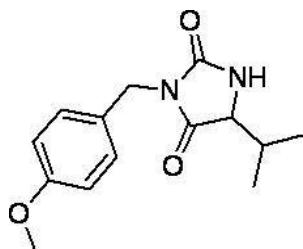


Usando 5-etil-3-(4-metoxibencilo)imidazolidina-2,4-diona (2,00 g) descrita en el ejemplo de preparación 207 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 52, se obtuvo el compuesto del título (1,07 g).

- 10 EM (ESI) m/z: 235(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 209

Preparación de 5-isopropil-3-(4-metoxibencilo)imidazolidina-2,4-diona



- 15 Usando 5-isopropilimidazolidina-2,4-diona (2,00 g) y cloruro de 4-metoxibencilo (2,29 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 51, se obtuvo el compuesto del título (2,72 g).

EM (ESI) m/z: 263(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 210

Preparación de 4-isopropil-1-(4-metoxibencilo)imidazolidin-2-ona

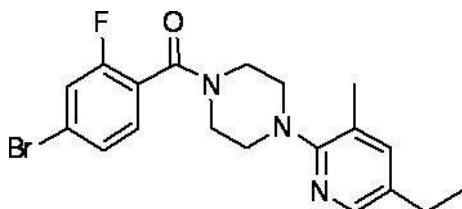


- 20 Usando 5-isopropil-3-(4-metoxibencilo)imidazolidina-2,4-diona (2,00 g) descrita en el ejemplo de preparación 209 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 52, se obtuvo el compuesto del título (0,93 g).

EM (ESI) m/z: 249(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 211

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

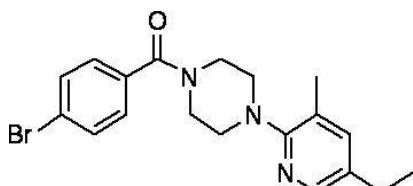


- 5 Utilizando ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (1,08 g) y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,01 g) descritos en el ejemplo de preparación 81 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (1,72 g).

EM(ESI)m/z: 406(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 212

Preparación de (4-bromofenil)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

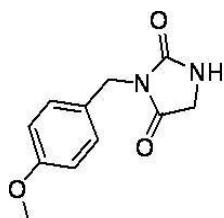


- 10 Utilizando ácido 4-bromobenzoico (1,01 g) y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,03 g) descritos en el ejemplo de preparación 81 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (1,38 g).

EM (ESI) m/z: 388(M+H)⁺.

15 Ejemplo de preparación 213

Preparación de 3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona

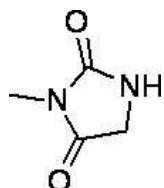


Usando imidazolidina-2,4-diona (1,00 g) y cloruro de 4-metoxibencilo (1,63 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 51, se obtuvo el compuesto del título (1,68 g).

- 20 EM (ESI) m/z: 221(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 214

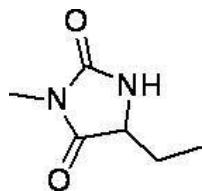
Preparación de 3-metilimidazolidina-2,4-diona



- 25 Imidazolidina-2,4-diona (1,00 g) se disolvió en N,N-dimetilformamida (20 ml), se utilizaron terc-butóxido de potasio (1,11 g) y yoduro de metilo (0,65 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 horas. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción a presión reducida, se agregó acetato de etilo y se eliminó el material insoluble por filtración. El licor madre obtenido se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se suspendió y lavó con acetato de etilo/diisopropil éter para dar el compuesto del título (1,01 g).

Ejemplo de preparación 215

Preparación de 5-ethyl-3-metilimidazolidina-2,4-diona

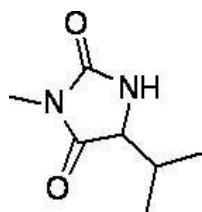


5 Usando 5-ethylimidazolidina-2,4-diona (1,00 g) y yoduro de metilo (0,51 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 214, se obtuvo el compuesto del título (0,52 g).

EM (ESI) m/z: 143(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 216

Preparación de 5-isopropil-3-metilimidazolidina-2,4-diona

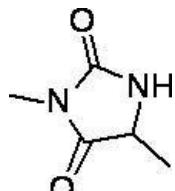


10 Usando 5-isopropylimidazolidina-2,4-diona (1,00 g) y yoduro de metilo (0,46 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 214, se obtuvo el compuesto del título (0,88 g).

EM (ESI) m/z: 157(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 217

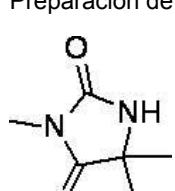
Preparación de 3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona



15 Usando 5-metilimidazolidina-2,4-diona (1,00 g) y yoduro de metilo (0,57 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 214, se obtuvo el compuesto del título (1,66 g, que contenía DMF).

Ejemplo de preparación 218

Preparación de 3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona

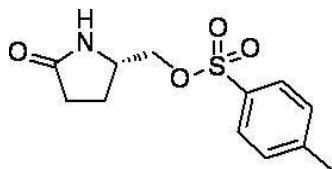


20 Usando 5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (1,00 g) y yoduro de metilo (0,53 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 214, se obtuvo el compuesto del título (1,03 g).

EM (ESI) m/z: 143(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 219

Preparación de éster [(S)-5-oxopirrolidin-2-il]metílico del ácido tolueno-4-sulfónico

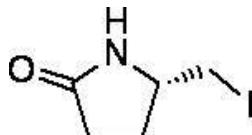


5 (S)-5-Hidroximetilpirrolidin-2-ona (1,15 g) se disolvió en diclorometano (40 ml), se añadieron trietilamina (1,67 ml), cloruro de p-toluenosulfónico (2,00 g) y dimetilaminopiridina (0,12 g) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 0,5N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 0,5N, agua, solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (1,88 g).

10 EM (ESI) m/z: 270(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 220

Preparación de (S)-5-yodometilpirrolidin-2-ona

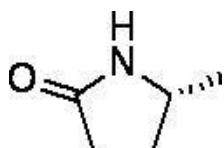


15 Éster [(S)-5-oxopirrolidin-2-il] metílico del ácido tolueno-4-sulfónico (1,88 g) descrito en el ejemplo de preparación 219 se disolvió en acetonitrilo (60 ml), se agregó yoduro de sodio (2,09 g) y la mezcla se agitó con calentamiento bajo refluxo durante 8 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio, agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (1,12 g).

EM (ESI) m/z: 226(M+H)⁺.

20 Ejemplo de preparación 221

Preparación de (R)-5-metilpirrolidin-2-ona

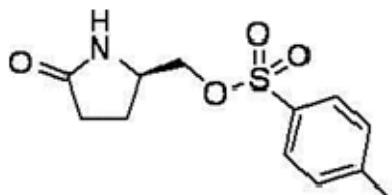


25 (S)-5-Yodometilpirrolidin-2-ona (1,12 g) descrito en el ejemplo de preparación 220 se disolvió en etanol (30 ml), se añadieron carbonato de sodio (0,53 g) y catalizador de paladio sobre carbono al 10% (0,22 g), y la mezcla se agitó durante 8 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de celite de la mezcla de reacción, y el licor madre obtenido se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se añadió solución acuosa de tiosulfato de sodio al 5% y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó para dar el compuesto del título (0,40 g).

EM (ESI) m/z: 100(M+H)⁺.

30 Ejemplo de preparación 222

Preparación de éster [(R)-5-oxopirrolidin-2-il]metílico del ácido tolueno-4-sulfónico

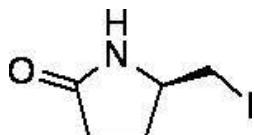


Usando (R)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (1,68 g) y cloruro de p-toluenosulfónico (2,92 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 219, se obtuvo el compuesto del título (2,61 g).

EM (ESI) m/z: 270(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 223

- 5 Preparación de (R)-5-yodometilpirrolidin-2-ona

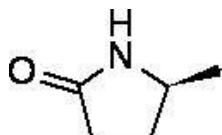


Usando éster [(R)-5-oxopirrolidin-2-il]metílico del ácido tolueno-4-sulfónico (2,61 g) descrito en el ejemplo de preparación 222 y yoduro de sodio (2,91 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 220, se obtuvo el compuesto del título (1,30 g).

10 EM (ESI) m/z: 226(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 224

Preparación de (S)-5-metilpirrolidin-2-ona

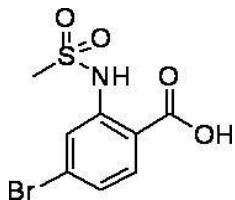


15 Usando (R)-5-yodometilpirrolidin-2-ona (1,30 g) descrito en el ejemplo de preparación 223 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 221, se obtuvo el compuesto del título (0,17 g).

EM (ESI) m/z: 100(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 225

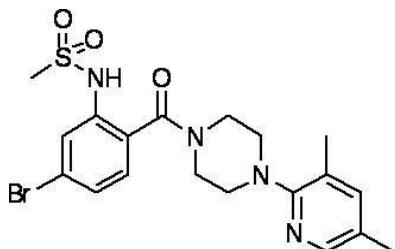
Preparación de ácido 4-bromo-2-metanosulfonilaminobenzoico



20 2-Amino-4-bromobenzoato de metilo (1 g) se disolvió en tetrahidrofuran (15 ml), se añadieron trietilamina (4,2 ml) y cloruro de metanosulfónico (0,74 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. Despues de evaporación del disolvente, al residuo se añadieron metanol (20 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (13 ml) y la mezcla se agitó a 50-60 °C. Despues de neutralizar con ácido clorhídrico 1N, el sólido precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (964 mg).

25 Ejemplo de preparación 226

Preparación de N-{5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}metanosulfonamida

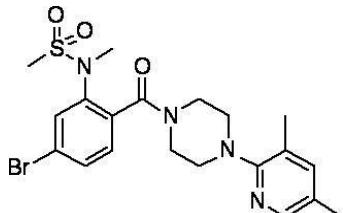


Usando ácido 4-bromo-2-metanosulfonilaminobenzoico (964 mg) descrito en el ejemplo de preparación 225 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (629 mg) descritos en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (321 mg).

EM (ESI) m/z: 467(M+H)⁺.

5 Ejemplo de preparación 227

Preparación de N-{5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-N-metilmethanesulfonamida

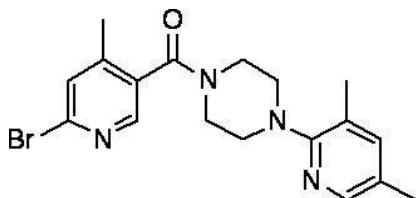


10 N-{5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}metanosa (634 mg) descrita en el ejemplo de preparación 226 se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml) y se agregó hidruro de sodio (65,1 mg, 60% en el aceite) bajo enfriamiento con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (93 μ l) y la mezcla se agitó durante toda la noche. A la mezcla de reacción se agregó agua con enfriamiento con hielo, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano) para dar el compuesto del título (670 mg).

15 EM (ESI) m/z: 481(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 228

Preparación de (6-bromo-4-metilpiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

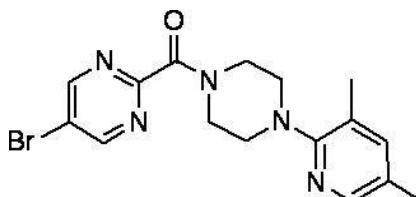


20 Usando ácido 6-bromo-4-metilnicotínico (500 mg) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (443 mg) descritos en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (880 mg).

EM (ESI) m/z: 389(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 229

Preparación de (5-bromopirimidin-2-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

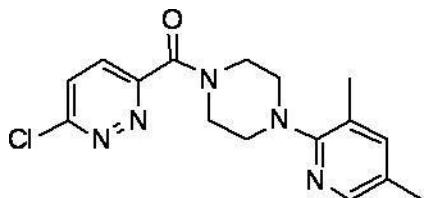


25 Usando ácido 5-bromopirimidina-2-carboxílico (0,81 g) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (0,77 g) descritos en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (1,08 g).

EM (ESI) m/z: 376(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 230

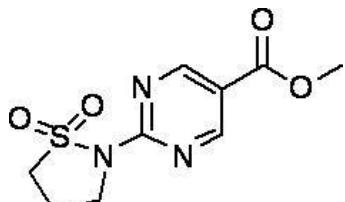
Preparación de (6-cloropiridazin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



- 5 Usando ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (1 g) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (1,2 g) descritos en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 118, se obtuvo el compuesto del título (1,44 g).

EM (ESI) m/z: 332(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 231

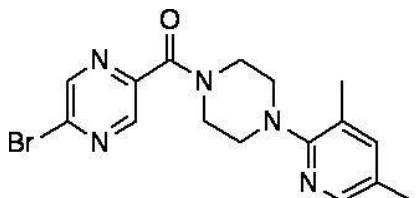
Preparación de 2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)pirimidina-5-carboxilato de metilo

- 10 15 2-Cloropirimidina-5-carboxilato de metilo (173 mg) y 1,1-diÓxido de isotiazolidina (145 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (1 ml), y se agregó hidruro de sodio (48 mg, 60% en aceite) bajo enfriamiento con hielo. Al cabo de 6 horas de agitación a temperatura ambiente, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó, se añadieron éter diisopropílico y acetato de etilo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (185 mg).

EM (ESI) m/z: 258(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 232

Preparación de (5-bromopirazin-2-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

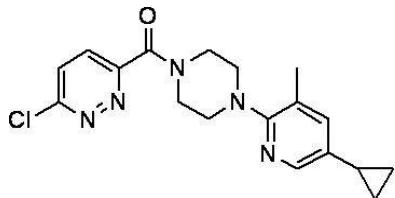


- 20 Usando ácido 5-bromopirazina-2-carboxílico (203 mg) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (191 mg) descritos en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 118, se obtuvo el compuesto del título (261 mg).

EM (ESI) m/z: 376(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 233

- 25 Preparación de (6-cloropiridazin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

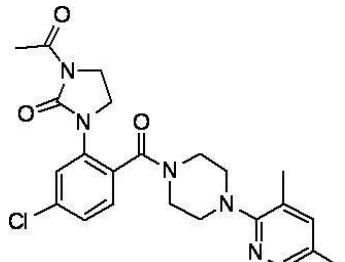


Usando ácido 6-cloropiridazina-3-carboxílico (1 g) y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,37 g) descritos en el ejemplo de preparación 83 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 118, se obtuvo el compuesto del título (1,46 g).

EM (ESI) m/z: 358(M+H)⁺.

5 Ejemplo de preparación 234

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

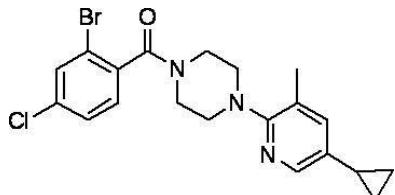


10 A una mezcla de (2-bromo-4-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (817 mg) descrita en el ejemplo de preparación 167, 1-acetilimidazolidin-2-ona (384 mg), fosfato de tripotasio (849 mg) y yoduro de cobre(I) (191 mg) se agregaron dioxano (4 ml) y N,N'-dimetiletilendiamina (215 μ l), y la mezcla se agitó a 8 horas bajo reflujo. Despues de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (639 mg).

EM (ESI) m/z: 456(M+H)⁺.

15 Ejemplo de preparación 235

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

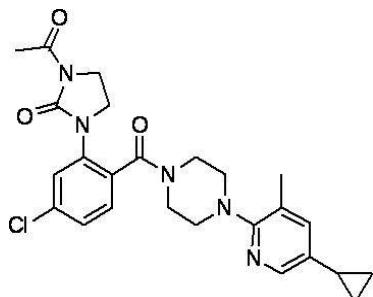


20 Usando ácido 2-bromo-4-clorobenzoico (1 g) y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (0,92 g) descritos en el ejemplo de preparación 83 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (1,75 g).

EM (ESI) m/z: 434(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 236

Preparación de 1-acetil-3-{5-cloro-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona

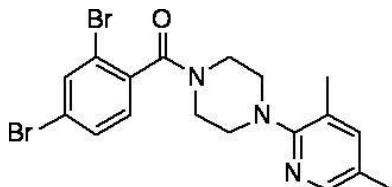


25 Usando (2-bromo-4-clorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (870 mg) descrito en el ejemplo de preparación 235 y 1-acetilimidazolidin-2-ona (384 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 234, se obtuvo el compuesto del título (560 mg).

EM (ESI) m/z: 482(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 237

Preparación de (2,4-dibromofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

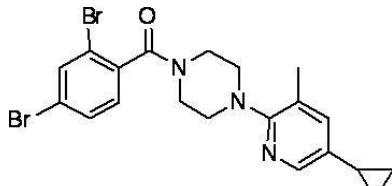


5 Usando ácido 2,4-dibromobenzoico (500 mg) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (343 mg) descritos en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 118, se obtuvo el compuesto del título (691 mg).

EM (ESI) m/z: 452(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 238

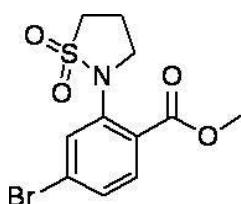
Preparación de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](2,4-dibromofenil)metanona



10 Usando ácido 2,4-dibromobenzoico (530 mg) y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (413 mg) descritos en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 118, se obtuvo el compuesto del título (630 mg).

EM (ESI) m/z: 478(M+H)⁺.

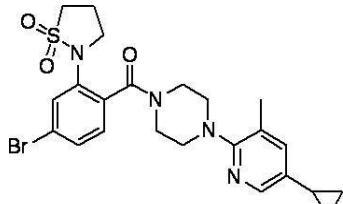
Ejemplo de preparación 239

Preparación de 4-bromo-2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoato de metilo

Usando 2-amino-4-bromobenzoato de metilo (5 g) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (3,44 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 17, se obtuvo el compuesto del título (5,32 g).

20 EM (ESI) m/z: 334(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 240

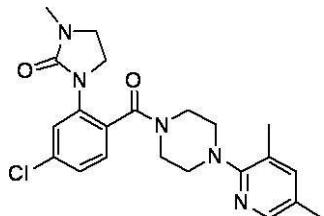
Preparación de [4-bromo-2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

25 Utilizando 4-bromo-2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoato de metilo (1 g) descrito en el ejemplo de preparación 239 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (0,65 g) descrito en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 166, se obtuvo el compuesto del título (0,98 g).

EM (ESI) m/z: 519(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 241

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

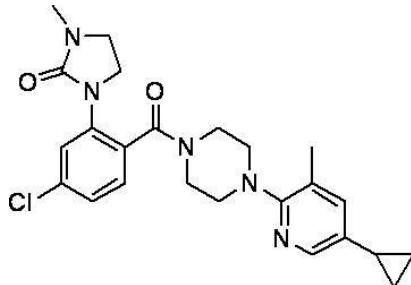


- 5 A una mezcla de (2-bromo-4-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (817 mg) descrita en el ejemplo de preparación 167, 1-metilimidazolidin-2-ona (300 mg), carbonato de cesio (1,30 g) y yoduro de cobre (I) (191 mg) se agregaron 1,4-dioxano (4 ml) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,22 ml), y la mezcla se agitó durante 8 horas bajo refluxo. Después de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (330 mg).
- 10

EM (ESI) m/z: 428(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 242

Preparación de 1-{5-cloro-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona

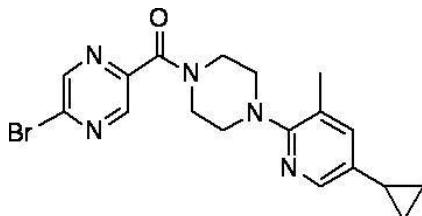


- 15 Usando (2-bromo-4-clorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (848 mg) descrita en el ejemplo de preparación 235 y 1-metilimidazolidin-2-ona (293 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 241, se obtuvo el compuesto del título (250 mg).

EM (ESI) m/z: 454(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 243

- 20 Preparación de (5-bromopirazin-2-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

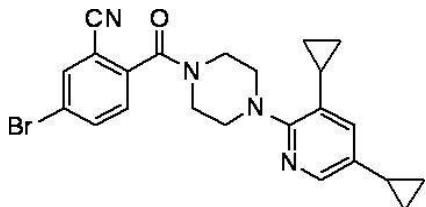


Utilizando ácido 5-bromopirazina-2-carboxílico (1 g) y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,07 g) descritos en el ejemplo de preparación 83 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 118, se obtuvo el compuesto del título (1,3 g).

- 25 EM (ESI) m/z: 402(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 245

Preparación de 5-bromo-2-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo

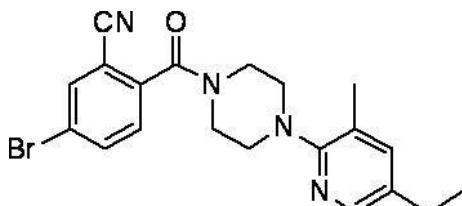


- 5 Usando ácido 4-bromo-2-cianobenzoico (3,39 g) descrito en el ejemplo de preparación 76 y 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (4,02 g) descrita en el ejemplo de preparación 88, y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (6,28 g).

EM (ESI) m/z: 451(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 246

Preparación de 5-bromo-2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo

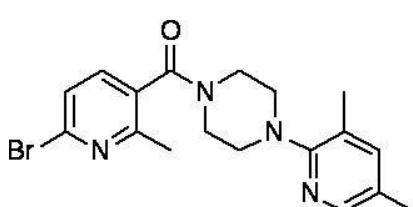


- 10 Usando ácido 4-bromo-2-cianobenzoico (4,55 g) descrito en el ejemplo de preparación 76 y 1-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina (4,13 g) descrita en el ejemplo de preparación 81, y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (7,52 g).

EM (ESI) m/z: 413(M+H)⁺.

15 Ejemplo de preparación 247

Preparación de (6-bromo-2-metilpiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

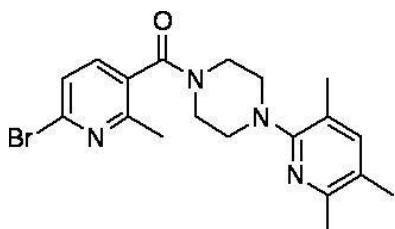


- 20 Utilizando ácido 6-bromo-2-metilnicotínico (986 mg) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (917 mg) descritos en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (903 mg).

EM (ESI) m/z: 389(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 248

Preparación de (6-bromo-2-metilpiridin-3-il)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

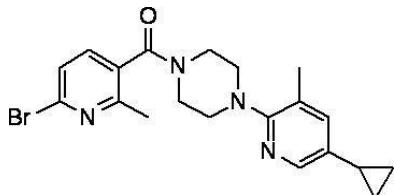


- 25 Usando ácido 6-bromo-2-metilnicotínico (745 mg) y 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (744 mg) descritos en el ejemplo de preparación 92 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (801 mg).

EM (ESI) m/z: 403(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 249

Preparación de (6-bromo-2-metilpiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

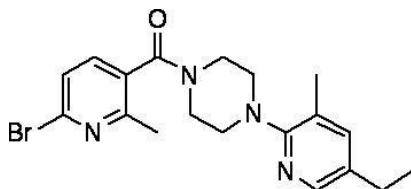


- 5 Usando ácido 6-bromo-2-metilnicotínico (864 mg) y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (913 mg) descritos en el ejemplo de preparación 83 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (948 mg).

EM (ESI) m/z: 415(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 250

- 10 Preparación de (6-bromo-2-metilpiridin-3-il)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

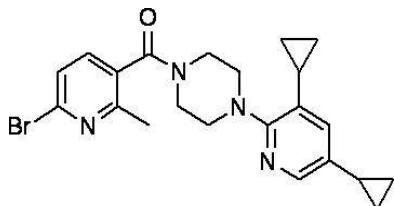


Usando ácido 6-bromo-2-metilnicotínico (675 mg) y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (611 mg) descritos en el ejemplo de preparación 81 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (664 mg).

- 15 EM (ESI) m/z: 403(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 251

Preparación de (6-bromo-2-metilpiridin-3-il)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

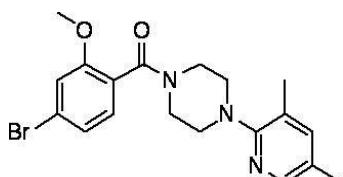


- 20 Usando ácido 6-bromo-2-metilnicotínico (604 mg) y 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (816 mg) descritos en el ejemplo de preparación 88 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (695 mg).

EM (ESI) m/z: 441(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 252

Preparación de (4-bromo-2-metoxifenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

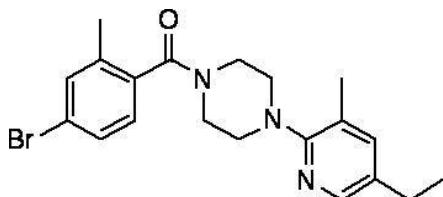


- 25 Usando ácido 4-bromo-2-metoxibenzoico (2,31 g) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (1,91 g) descritos en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (3,81 g).

EM (ESI) m/z: 404(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 253

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

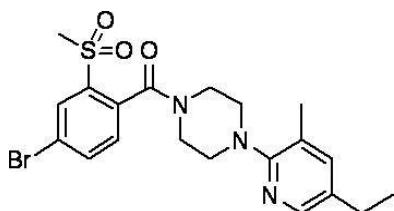


- 5 Usando ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (1,42 g) y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,23 g) descritos en el ejemplo de preparación 81 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (2,05 g).

EM(ESI)m/z: 402(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 254

- 10 Preparación de (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

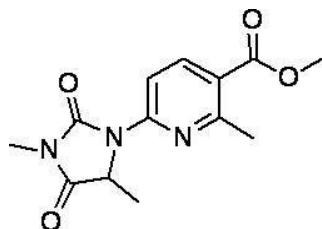


Usando ácido 4-bromo-2-metanosulfonilbenzoico (2,76 g) y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (1,85 g) descritos en el ejemplo de preparación 81 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, se obtuvo el compuesto del título (3,20 g).

- 15 EM(ESI)m/z: 466(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 255

Preparación de 6-(3,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)-2-metilnicotinato de metilo

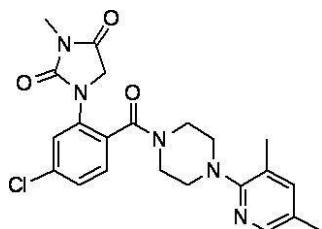


- 20 Usando 6-bromo-2-metilnicotinato de metilo (96 mg) y 3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (107 mg) descritos en el ejemplo de preparación 217 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 48, se obtuvo el compuesto del título (19 mg).

EM(ESI)m/z: 278(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 256

Preparación de 1-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidina-2,4-diona

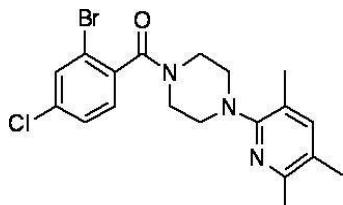


Usando (2-bromo-4-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (817 mg) descrita en el ejemplo de preparación 167 y 3-metilimidazolina-2,4-diona (339 mg) descrita en el ejemplo de preparación 214 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 241, se obtuvo el compuesto del título (310 mg).

5 EM(ESI)m/z: 442(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 257

Preparación de (2-bromo-4-clorofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

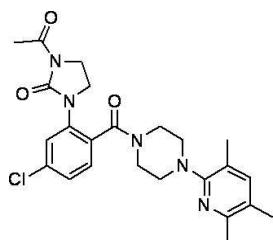


10 Usando ácido 2-bromo-4-clorobenzoico (1 g) y 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (0,87 g) descritos en el ejemplo de preparación 92 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 111, el compuesto del título (1,85 g) se obtuvo.

EM(ESI)m/z: 422(M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 258

Preparación de 1-acetil-3-{5-cloro-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona

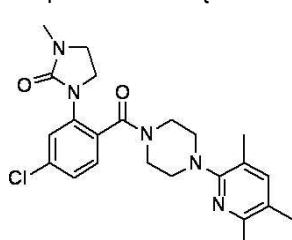


15 Usando (2-bromo-4-clorofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (846 mg) descrita en el ejemplo de preparación 257 y 1-acetilimidazolidin-2-ona (384 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 234, se obtuvo el compuesto del título (579 mg).

EM(ESI)m/z: 470(M+H)⁺.

20 Ejemplo de preparación 259

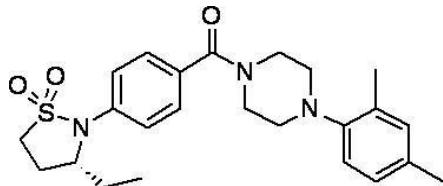
Preparación de 1-{5-cloro-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona



25 Usando (2-bromo-4-clorofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (846 mg) descrita en el ejemplo de preparación 257 y 1-metilimidazolidin-2-ona (300 mg), y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 241, se obtuvo el compuesto del título (113 mg).

EM(ESI)m/z: 442(M+H)⁺.

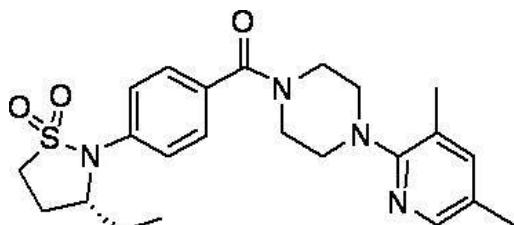
Ejemplo 1

Síntesis de (R)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(3-ethyl-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

- 5 A una mezcla de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (420 mg) descrita en el ejemplo de preparación 108, 1,1-dióxido de (R)-3-ethylisotiazolidina (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 3, carbonato de potasio (276 mg) y yoduro de cobre (I) (95 mg) se agregaron tolueno (3 ml) y N,N'-dimetiletilendiamina (110 μ l), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo refljo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (140 mg).
- 10

EM(ESI)m/z: 442(M+H)⁺.

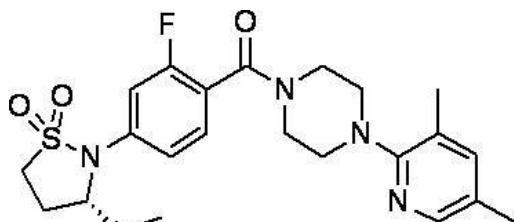
Ejemplo 2

Síntesis de (R)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(3-ethyl-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

- 15 Usando 1,1-dióxido de (R)-3-ethylisotiazolidina (150 mg) descrito en el ejemplo de preparación 3 y [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (421 mg) descritos en el ejemplo de preparación 113 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (57 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

Ejemplo 3

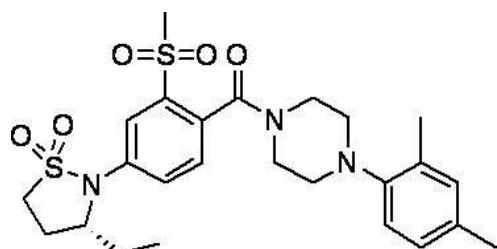
Síntesis de (R)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(3-ethyl-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-fluorofenil]metanona

- 25 Usando 1,1-dióxido de (R)-3-ethylisotiazolidina (150 mg) descrito en el ejemplo de preparación 3 y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (439 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114, y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (60 mg).

EM(ESI)m/z: 461(M+H)⁺.

Ejemplo 4

Síntesis de metanosulfonilfenil]metanona

(R)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(3-ethyl-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-

- 5 A una mezcla de (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (451 mg) descrita en el ejemplo de preparación 110, 1,1-dióxido de (R)-3-ethylisotiazolidina (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación ejemplo 3, carbonato de potasio (276 mg), yoduro de potasio (332 mg) y yoduro de cobre (I) (95 mg) se agregaron tolueno (3 ml) y N,N'-dimetiletilendiamina (110 μ l), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (44 mg).

EM(ESI)m/z: 520(M+H)⁺.

Ejemplo 5

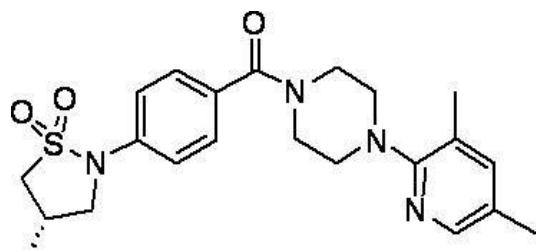
Síntesis de metanosulfonilfenil]metanona

(R)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(3-ethyl-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-

- 15 Usando (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (664 mg) descrita en el ejemplo de preparación 112 y 1,1-dióxido de (R)-3-ethylisotiazolidina (238 mg) descrito en el ejemplo de preparación 3, y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (194 mg).

EM(ESI)m/z: 521(M+H)⁺.

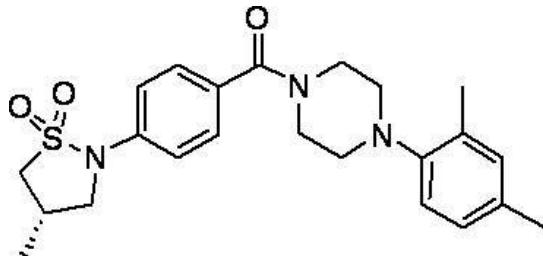
Ejemplo 6

Síntesis de (S)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(4-metil-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

- 25 Usando [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (130 mg) descrita en el ejemplo de preparación 113 y 1,1-dióxido de (S)-4-metilisotiazolidina (84 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4, y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (32 mg).

EM(ESI)m/z: 429(M+H)⁺.

Ejemplo 7

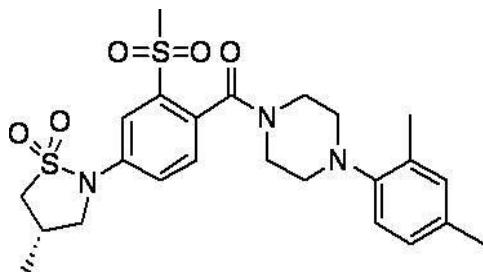
Síntesis de (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

5 Usando 1,1-dióxido de (S)-4-metilisotiazolidina (202 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (420 mg) descrita en el ejemplo de preparación 108, y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (110 mg).

EM(ESI)m/z: 428(M+H)⁺.

Ejemplo 8

10 Síntesis de (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][2-metanosulfonil-4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

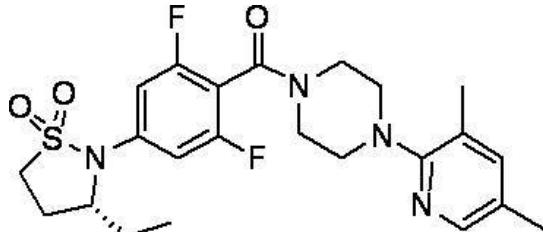


Usando (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (534 mg) descrita en el ejemplo de preparación 110 y 1,1-dióxido de (S)-4-metilisotiazolidina (320 mg) descrita en el ejemplo de preparación 4 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (163 mg).

15 EM(ESI)m/z: 506(M+H)⁺.

Ejemplo 9

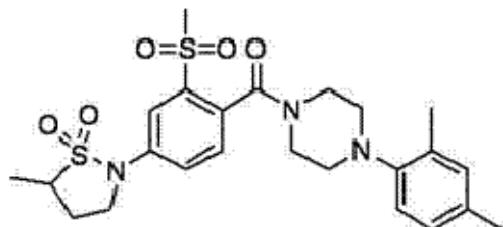
Síntesis de (R)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(3-ethyl-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2,6-difluorofenil]metanona



20 Usando (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (400 mg) descrita en el ejemplo de preparación 111 y 1,1-dióxido de (R)-3-ethylisotiazolidina (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 3 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (75 mg).

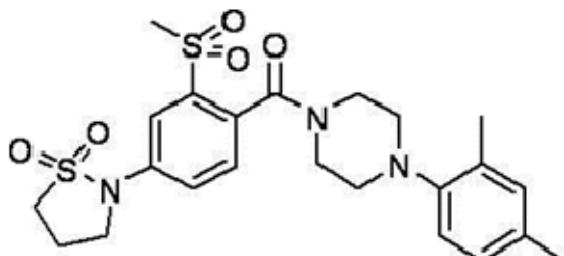
EM(ESI)m/z: 479(M+H)⁺.

Ejemplo 10

Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][2-metanosulfonil-4-(5-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

- 5 Usando 1,1-dióxido de 5-metilisotiazolidina (360 mg) descrito en el ejemplo de preparación 5 y (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (803 mg) descrita en el ejemplo de preparación 110 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (191 mg).
 EM(ESI)m/z: 506(M+H)⁺.

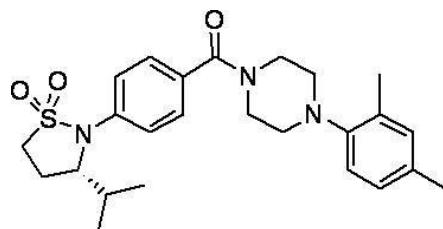
Ejemplo 11

Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona

- 10 15 Ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilbenzoico (335 mg) descrito en el ejemplo de preparación 22, 1-(2,4-dimetilfenil) piperazina (199 mg), 1-hidroxibenzotriazol 1 hidratado (142 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadió hidrocloruro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (202 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (436 mg).

EM(ESI)m/z: 492(M+H)⁺.

Ejemplo 12

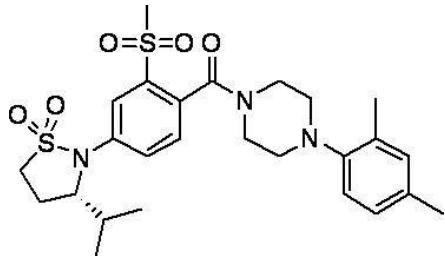
Síntesis de (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(3-isopropil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

- 20 Usando 1,1-dióxido de (S)-3-isopropilisotiazolidina (320 mg) descrita en el ejemplo de preparación 6 y [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (420 mg) descrita en el ejemplo de preparación 108 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (107 mg).

EM(ESI)m/z: 456(M+H)⁺.

Ejemplo 13

Síntesis de (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(3-isopropil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metano-sulfonilfenil]metanona

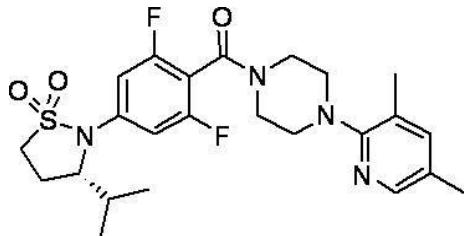


- 5 Usando 1,1-diÓxido de (S)-3-isopropilisotiazolidina (320 mg) descrito en el ejemplo de preparación 6 y (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il] metanona (451 mg) descrita en el ejemplo de preparación 110 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (130 mg).

EM(ESI)m/z: 534(M+H)⁺.

Ejemplo 14

Síntesis de (S)-[2,6-difluoro-4-(3-isopropil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

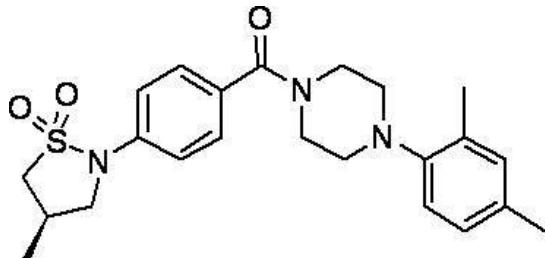


- 15 Usando 1,1-diÓxido de (S)-3-isopropilisotiazolidina (320 mg) descrito en el ejemplo de preparación 6 y (4-bromo-2,6-difluorofenil) [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (410 mg) descrita en el ejemplo de preparación 111 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (36 mg).

EM(ESI)m/z: 493(M+H)⁺.

Ejemplo 16

Síntesis de (R)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

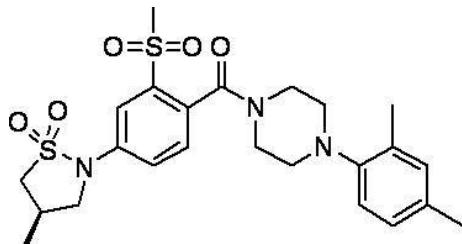


- 20 Usando 1,1-diÓxido de (R)-4-metilisotiazolidina (203 mg) descrito en el ejemplo de preparación 7 y [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (420 mg) descrita en el ejemplo de preparación 108 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (39 mg).

EM(ESI)m/z: 428(M+H)⁺.

Ejemplo 17

Síntesis de (R)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][2-metanosulfonil-4-(4-metil-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

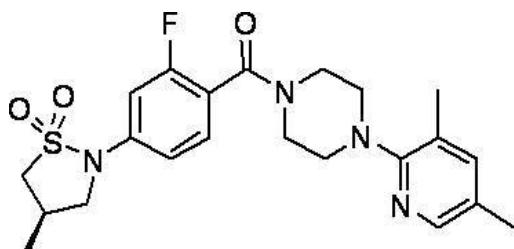


- 5 Usando 1,1-diÓxido de (R)-4-metilisotiazolidina (203 mg) descrito en el ejemplo de preparación 7 y (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (451 mg) descrita en el ejemplo de preparación 110 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (23 mg).

EM(ESI)m/z: 506(M+H)⁺.

Ejemplo 18

Síntesis de (R)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(4-metil-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

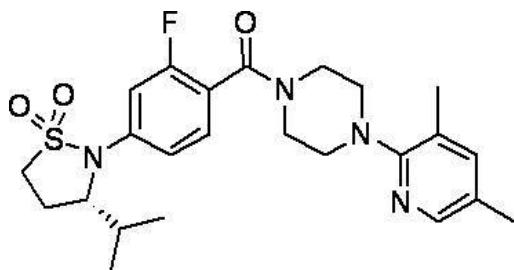


- 15 Usando 1,1-diÓxido de (R)-4-metilisotiazolidina (320 mg) descrito en el ejemplo de preparación 7 y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (439 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (63 mg).

EM(ESI)m/z: 447(M+H)⁺.

Ejemplo 19

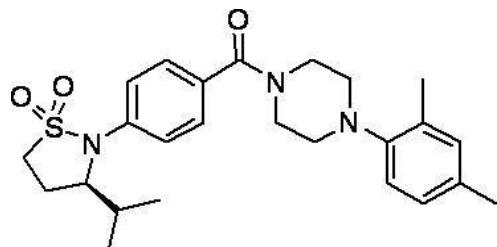
- 20 Síntesis de (S)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(3-isopropil-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona



- 25 Usando 1,1-diÓxido de (S)-3-isopropilisotiazolidina (400 mg) descrito en el ejemplo de preparación 6 y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (392 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (78 mg).

EM(ESI)m/z: 475(M+H)⁺.

Ejemplo 20

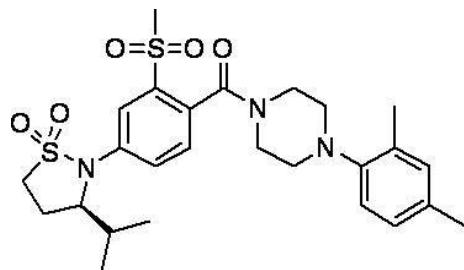
Síntesis de (R)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(3-isopropil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

- 5 Usando 1,1-diÓxido de (R)-3-isopropilisotiazolidina (300 mg) descrito en el ejemplo de preparación 8 y [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (420 mg) descrita en el ejemplo de preparación 108 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (19 mg).

EM(ESI)m/z: 456(M+H)⁺.

Ejemplo 21

- 10 Síntesis de (R)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(3-isopropil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona

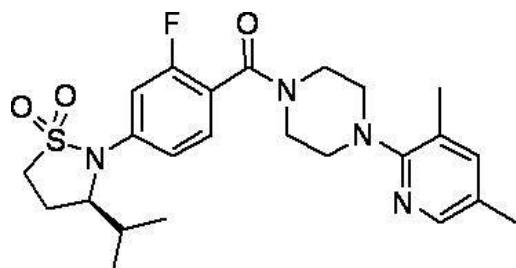


- 15 Usando 1,1-diÓxido de (R)-3-isopropilisotiazolidina (300 mg) descrito en el ejemplo de preparación 8 y (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (451 mg) descrita en el ejemplo de preparación 110 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (41 mg).

EM(ESI)m/z: 534(M+H)⁺.

Ejemplo 22

- 20 Síntesis de (R)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(3-isopropil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

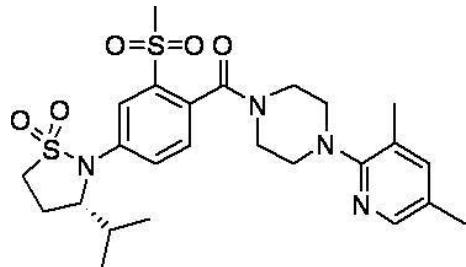


- Usando 1,1-diÓxido de (R)-3-isopropilisotiazolidina (300 mg) descrito en el ejemplo de preparación 8 y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (440 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (63 mg).

- 25 EM(ESI)m/z: 475(M+H)⁺.

Ejemplo 23

Síntesis de (S)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(3-isopropil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona

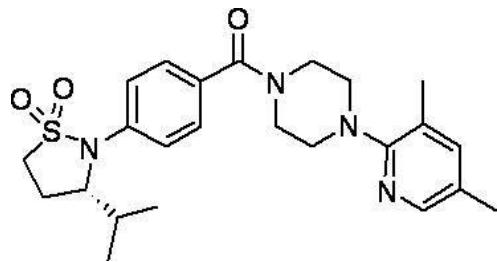


- 5 Usando 1,1-dióxido de (S)-3-isopropilisotiazolidina (240 mg) descrito en el ejemplo de preparación 6 y (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (452 mg) descrita en el ejemplo de preparación 112 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (142 mg).

EM(ESI)m/z: 535(M+H)⁺.

Ejemplo 24

Síntesis de (S)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(3-isopropil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

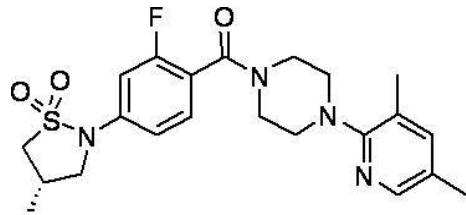


- 15 Usando 1,1-dióxido de (S)-3-isopropilisotiazolidina (300 mg) descrito en el ejemplo de preparación 6 y [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (421 mg) descrita en el ejemplo de preparación 113 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (68 mg).

EM(ESI)m/z: 457(M+H)⁺.

Ejemplo 25

Síntesis de (S)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

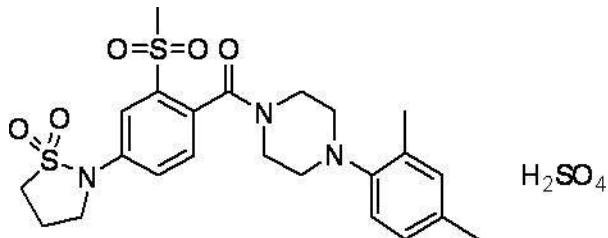


- 20 Usando 1,1-dióxido de (S)-4-metilisotiazolidina (150 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (219 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (44 mg).

25 EM(ESI)m/z: 447(M+H)⁺.

Ejemplo 26

Síntesis de sulfato de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona

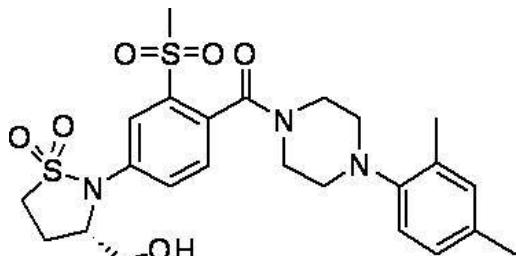


- 5 A una solución de 4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona (100 mg) descrita en el ejemplo 11 en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió ácido sulfúrico (2 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, y el precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (81 mg).

EM(ESI)m/z: 492(M+H)⁺.

Ejemplo 29

Síntesis de (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona

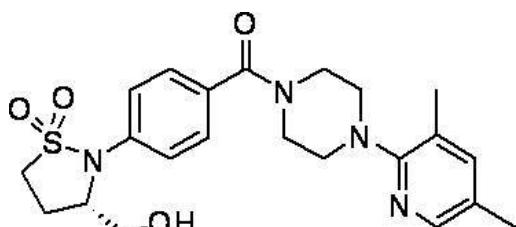


- 15 (S)-[4-(3-benzylxymethyl-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (930 mg) descrita en el ejemplo 27 se disolvió en etanol (50 ml), se añadieron paladio sobre carbono (200 mg) y ácido de clorhídrico 1N (2 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3,5 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. El material insoluble se separó por filtración de la mezcla de reacción, y el filtrado se concentró. Al residuo obtenido se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (705 mg).

EM(ESI)m/z: 522(M+H)⁺.

Ejemplo 31

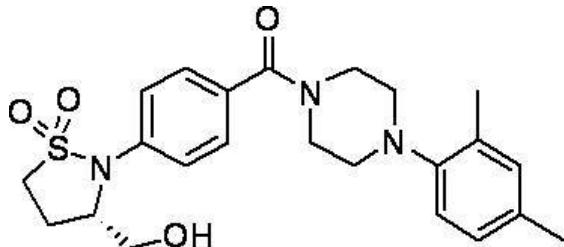
Síntesis de (S)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona



- 25 Usando hidrocloruro de (S)-[4-(3-benzylxymethyl-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (355 mg) descrito en el ejemplo 28 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 29, se obtuvo el compuesto del título (124 mg).

EM(ESI)m/z: 445(M+H)⁺.

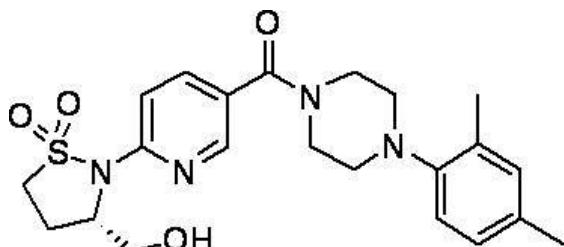
Ejemplo 32

Síntesis de (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

5 Usando 1,1-dióxido de (S)-3-benciloximetilisotiazolidina (536 mg) descrito en el ejemplo de preparación 1 y [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (933 mg) descrita en el ejemplo de preparación 108 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo (S)-[4-(3-benciloximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (1,05 g). Usando la (S)-[4-(3-benciloximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona obtenida (1,05 g) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 29, se obtuvo el compuesto del título (590 mg).

10 EM(ESI)m/z: 444(M+H)⁺.

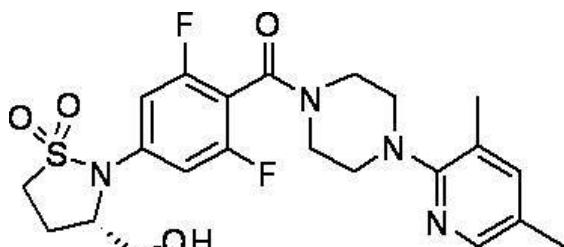
Ejemplo 34

Síntesis de (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][6-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-3-il]metanona

15 Usando (S)-[6-(3-benciloximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-3-il][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (668 mg) descrita en el ejemplo 30 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 29, se obtuvo el compuesto del título (501 mg).

EM(ESI)m/z: 445(M+H)⁺.

Ejemplo 35

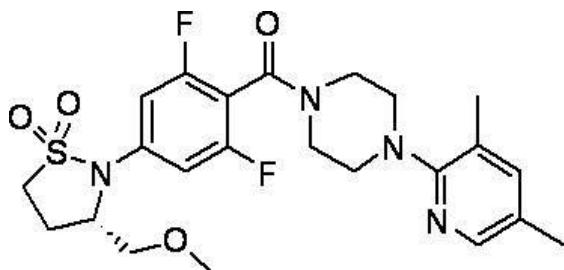
20 Síntesis de (S)-[2,6-difluoro-4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

Usando (S)-[4-(3-benciloximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2,6-difluorofenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (710 mg) descrita en el ejemplo 33 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 29, se obtuvo el compuesto del título (320 mg).

25 EM(ESI)m/z: 481(M+H)⁺.

Ejemplo 36

Síntesis de (S)-[2,6-difluoro-4-(3-metoximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

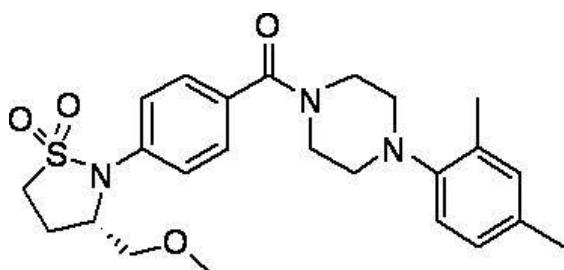


- 5 (S)-[2,6-difluoro-4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (270 mg) descrita en el ejemplo 35 se disolvió en tetrahidrofurano, se añadió hidruro de sodio (48 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, a la mezcla de reacción se añadió tosilato de metilo (203 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (5 mg).
- 10

EM(ESI)m/z: 495(M+H)⁺.

Ejemplo 37

Síntesis de (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(3-metoximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

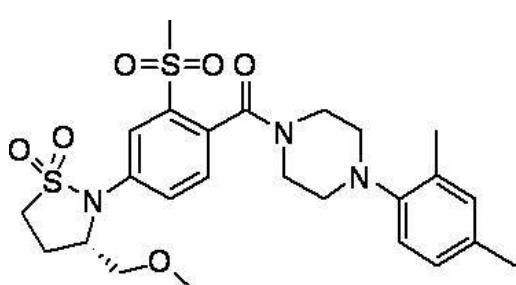


- 15 Usando (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona (480 mg) descrita en el ejemplo 32 y tosilato de metilo (0,16 ml) y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (177 mg).

EM(ESI)m/z: 458(M+H)⁺.

Ejemplo 38

Síntesis de (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][2-metanosulfonil-4-(3-metoximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

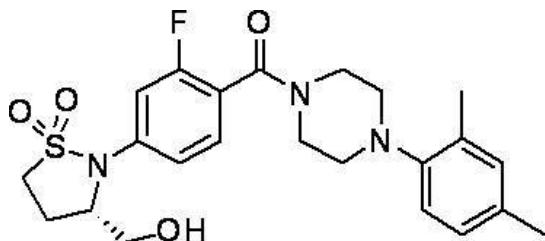


- 25 Usando (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona (880 mg) descrita en el ejemplo 29 y tosilato de metilo (0,25 ml) y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (71 mg).

EM(ESI)m/z: 536(M+H)⁺.

Ejemplo 39

Síntesis de il)fenil]metanona

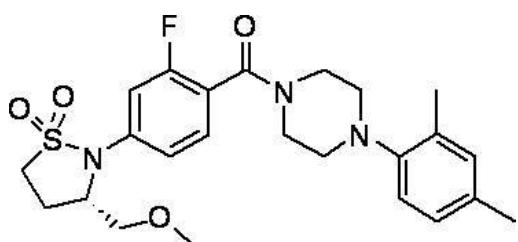
(S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-

- 5 Usando 1,1-diÓxido de (S)-3-benciloximetilisotiazolidina (536 mg) descrito en el ejemplo de preparación 1 y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (869 mg) descrita en el ejemplo de preparación 116 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 32, se obtuvo el compuesto del título (620 mg).

EM(ESI)m/z: 462(M+H)⁺.

Ejemplo 40

Síntesis de il)fenil]metanona

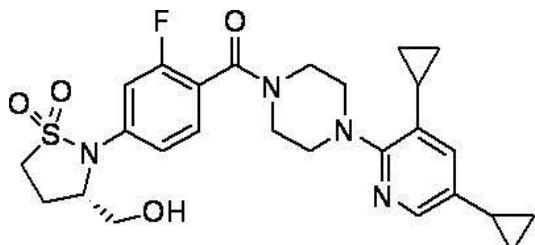
(S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(3-metoximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-

- 15 Usando (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona (550 mg) descrita en el ejemplo 39 y tosilato de metilo (0,18 ml) y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (48 mg).

EM(ESI)m/z: 476(M+H)⁺.

Ejemplo 41

Síntesis de il)fenil]metanona

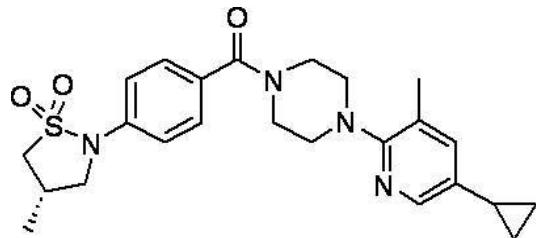
(S)-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-

- 25 Usando 1,1-diÓxido de (S)-3-benciloximetilisotiazolidina (393 mg) descrito en el ejemplo de preparación y [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](2-fluoro-4-yodofenil)metanona (800 mg) descrita en el ejemplo de preparación 164 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 32, se obtuvo el compuesto del título (365 mg).

EM(ESI)m/z: 515(M+H)⁺.

Ejemplo 42

Síntesis de il)fenil]metanona

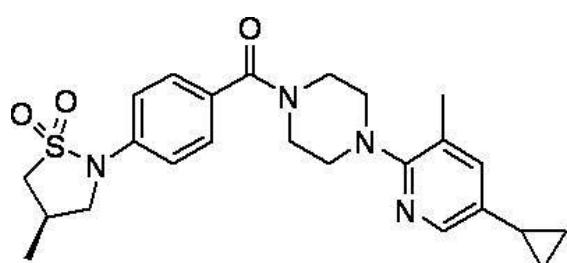
(S)-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-

- 5 Usando 1,1-diÓxido de (S)-4-metilisotiazolidina (240 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (650 mg) descrita en el ejemplo de preparación 117 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (264 mg).

EM(ESI)m/z: 455(M+H)⁺.

Ejemplo 43

10 Síntesis de il)fenil]metanona

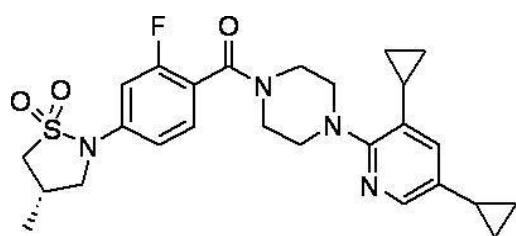
(R)-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-

- 15 Usando 1,1-diÓxido de (R)-4-metilisotiazolidina (91 mg) descrita en el ejemplo de preparación 7 y [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (200 mg) descrita en el ejemplo de preparación 117 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (70 mg).

EM(ESI)m/z: 455(M+H)⁺.

Ejemplo 44

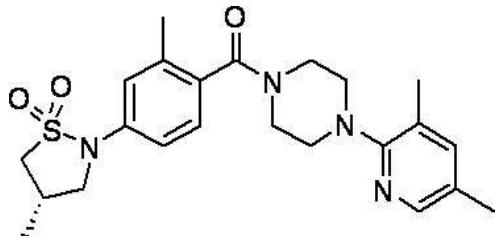
20 Síntesis de il)fenil]metanona

(S)-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-

- Usando 1,1-diÓxido de (S)-4-metilisotiazolidina (235 mg) descrita en el ejemplo de preparación 4 y [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](2-fluoro-4-yodofenil)metanona (570 mg) descrita en el ejemplo de preparación 164 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (190 mg).

25 EM(ESI)m/z: 499(M+H)⁺.

Ejemplo 45

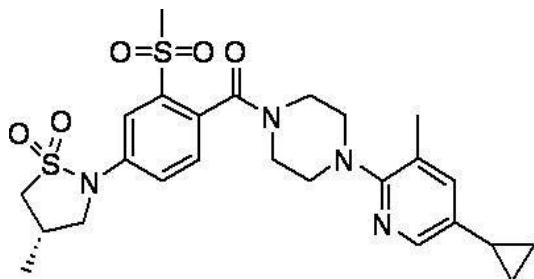
Síntesis de (S)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-metil-4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

- 5 Usando 1,1-diÓxido de (S)-4-metilisotiazolidina (110 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (210 mg) descrita en el ejemplo de preparación 118 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (42 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

Ejemplo 46

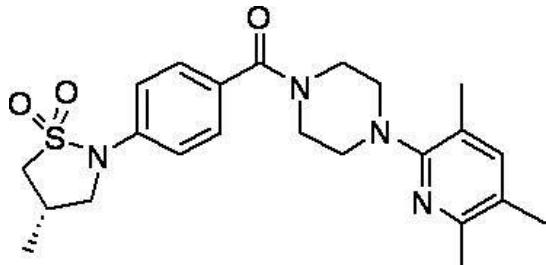
- 10 Síntesis de (S)-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-metanosulfonil-4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona



- 15 Usando 1,1-diÓxido de (S)-4-metilisotiazolidina (140 mg) descrito en el ejemplo preparación 4 y (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (330 mg) descrita en el ejemplo de preparación 126 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (148 mg).

EM(ESI)m/z: 533(M+H)⁺.

Ejemplo 47

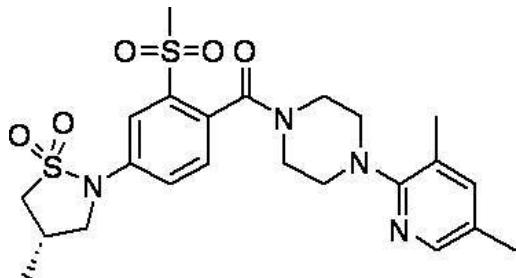
Síntesis de (S)-[4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

- 20 Usando 1,1-diÓxido de (S)-4-metilisotiazolidina (90 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y (4-yodofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (193 mg) descrita en el ejemplo de preparación 120 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (108 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

Ejemplo 48

Síntesis de (S)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-metanosulfonil-4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

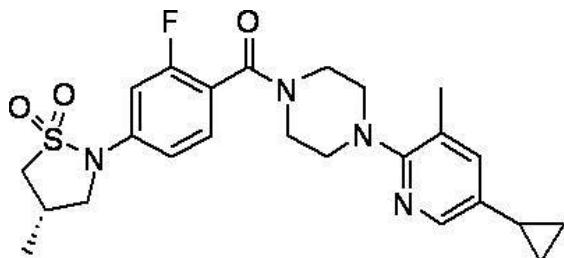


- 5 Usando 1,1-dióxido de (S)-4-metilisotiazolidina (100 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (220 mg) descrita en el ejemplo de preparación 112 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (49 mg).

EM(ESI)m/z: 507(M+H)⁺.

Ejemplo 49

Síntesis de (S)-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

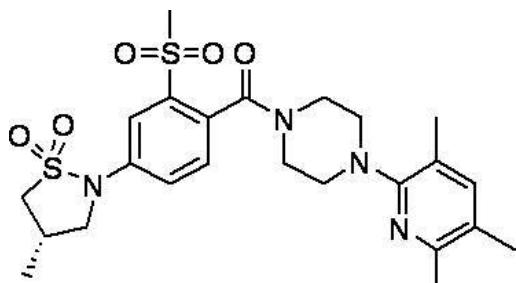


- 15 Usando 1,1-dióxido de (S)-4-metilisotiazolidina (110 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (227 mg) descrita en el ejemplo de preparación 121 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (104 mg).

EM(ESI)m/z: 473(M+H)⁺.

Ejemplo 50

- 20 Síntesis de (S)-[2-metanosulfonil-4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

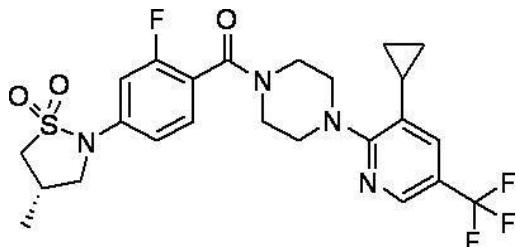


- 25 Usando 1,1-dióxido de (S)-4-metilisotiazolidina (110 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (253 mg) descrita en el ejemplo de preparación 122 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (151 mg).

EM(ESI)m/z: 521(M+H)⁺.

Ejemplo 51

Síntesis de (S)-[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

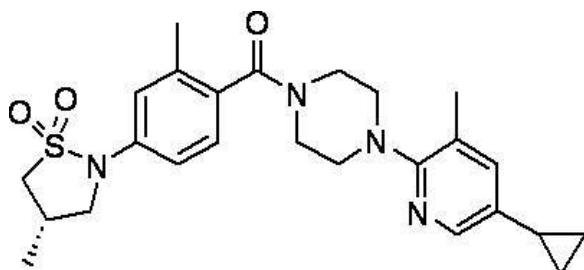


- 5 Usando 1,1-dióxido de (S)-4-metilisotiazolidina (110 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (256 mg) descrita en el ejemplo de preparación 123 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (164 mg).

EM(ESI)m/z: 527(M+H)⁺.

Ejemplo 52

Síntesis de (S)-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-metil-4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

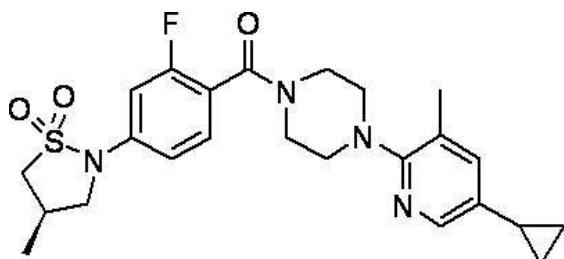


- 15 Usando 1,1-dióxido de (S)-4-metilisotiazolidina (110 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y (4-bromo-2-metilfenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (225 mg) descrita en el ejemplo de preparación 124 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (150 mg).

EM(ESI)m/z: 469(M+H)⁺.

Ejemplo 53

- 20 Síntesis de (R)-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

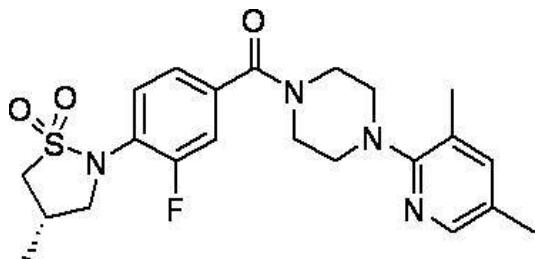


- 25 Usando 1,1-dióxido de (R)-4-metilisotiazolidina (180 mg) descrito en el ejemplo de preparación 7 y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (371 mg) descrita en el ejemplo de preparación 121 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (144 mg).

EM(ESI)m/z: 473(M+H)⁺.

Ejemplo 54

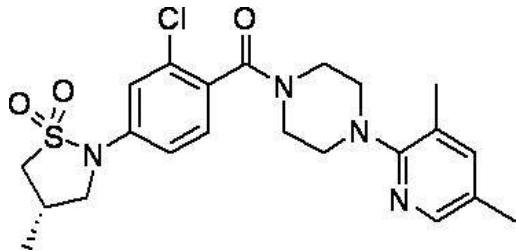
Síntesis de

(S)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][3-fluoro-4-(4-metil-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

- 5 Usando 1,1-dióxido de (S)-4-metilisotiazolidina (119 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y (4-bromo-3-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (230 mg) descrita en el ejemplo de preparación 125 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (38 mg).

EM(ESI)m/z: 447(M+H)⁺.

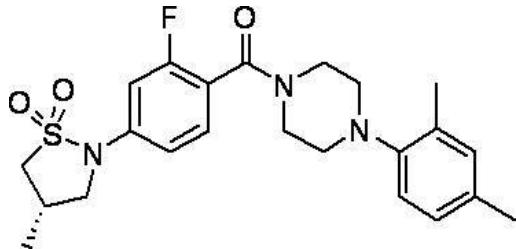
10 Ejemplo 55

Síntesis de (S)-[2-cloro-4-(4-metil-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

- 15 Usando 1,1-dióxido de (S)-4-metilisotiazolidina (101 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y (4-bromo-2-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (204 mg) descrita en el ejemplo de preparación 119 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (49 mg).

EM(ESI)m/z: 463(M+H)⁺.

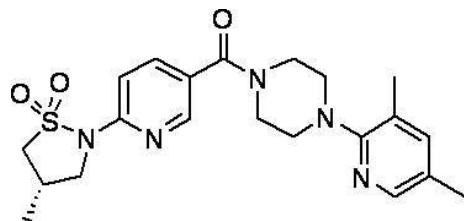
Ejemplo 56

Síntesis de (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(4-metil-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

- 20 Usando 1,1-dióxido de (S)-4-metilisotiazolidina (101 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (196 mg) descrita en el ejemplo de preparación 116 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (62 mg).

EM(ESI)m/z: 446(M+H)⁺.

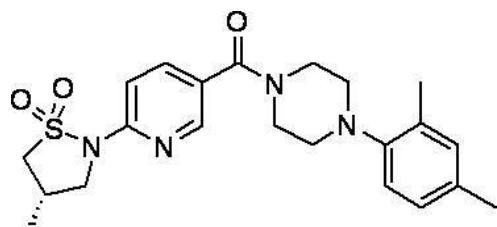
Ejemplo 57

Síntesis de (S)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(4-metil-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)piridin-3-il]metanona

5 Usando 1,1-dióxido de (S)-4-metilisotiazolidina (203 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (375 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (170 mg).

EM(ESI)m/z: 430(M+H)⁺.

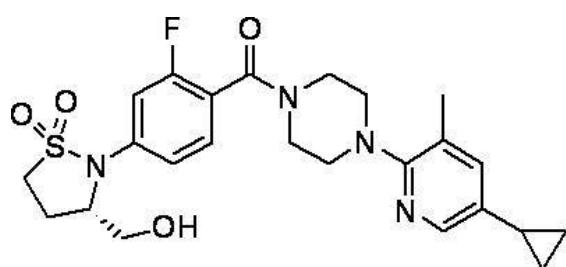
Ejemplo 58

Síntesis de (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][6-(4-metil-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)piridin-3-il]metanona

10 Usando 1,1-dióxido de (S)-4-metilisotiazolidina (203 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y (6-bromopiridin-3-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (374 mg) descrita en el ejemplo de preparación 115 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (180 mg).

EM(ESI)m/z: 429(M+H)⁺.

Ejemplo 59

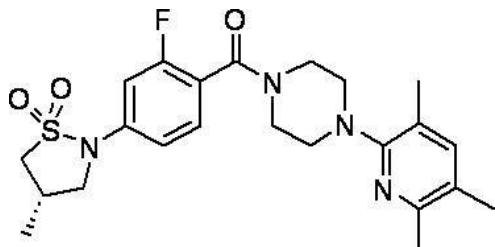
Síntesis de (S)-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

20 Usando 1,1-dióxido de (S)-3-benciloximetilisotiazolidina (241 mg) descrito en el ejemplo de preparación 1 y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (418 mg) descrita en el ejemplo de preparación 121 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 32, se obtuvo el compuesto del título (49 mg).

EM(ESI)m/z: 489(M+H)⁺.

Ejemplo 60

Síntesis de (S)-[2-fluoro-4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

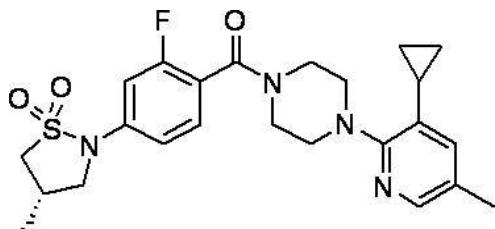


- 5 Usando 1,1-diÓxido de (S)-4-metilisotiazolidina (152 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (305 mg) descrita en el ejemplo de preparación 128 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (112 mg).

EM(ESI)m/z: 461(M+H)⁺.

Ejemplo 61

Síntesis de (S)-[4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

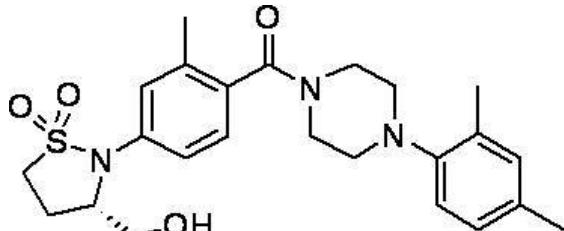


- 15 Usando 1,1-diÓxido de (S)-4-metilisotiazolidina (203 mg) descrito en el ejemplo de preparación 4 y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (418 mg) descrita en el ejemplo de preparación 129 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (108 mg).

EM(ESI)m/z: 473(M+H)⁺.

Ejemplo 62

- 20 Síntesis de (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilfenil]metanona

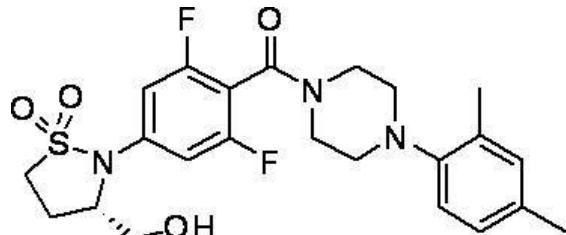


- 25 Usando 1,1-diÓxido de (S)-3-bencioximetilisotiazolidina (482 mg) descrito en el ejemplo de preparación 1 y (4-bromo-2-metilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (774 mg) descrita en el ejemplo de preparación 130 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 32, se obtuvo el compuesto del título (662 mg).

EM(ESI)m/z: 458(M+H)⁺.

Ejemplo 63

Síntesis de (S)-[2,6-difluoro-4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

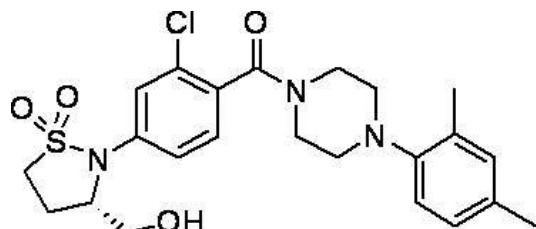


- 5 Usando 1,1-diÓxido de (S)-3-benciloximetilisotiazolidina (482 mg) descrita en el ejemplo de preparación 1 y (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (819 mg) descrita en el ejemplo de preparación 109 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 32, se obtuvo el compuesto del título (498 mg).

EM(ESI)m/z: 480(M+H)⁺.

Ejemplo 64

Síntesis de (S)-[2-cloro-4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

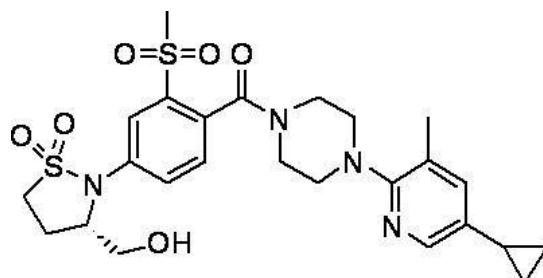


- 15 Usando 1,1-diÓxido de (S)-3-benciloximetilisotiazolidina (586 mg) descrito en el ejemplo de preparación 1 y (4-bromo-2-clorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (990 mg) descrita en el ejemplo de preparación 131 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 32, se obtuvo el compuesto del título (265 mg).

EM(ESI)m/z: 478(M+H)⁺.

Ejemplo 65

- 20 Síntesis de (S)-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona

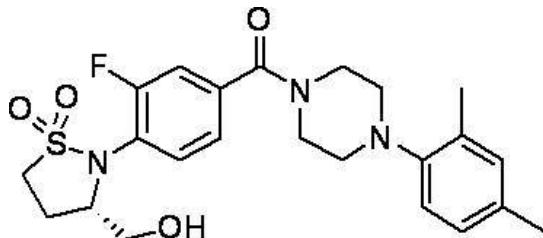


- 25 Usando 1,1-diÓxido de (S)-3-benciloximetilisotiazolidina (241 mg) descrito en el ejemplo de preparación 1 y (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (478 mg) descrita en el ejemplo de preparación 126 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 32, se obtuvo el compuesto del título (170 mg).

EM(ESI)m/z: 549(M+H)⁺.

Ejemplo 66

Síntesis de il)fenil]metanona

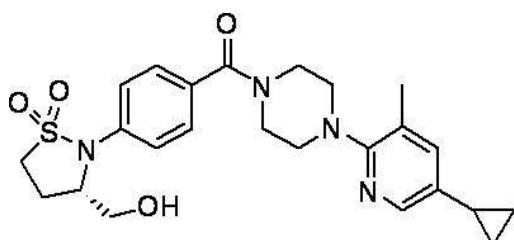
(S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][3-fluoro-4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-

- 5 Usando 1,1-díoxido de (S)-3-benciloximetilisotiazolidina (1,07 g) descrito en el ejemplo de preparación 1 y (4-bromo-3-fluorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (1,74 g) descrita en el ejemplo de preparación 132 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 32, se obtuvo el compuesto del título (274 mg).

EM(ESI)m/z: 462(M+H)⁺.

Ejemplo 67

Síntesis de il)fenil]metanona

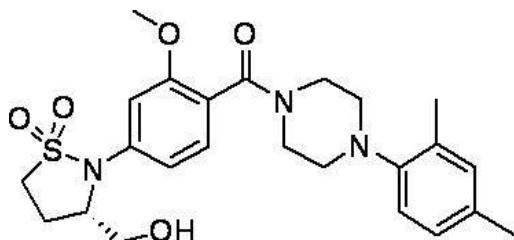
(S)-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-

- 15 Usando 1,1-díoxido de (S)-3-benciloximetilisotiazolidina (241 mg) descrito en el ejemplo de preparación 1 y [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(4-yodofenil)metanona (447 mg) descrita en el ejemplo de preparación 117 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 32, se obtuvo el compuesto del título (178 mg).

EM(ESI)m/z: 471(M+H)⁺.

Ejemplo 68

20 Síntesis de metoxifenil]metanona

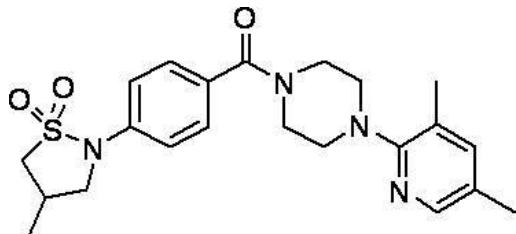
(S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-

- 25 (S)-4-(3-benciloximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metoxibenzoato de metilo (380 mg) descrito en el ejemplo de preparación 12 se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 4 horas. A la mezcla de reacción se agregó ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (178 mg), 1-hidroxibenzotriazol 1 hidratado (139 mg) e hidrocloruro de 1-etyl-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (225 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar (S)-[4-(3-benciloximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metoxifenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona. Usando la (S)-[4-(3-benciloximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metoxifenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona obtenida y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 29, se obtuvo el compuesto del título (209 mg).

EM(ESI)m/z: 474(M+H)⁺.

Ejemplo 69

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

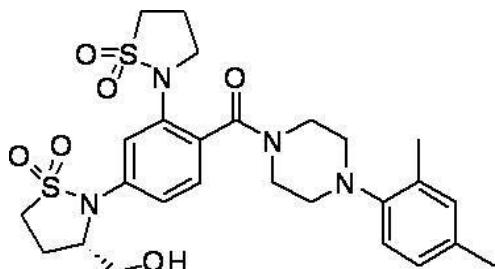


- 5 Usando 1,1-diÓxido de 4-metilisotiazolidina (270 mg) descrito en el ejemplo de preparación 9 y [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (421 mg) descrita en el ejemplo de preparación 113 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, el compuesto del título (134 mg) se obtuvo.

EM(ESI)m/z: 429(M+H)⁺.

Ejemplo 70

- 10 Síntesis de (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

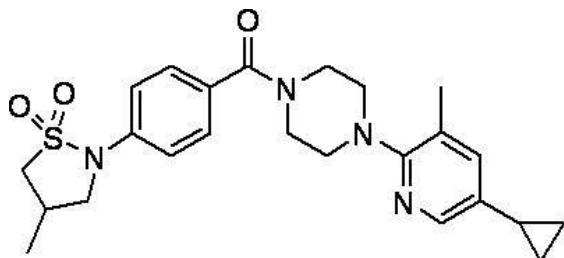


- 15 Usando (S)-4-(3-bencioximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoato de metilo (430 mg) descrito en el ejemplo de preparación 14 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 68, se obtuvo el compuesto del título (359 mg).

EM(ESI)m/z: 563(M+H)⁺.

Ejemplo 71

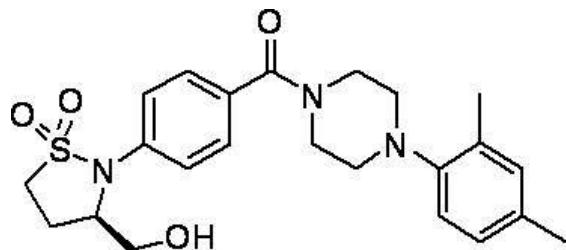
Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona



- 20 Ácido 4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico (200 mg) descrito en el ejemplo de preparación 15 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (170 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83 se disolvieron en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron 1-hidroxibenzotriazol 1 hidrato (139 mg) e hidrocloruro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (225 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (120 mg).

EM(ESI)m/z: 455(M+H)⁺.

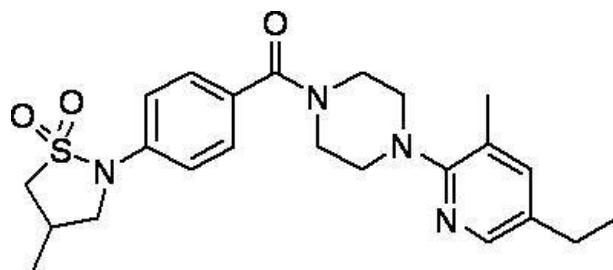
Ejemplo 72

Síntesis de (R)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

- 5 Usando 1,1-dióxido de (R)-3-bencioximetilisotiazolidina (370 mg) descrito en el ejemplo de preparación 10 y [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (643 mg) descrita en el ejemplo de preparación 108 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 32, se obtuvo el compuesto del título (522 mg).

EM(ESI)m/z: 444(M+H)⁺.

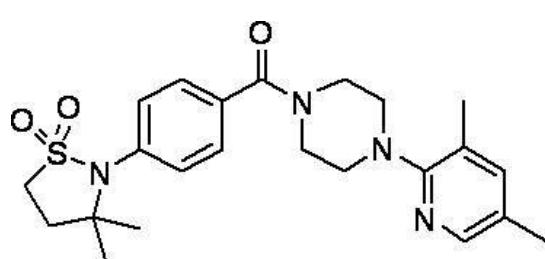
Ejemplo 73

Síntesis de [4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(4-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

- 10 Usando 1,1-dióxido de 4-metilisotiazolidina (202 mg) descrito en el ejemplo de preparación 9 y [4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (500 mg) descrita en el ejemplo de preparación 133 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (46 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

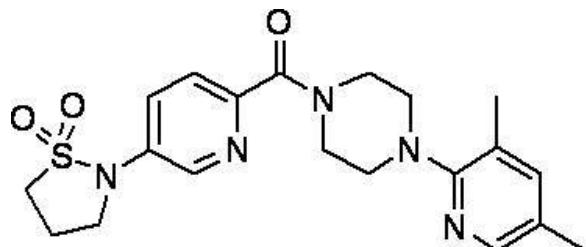
Ejemplo 74

Síntesis de [4-(3,3-dimetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

- 20 Usando 1,1-dióxido de 3,3-dimetilisotiazolidina (130 mg) descrito en el ejemplo de preparación 11 y [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (367 mg) descrita en el ejemplo de preparación 113 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (4,9 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

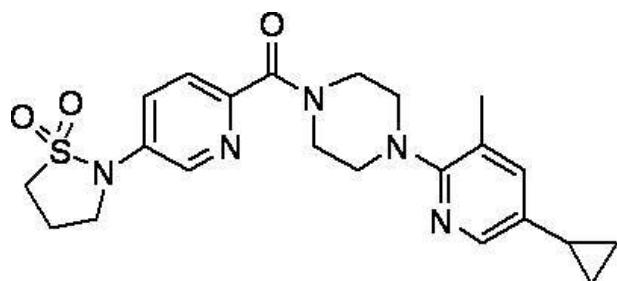
Ejemplo 75

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-2-il]metanona

5 Usando 1,1-dióxido de isotiazolidina (121 mg) y (5-bromopiridin-2-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (375 mg) descritos en el ejemplo de preparación 134 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (154 mg).

EM(ESI)m/z: 416(M+H)⁺.

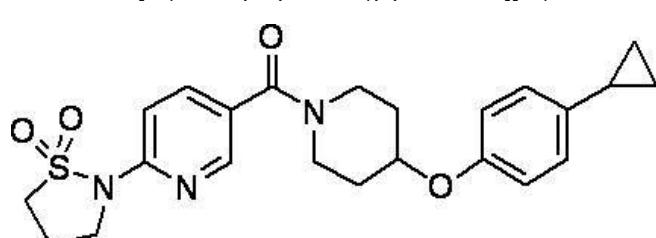
Ejemplo 76

Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-2-il]metanona

10 Usando 1,1-dióxido de isotiazolidina (94 mg) y (5-bromopiridin-2-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (310 mg) descritos en el ejemplo de preparación 135 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (139 mg).

EM(ESI)m/z: 442(M+H)⁺.

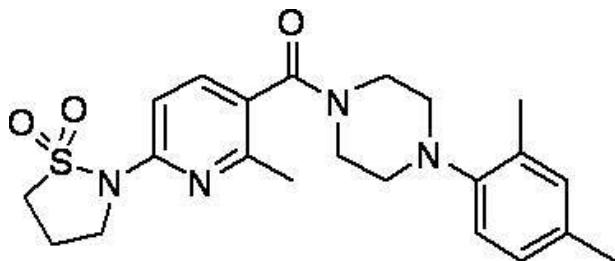
Ejemplo 77

Síntesis de [4-(4-ciclopropilfenoxi)piperidin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-3-il]metanona

20 Usando 1,1-dióxido de isotiazolidina (230 mg) y (6-bromopiridin-3-il)[4-(4-ciclopropilfenoxi)piperidin-1-il]metanona (635 mg) descritos en el ejemplo de preparación 192 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (423 mg).

EM(ESI)m/z: 442(M+H)⁺.

Ejemplo 78

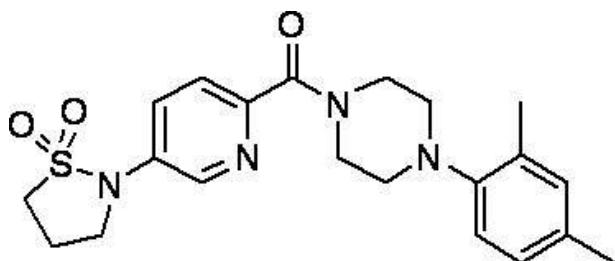
Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilpiridin-3-il]metanona

5 (6-Amino-2-metilpiridin-3-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (180 mg) descrita en el ejemplo de preparación 136 y trietilamina (0,19 ml) se disolvieron en diclorometano (5 ml), se añadió cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,14 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con diclorometano, el extracto se lavó con salmuera saturada y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (0,12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con salmuera saturada y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (57 mg).

10

EM(ESI)m/z: 429(M+H)⁺.

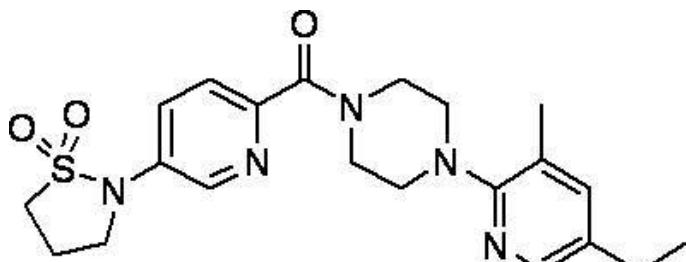
Ejemplo 79

15 Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-2-il]metanona

Usando 1,1-diÓxido de isotiazolidina (52 mg) y (5-bromopiridin-2-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (160 mg) descritos en el ejemplo de preparación 137 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (67 mg).

20 EM(ESI)m/z: 415(M+H)⁺.

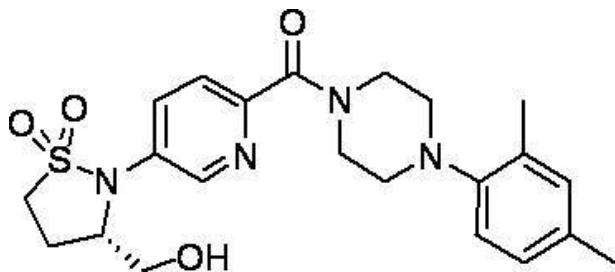
Ejemplo 80

Síntesis de [5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-2-il][4-(5-etyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

25 Usando 1,1-diÓxido de isotiazolidina (53 mg) y (5-bromopiridin-2-il)[4-(5-etyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (170 mg) descritos en el ejemplo de preparación 138 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (130 mg).

EM(ESI)m/z: 430(M+H)⁺.

Ejemplo 81

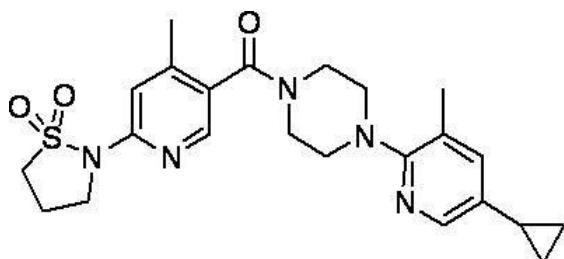
Síntesis de (S)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][5-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)piridin-2-il]metanona

5 Usando 1,1-dióxido de (S)-3-benciloximetilisotiazolidina (439 mg) descrito en el ejemplo de preparación 1 y (5-bromopiridin-2-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (680 mg) descrita en el ejemplo de preparación 137 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 32, se obtuvo el compuesto del título (338 mg).

EM(ESI)m/z: 445(M+H)⁺.

Ejemplo 82

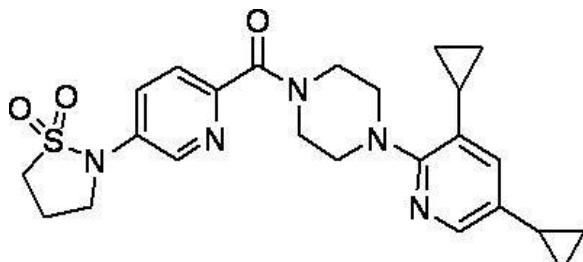
10 Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-4-metilpiridin-3-il]metanona



15 Usando (6-amino-4-metilpiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,0 g) descrita en el ejemplo de preparación 141 y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,69 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 78, se obtuvo el compuesto del título (636 mg).

EM(ESI)m/z: 456(M+H)⁺.

Ejemplo 83

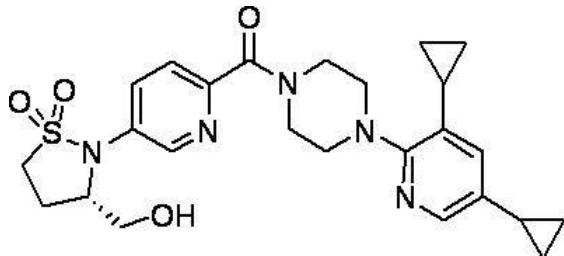
Síntesis de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il][5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)piridin-2-il]metanona

20 Usando 1,1-dióxido de isotiazolidina (105 mg) y (5-bromopiridin-2-il)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (338 mg) descritos en el ejemplo de preparación 142 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (145 mg).

EM(ESI)m/z: 468(M+H)⁺.

Ejemplo 84

Síntesis de (S)-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il][5-(3-hidroximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-2-il]metanona

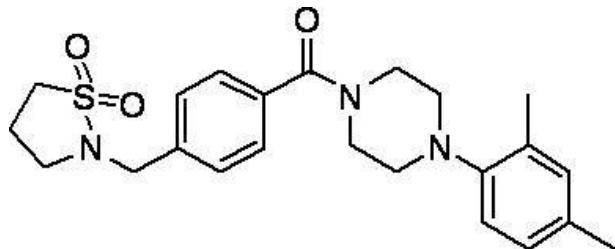


- 5 Usando 1,1-diÓxido de (S)-3-bencilogoximetilisotiazolidina (287 mg) descrito en el ejemplo de preparación 1 y (5-bromopiridin-2-il)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (460 mg) descrita en el ejemplo de preparación 142 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo (S)-5-[(3-bencilogoximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-2-il][4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (420 mg). A una mezcla de (S)-5-[(3-bencilogoximetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-2-il][4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (420 mg), paladio sobre carbono (50 mg) y formiato de amonio (500 mg) se añadieron metanol (30 ml) y agua (3 ml), y la mezcla se agitó en 40 °C durante 14 horas. El material insoluble se separó por filtración de la mezcla de reacción, y el filtrado se concentró. Al residuo obtenido se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (46 mg).

EM(ESI)m/z: 498(M+H)⁺.

Ejemplo 87

Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)metil]fenil]metanona

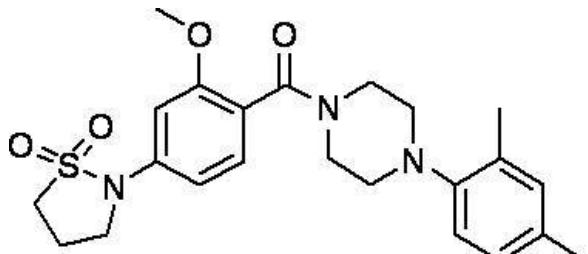


- 20 Ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico (268 mg) descrito en el ejemplo de preparación 18, 1-(2, 4-dimetilfenil)piperazina (199 mg), 1-hidroxibenzotriazol 1 hidrato (142 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadió hidrocloruro de 1-etyl-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiímid (202 mg) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla fue extraída con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (256 mg).

EM(ESI)m/z: 428(M+H)⁺.

Ejemplo 89

Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metoxifenil]metanona

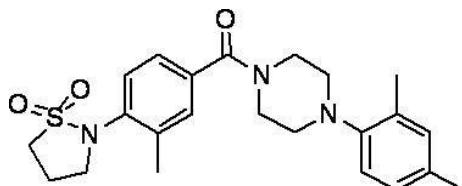


- 30 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metoxibenzoico (285 mg) descrito en el ejemplo de preparación 19 y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (199 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (377 mg).

EM(ESI)m/z: 444(M+H)⁺.

Ejemplo 91

Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-3-metilfenil]metanona



- 5 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-3-metilbenzoico (268 mg) descrito en el ejemplo de preparación 20 y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (199 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (242 mg).

EM(ESI)m/z: 428(M+H)⁺.

Ejemplo 93

10 Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-3-metoxifenil]metanona

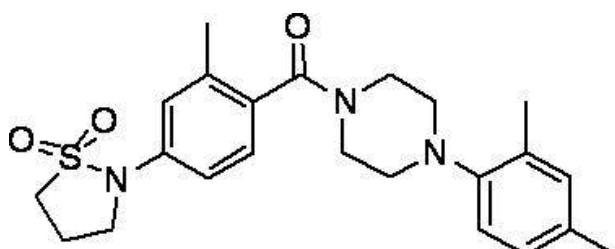


- 15 Ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-3-metoxibenzoico (285 mg) descrito en el ejemplo de preparación 21 y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (199 mg) se disolvieron en una solución de cloroformo (2,1 ml) y metanol (2,1 ml), se añadió hidrato cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (349 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (411 mg).

EM(ESI)m/z: 444(M+H)⁺.

Ejemplo 95

20 Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metilfenil]metanona

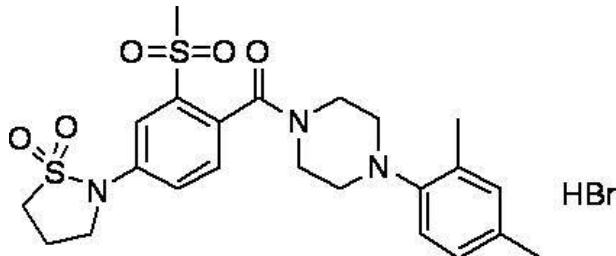


Usando (4-amino-2-metilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (833 mg) descrita en el ejemplo de preparación 148 y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,42 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 78, se obtuvo el compuesto del título (624 mg).

- 25 EM(ESI)m/z: 428(M+H)⁺.

Ejemplo 96

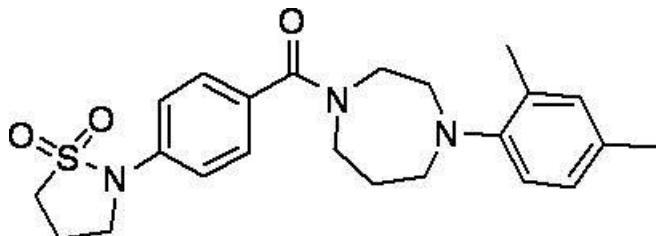
Síntesis de bromhidrato de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona



- 5 [4-(2,4-Dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona (500 mg) descrita en el ejemplo 11 se disolvió en acetona (75 ml), se añadió solución de bromuro de hidrógeno/ácido acético (que contenía aproximadamente 30%, 0,3 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, y el precipitado se recolectó por filtración para dar el compuesto del título (283 mg).

Ejemplo 97

- 10 Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)-[1,4]diazepan-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

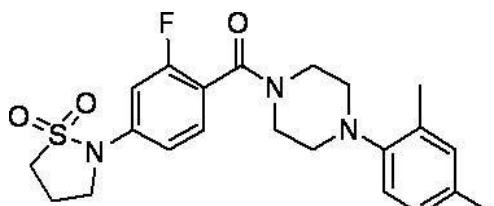


- 15 Una mezcla de ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)benzoico (253 mg) descrita en el ejemplo de preparación 16, hidrocloruro de 1-(2,4-dimetilfenil)-[1,4]diazepano (253 mg) descrito en el ejemplo de preparación 93 y N-metilmorfolina (0,12 ml) se disolvió en una solución de metanol (2 ml), 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,5 ml), se agregó hidrato cloruro de 4-(4,6-dimetoxi)[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (349 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (223 mg).

EM(ESI)m/z: 428(M+H)⁺.

Ejemplo 98

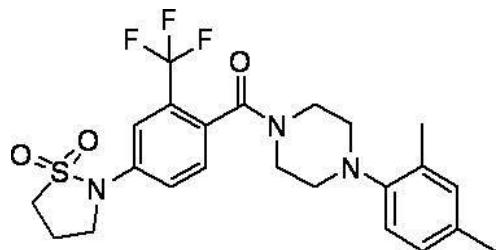
- Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-fluorofenil]metanona



- 25 Utilizando ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-fluorobenzoico (272 mg) descrito en el ejemplo de preparación 23 y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (199 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (371 mg).

EM(ESI)m/z: 432(M+H)⁺.

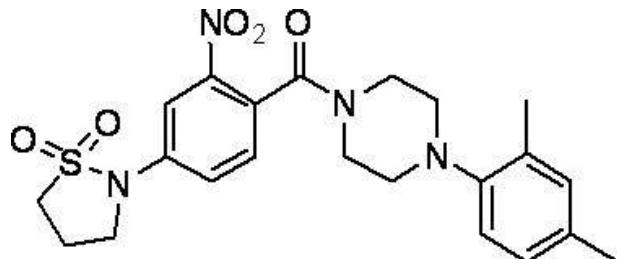
Ejemplo 99

Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-trifluorometilfenil]metanona

5 Usando (4-amino-2-trifluorometilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (850 mg) descrita en el ejemplo de preparación 149 y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,37 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 78, se obtuvo el compuesto del título (544 mg).

EM(ESI)m/z: 482(M+H)⁺.

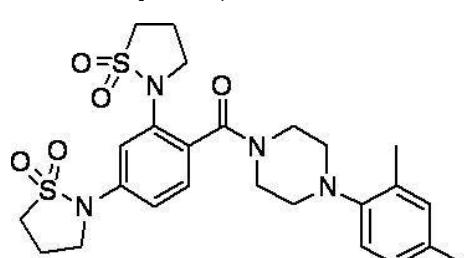
Ejemplo 100

Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-nitrofenil]metanona

10 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-nitrobenzoico (967 mg) descrito en el ejemplo de preparación 24 y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (639 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (250 mg).

EM(ESI)m/z: 459(M+H)⁺.

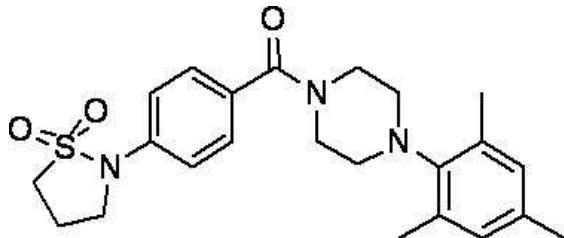
Ejemplo 101

Síntesis de [2,4-bis(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

20 Usando (2,4-diaminofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (847 mg) descrita en el ejemplo de preparación 150 y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,85 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 78, se obtuvo el compuesto del título (843 mg).

EM(ESI)m/z: 533(M+H)⁺.

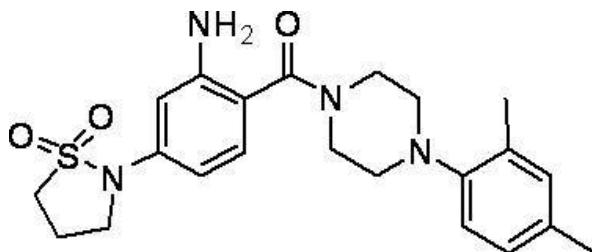
Ejemplo 102

Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(2,4,6-trimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

5 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico (253 mg) descrito en el ejemplo de preparación 16 y 1-(2,4,6-trimetilfenil)piperazina (215 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (103 mg).

EM(ESI)m/z: 428(M+H)⁺.

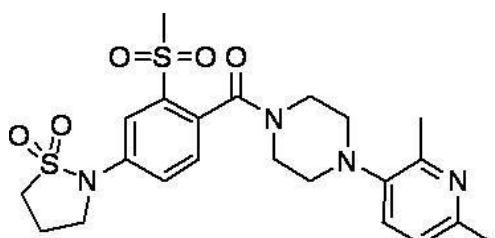
Ejemplo 103

Síntesis de [2-amino-4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

10 Cloruro de amonio (504 mg) y hierro (364 mg) se añadieron a una solución de etanol (9 ml) y agua (2,3 ml), se añadió [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-nitrofenil]metanona (770 mg) descrita en el ejemplo 100 mientras se agitaba a 60 °C – 70 °C. Tras la finalización de la reacción, se recogió el material insoluble por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo obtenido se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (380 mg).

EM(ESI)m/z: 429(M+H)⁺.

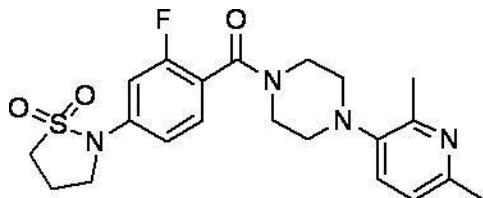
Ejemplo 105

Síntesis de [4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona

20 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilbenzoico (189 mg) descrito en el ejemplo de preparación 22 y 1-(2,6-dimetilpiridin-3-il)piperazina (113 mg) descrita en el ejemplo de preparación 94 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (102 mg).

EM(ESI)m/z: 493(M+H)⁺.

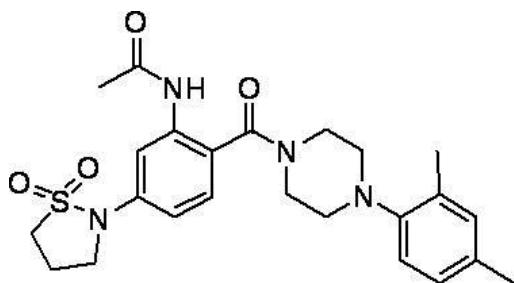
Ejemplo 106

Síntesis de [4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-fluorofenil]metanona

- 5 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-fluorobenzoico (291 mg) descrito en el ejemplo de preparación 23 y 1-(2,6-dimetilpiridin-3-il) piperazina (215 mg) descrita en el ejemplo de preparación 94 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (175 mg).

EM(ESI)m/z: 433(M+H)⁺.

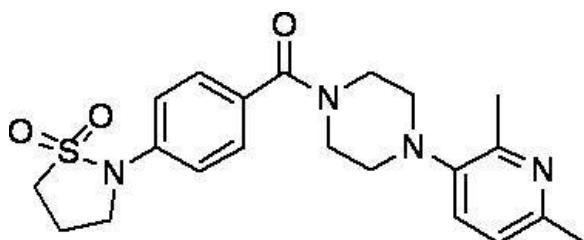
Ejemplo 107

Síntesis de N-{2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil}acetamida

- 10 [2-Amino-4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (100 mg) descrita en el ejemplo 103 se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadieron trietilamina (0,07 ml) y cloruro de acetilo (0,03 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (24 mg).

EM(ESI)m/z: 471(M+H)⁺.

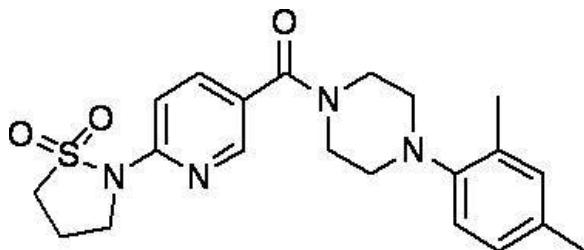
Ejemplo 108

Síntesis de [4-(2,6-dimetilpiridin-3-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

- 20 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico (270 mg) descrito en el ejemplo de preparación 16 y 1-(2,6-dimetilpiridin-3-il) piperazina (215 mg) descrita en el ejemplo de preparación 94 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (159 mg).

EM(ESI)m/z: 415(M+H)⁺.

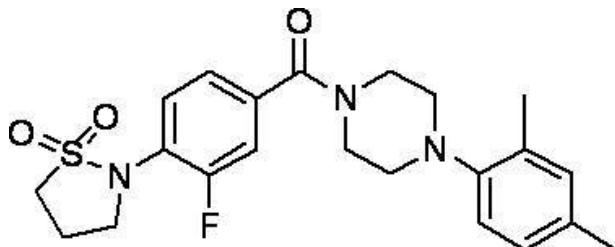
Ejemplo 109

Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-3-il]metanona

- 5 6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)nicotinato de etilo (363 mg) descrito en el ejemplo de preparación 25 se disolvió en etanol (6 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (1,8 ml) y se agitó la mezcla a 50 °C durante 3 horas. Ácido clorhídrico 1N (1,8 ml), 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (255 mg) e hidrato cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (372 mg) se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió salmuera saturada, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (271 mg).

10 EM(ESI)m/z: 415(M+H)⁺.

Ejemplo 110

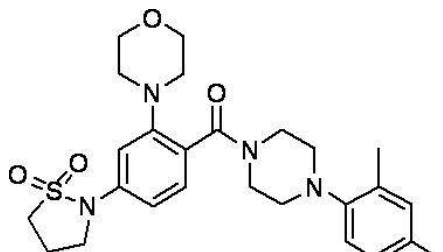
Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-3-fluorofenil]metanona

- 15 Utilizando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-3-fluorobenzoico (272 mg) descrito en el ejemplo de preparación 26 y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (199 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (258 mg).

EM(ESI)m/z: 432(M+H)⁺.

Ejemplo 111

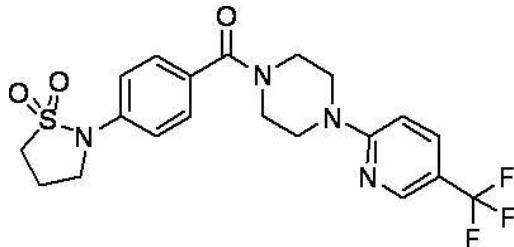
- 20 Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-(morfolin-4-il)fenil]metanona



Usando [4-amino-2-(morfolin-4-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (188 mg) descrita en el ejemplo de preparación 151 y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,08 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo de preparación 78, se obtuvo el compuesto del título (82 mg).

- 25 EM(ESI)m/z: 499(M+H)⁺.

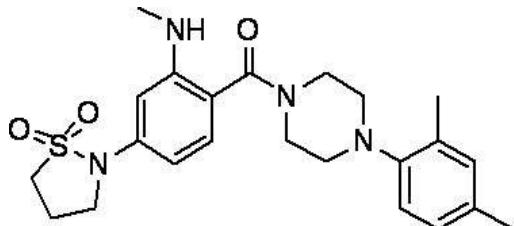
Ejemplo 112

Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

5 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)benzoico (253 mg) descrito en el ejemplo de preparación 16 y dihidrocloruro de 1-(5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (319 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 94, se obtuvo el compuesto del título (408 mg).

EM(ESI)m/z: 455(M+H)⁺.

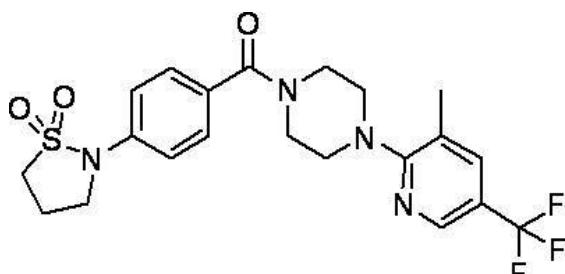
Ejemplo 114

Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-(metilamino)fenil]metanona

10 [2-Amino-4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (210 mg) descrita en el ejemplo 103 se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,3 mg) y dicarbonato de terc-butilo (110 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, el disolvente se evaporó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar éster terc-butílico del ácido {2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil}carbámico (283 mg). El éster terc-butílico del ácido {2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil}carbámico (282,6 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (8 ml), se agregó hidruro de sodio (26 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 10 minutos. Se añadió yoduro de metilo (0,04 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml), se agregó cloruro de hidrógeno 4N/1,4-dioxano (2,6 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 2 horas. A la reacción mezcla se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por HPLC (ODS, 0,05% solución acuosa TFA-acetonitrilo) para dar el compuesto del título (17 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

Ejemplo 115

Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

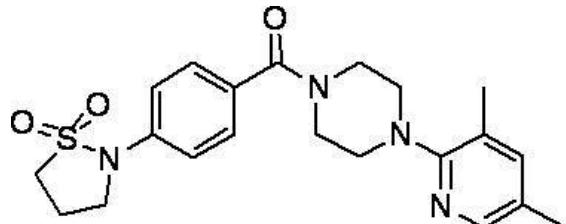
30 Bajo una corriente de nitrógeno, a una mezcla de [4-(3-cloro-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 194, acetato de paladio(II) (6,8 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (25,2 mg), fluoruro de potasio (141,2 mg) y ácido metilborónico (73,6 mg) se agregó tetrahidrofurano (1,5 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. Se agregó

agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (50 mg).

EM(ESI)m/z: 469(M+H)⁺.

5 Ejemplo 120

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

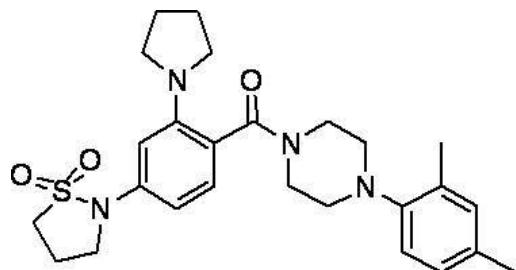


10 Usando [4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona (446 mg) descrita en el ejemplo de preparación 195 y ácido metilborónico (249 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 115, se obtuvo el compuesto del título (267 mg).

EM(ESI)m/z: 415(M+H)⁺.

Ejemplo 121

Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metanona

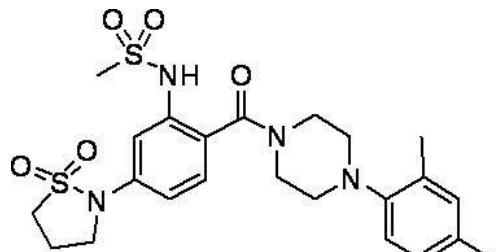


15 Usando [4-amino-2-(pirrolidin-1-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (268 mg) descrita en el ejemplo de preparación 152 y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,11 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 78, se obtuvo el compuesto del título (31 mg).

EM(ESI)m/z: 483(M+H)⁺.

Ejemplo 122

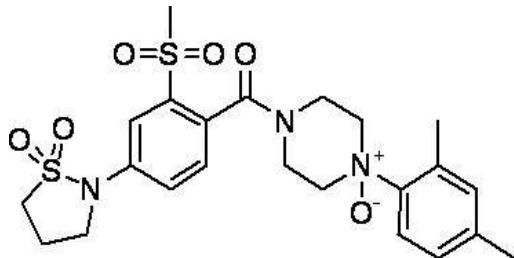
20 Síntesis de N-{2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil}metanosulfonamida



Usando N-{5-amino-2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]fenil}metanosulfonamida (588 mg) descrita en el ejemplo de preparación 153 y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,23 ml) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 78, se obtuvo el compuesto del título (94 mg).

25 EM(ESI)m/z: 507(M+H)⁺.

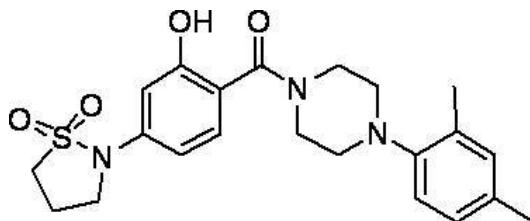
Ejemplo 123

Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)-4-oxipiperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona

5 [4-(2,4-Dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona descrita en el ejemplo 11 se disolvió en diclorometano (5,4 ml), se agregó ácido m-cloroperbenzoico (313 mg) bajo enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con cloroformo, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (586 mg).

EM(ESI)m/z: 508(M+H)⁺.

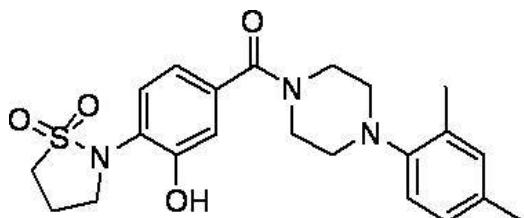
10 Ejemplo 124

Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-hidroxifenil]metanona

15 [4-(2,4-Dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metoxifenil]metanona (0,35 g) descrita en el ejemplo 89 se disolvió en diclorometano (20 ml), 1 mol/l de solución de diclorometano tribromuro de boro (4 ml) se agregó mientras se agitaba a -78°C bajo enfriamiento y la mezcla se agitó mientras se aumentaba la temperatura a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se vertió agua helada, y la mezcla se neutralizó con carbonato ácido de sodio y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (168 mg).

20 EM(ESI)m/z: 430(M+H)⁺.

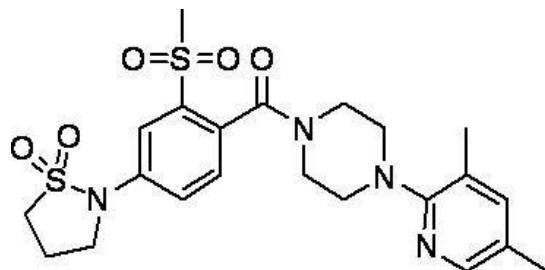
Ejemplo 125

Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-3-hidroxifenil]metanona

25 Usando [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-3-metoxifenil]metanona (388 mg) descrita en el ejemplo 93 y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 124, se obtuvo el compuesto del título (169 mg).

EM(ESI)m/z: 430(M+H)⁺.

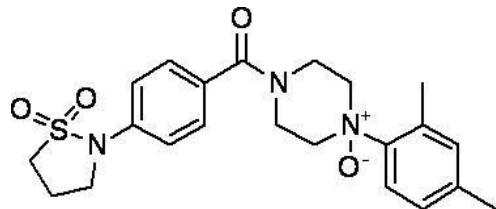
Ejemplo 127

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona

- 5 Usando [4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona (216 mg) descrita en el ejemplo de preparación 196 y ácido metilborónico (103 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 115, se obtuvo el compuesto del título (67 mg).

EM(ESI)m/z: 493(M+H)⁺.

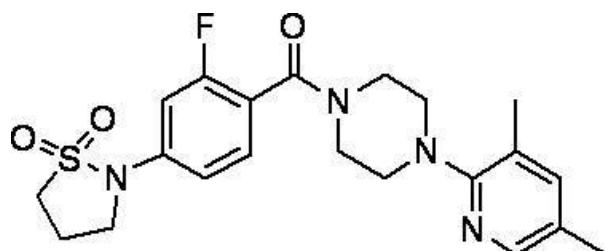
Ejemplo 128

Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)-4-oxipiperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

- 10 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico (253 mg) descrito en el ejemplo de preparación 16 y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (199 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona (384 mg). Usando la [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona obtenida (303 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 123, se obtuvo el compuesto del título (264 mg).

EM(ESI)m/z: 430(M+H)⁺.

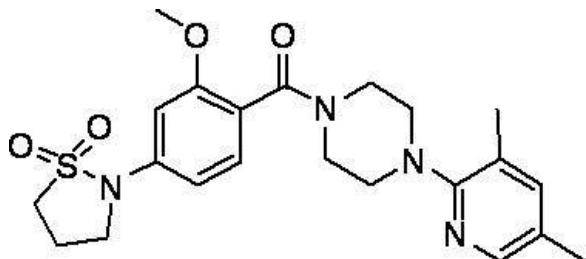
Ejemplo 130

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-fluorofenil]metanona

- 20 Usando [4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-fluorofenil]metanona (508 mg) descrita en el ejemplo de preparación 197 y ácido metilborónico (272 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 115, se obtuvo el compuesto del título (295,5 mg).

EM(ESI)m/z: 433(M+H)⁺.

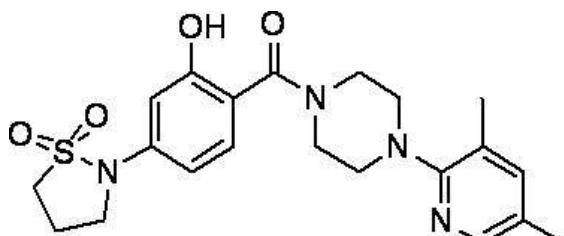
Ejemplo 132

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metoxifenil]metanona

5 Usando [4-(3,5-dicloropiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metoxifenil]metanona (507 mg) descrita en el ejemplo de preparación 198 y ácido metilborónico (272 mg) y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 115, se obtuvo el compuesto del título (347 mg).

EM(ESI)m/z: 445(M+H)⁺.

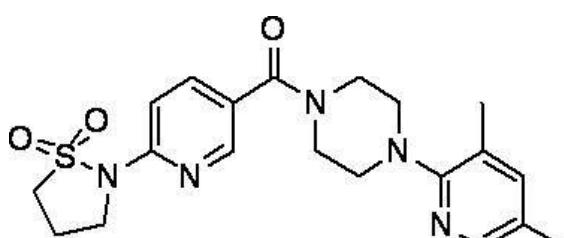
Ejemplo 133

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-hidroxifenil]metanona

10 Usando [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metoxifenil]metanona (347 mg) descrita en ejemplo 132 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 124, se obtuvo el compuesto del título (83 mg).

EM(ESI)m/z: 431(M+H)⁺.

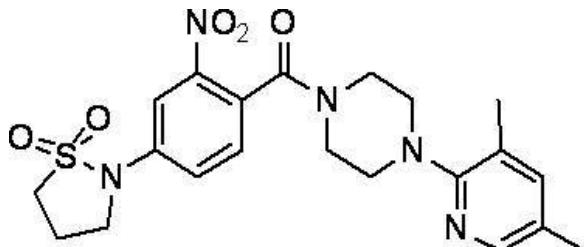
Ejemplo 134

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-3-il]metanona

20 Usando 6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)nicotinato de etilo (363 mg) descrito en el ejemplo de preparación 25 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (256 mg) descrita en ejemplo de preparación 79 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (257 mg).

EM(ESI)m/z: 416(M+H)⁺.

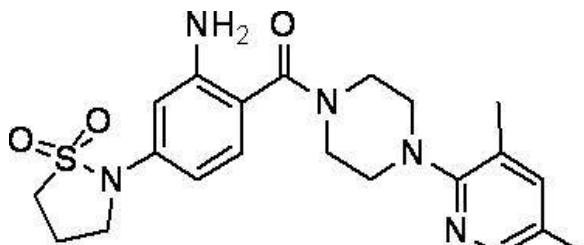
Ejemplo 135

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-nitrofenil]metanona

- 5 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-nitrobenzoico (1,05 g) descrito en el ejemplo de preparación 24 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (0,70 g) descrita en el ejemplo de preparación 79 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (1,06 g).

EM(ESI)m/z: 460(M+H)⁺.

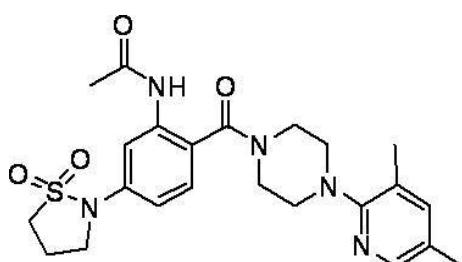
Ejemplo 136

Síntesis de [2-amino-4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

- 10 Usando [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-nitrofenil]metanona (948 mg) descrita en ejemplo 135 y mediante la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 103, se obtuvo el compuesto del título (734 mg).

EM(ESI)m/z: 430(M+H)⁺.

Ejemplo 137

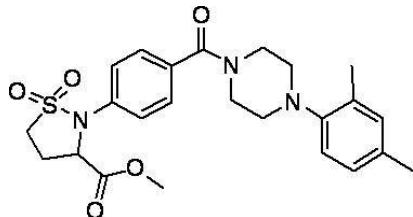
Síntesis de N-[2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]acetamida

- 20 Usando [2-amino-4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (300 mg) descrita en el ejemplo 136 y cloruro de acetilo (0,07 ml) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 107, se obtuvo el compuesto del título (279 mg).

EM(ESI)m/z: 472(M+H)⁺.

Ejemplo 138

Síntesis de éster metílico del ácido 2-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]fenil}-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidina-3-carboxílico

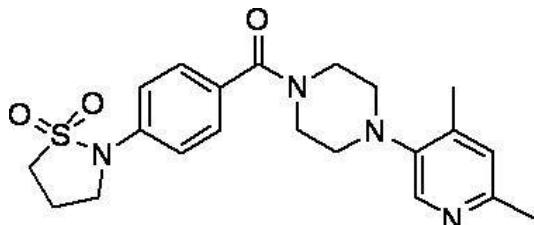


- 5 Usando [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (781 mg) descrita en el ejemplo de preparación 108 y éster metílico del ácido 1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidina-3-carboxílico (580 mg) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (41 mg).

EM(ESI)m/z: 472(M+H)⁺.

Ejemplo 139

- 10 Síntesis de [4-(4,6-dimetilpiridin-3-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

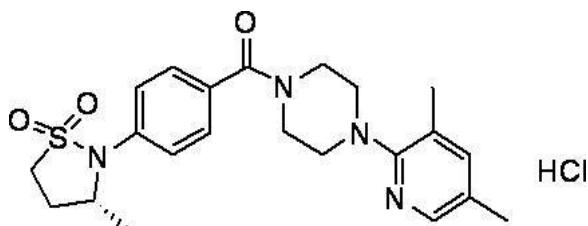


Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico (165 mg) descrito en el ejemplo de preparación 16 y 1-(4,6-dimetilpiridin-3-il)piperazina (131 mg) descrita en el ejemplo de preparación 95 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (105 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 415(M+H)⁺.

Ejemplo 141

Síntesis de hidrocloruro de (R)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

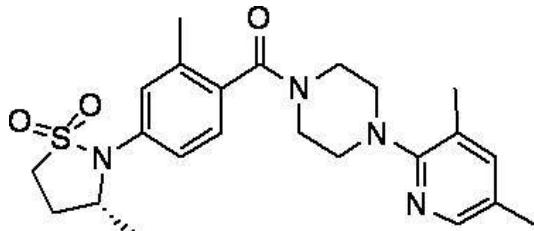


- 20 A una mezcla de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (848 mg) descrita en el ejemplo de preparación 113, 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (272 mg) descrita en el ejemplo de preparación 2, carbonato de potasio (555 mg) y yoduro de cobre (I) (192 mg) se agregaron tolueno (4 ml) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,20 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo refluxo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, la mezcla se extrajo con cloroformo, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (cloroformo: metanol) para dar (R)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona. La (R)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona obtenida (453 mg) se disolvió en acetato de etilo, se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (0,26 ml), y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (372 mg).

EM(ESI)m/z: 429(M+H)⁺.

- 30

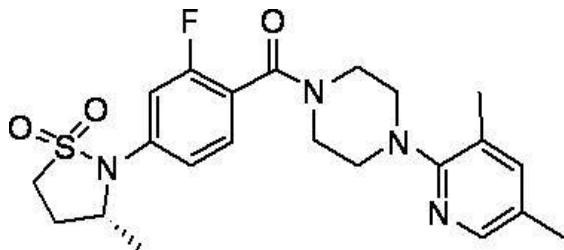
Ejemplo 143

Síntesis de (R)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-metil-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

- 5 Usando [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodo-2-metilfenil)metanona (562 mg) descrita en el ejemplo de preparación 154 y 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (175 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (296 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

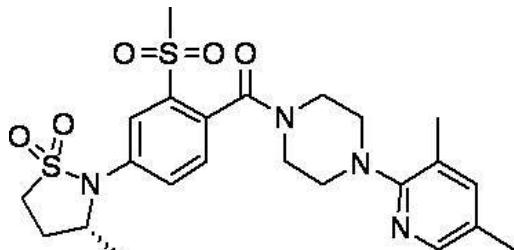
Ejemplo 144

Síntesis de (R)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

Usando [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](2-fluoro-4-yodofenil)metanona (439 mg) descrita en el ejemplo de preparación 155 y 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (135 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (242 mg).

15 EM(ESI)m/z: 447(M+H)⁺.

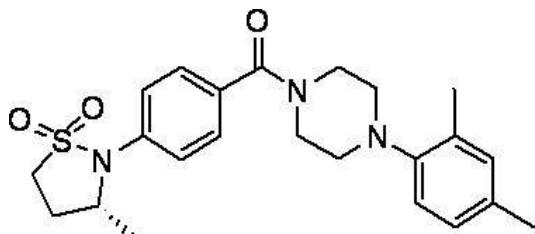
Ejemplo 145

Síntesis de (R)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-metanosulfonil-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

- 20 Usando [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodo-2-metanosulfonilfenil)metanona (580 mg) descrita en el ejemplo de preparación 156 y 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (157 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (337 mg).

EM(ESI)m/z: 507(M+H)⁺.

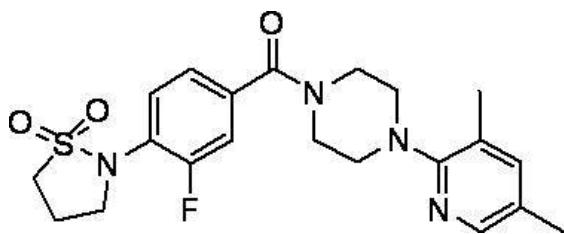
Ejemplo 146

Síntesis de (R)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

5 Usando [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (294 mg) descrita en el ejemplo de preparación 108 y 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (94 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (123 mg).

EM(ESI)m/z: 428(M+H)⁺.

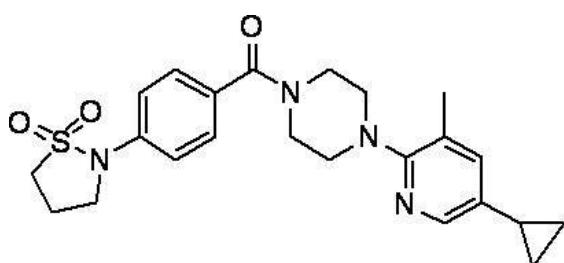
Ejemplo 147

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-3-fluorofenil]metanona

10 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-3-fluorobenzoico (223 mg) descrito en el ejemplo de preparación 26 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (164 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (229 mg).

EM(ESI)m/z: 433(M+H)⁺.

Ejemplo 148

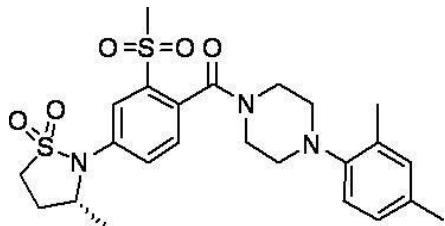
Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

20 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico (241 mg) descrito en el ejemplo de preparación 16 e hidrocloruro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (254 mg) descrita en el ejemplo de preparación 82 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 86, se obtuvo el compuesto del título (231 mg).

EM(ESI)m/z: 441(M+H)⁺.

Ejemplo 149

Síntesis de (R)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][2-metanosulfonil-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

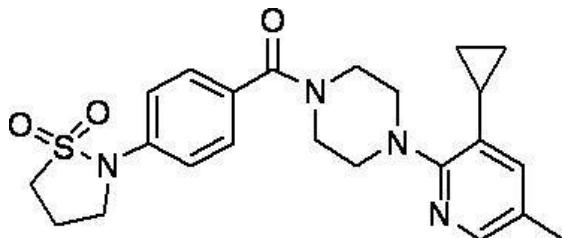


- 5 Usando [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-yodo-2-metanosulfonilfenil)metanona (886 mg) descrita en el ejemplo de preparación 157 y 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (240 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (514 mg).

EM(ESI)m/z: 506(M+H)⁺.

Ejemplo 150

10 Síntesis de [4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

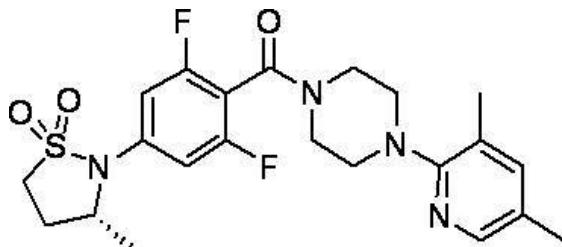


Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico (241 mg) descrito en el ejemplo de preparación 16 e hidrocloruro de 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina (254 mg) descrito en el ejemplo de preparación 85 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 86, se obtuvo el compuesto del título (42 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 441(M+H)⁺.

Ejemplo 151

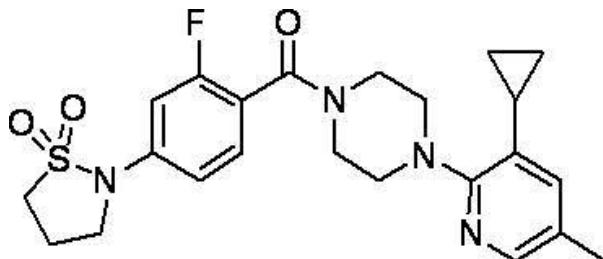
Síntesis de (R)-[2,6-difluoro-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



- 20 Usando (2,6-difluoro-4-yodofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (743 mg) descrita en el ejemplo de preparación 158 y 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (220 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (421 mg).

EM(ESI)m/z: 465(M+H)⁺.

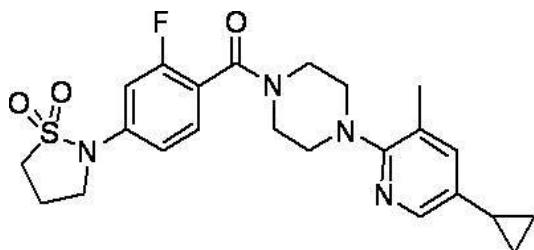
Ejemplo 152

Síntesis de [4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-fluorofenil]metanona

5 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-fluorobenzoico (259 mg) descrito en el ejemplo de preparación 23 e hidrocloruro de 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina (254 mg) descrito en el ejemplo de preparación 85 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 86, se obtuvo el compuesto del título (223 mg).

EM(ESI)m/z: 459(M+H)⁺.

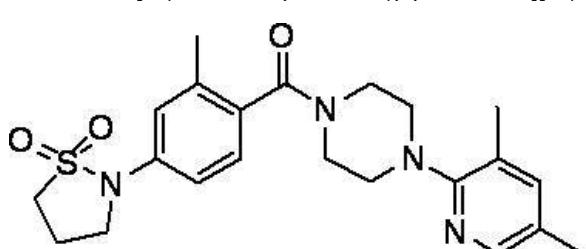
Ejemplo 153

Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-fluorofenil]metanona

10 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-fluorobenzoico (259 mg) descrito en el ejemplo de preparación 23 e hidrocloruro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (254 mg) descrito en el ejemplo de preparación 82 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 86, se obtuvo el compuesto del título (288 mg).

EM(ESI)m/z: 459(M+H)⁺.

Ejemplo 154

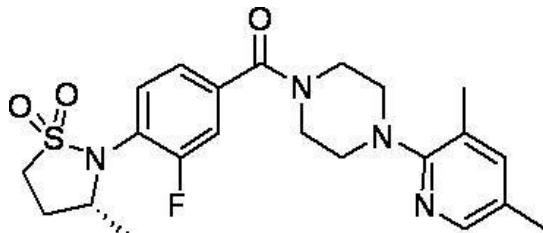
Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilfenil]metanona

20 Usando [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodo-2-metilfenil)metanona (487 mg) descrita en el ejemplo de preparación 154 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (136 mg) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (279 mg).

EM(ESI)m/z: 429(M+H)⁺.

Ejemplo 155

Síntesis de (R)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][3-fluoro-4-(3-metil-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

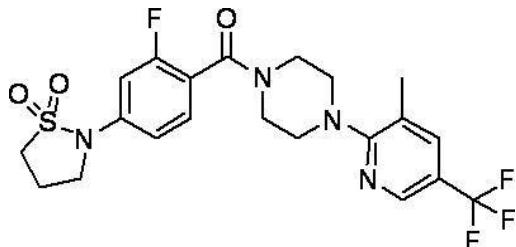


- 5 Usando [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](3-fluoro-4-yodofenil)metanona (600 mg) descrita en el ejemplo de preparación 159 y 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (185 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (51 mg).

EM(ESI)m/z: 447(M+H)⁺.

Ejemplo 156

10 Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-fluorofenil][4-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

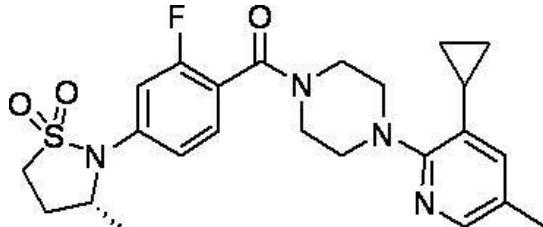


- 15 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-fluorobenzoico (259 mg) descrito en el ejemplo de preparación 23 y 1-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (245 mg) descrita en el ejemplo de preparación 84 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (332 mg).

EM(ESI)m/z: 487(M+H)⁺.

Ejemplo 157

Síntesis de (R)-[4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(3-metil-1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

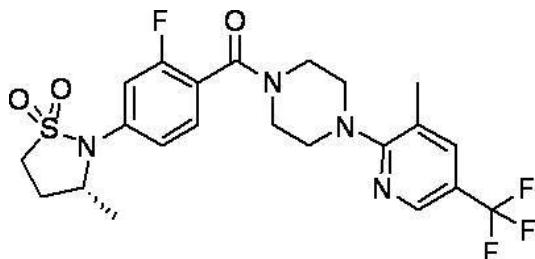


- 20 Usando [4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](2-fluoro-4-yodofenil)metanona (627 mg) descrita en el ejemplo de preparación 183 y 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (182 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (291 mg).

- 25 EM(ESI)m/z: 473(M+H)⁺.

Ejemplo 158

Síntesis de (R)-[2-fluoro-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

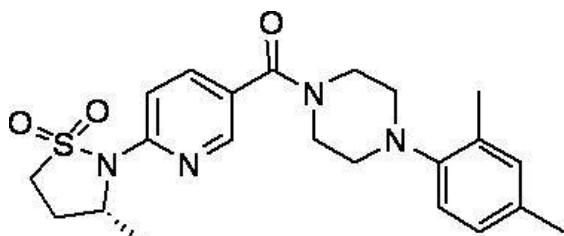


- 5 Usando (2-fluoro-4-yodofenil)[4-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (507 mg) descrita en el ejemplo de preparación 161 y 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (139 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (29 mg).

EM(ESI)m/z: 501(M+H)⁺.

Ejemplo 159

- 10 Síntesis de (R)-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][6-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-3-il]metanona

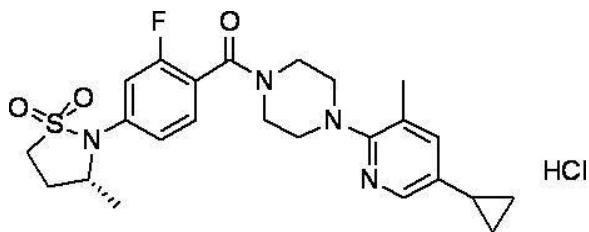


Usando [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](6-yodopiridin-3-il)metanona (341 mg) descrita en el ejemplo de preparación 162 y 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (123 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (102 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 429(M+H)⁺.

Ejemplo 160

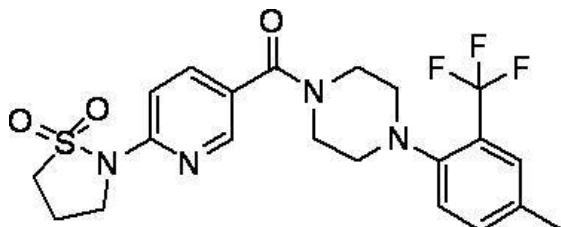
Síntesis de hidrocloruro de (R)-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona



- 20 Usando [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](2-fluoro-4-yodofenil)metanona (669 mg) descrita en el ejemplo de preparación 163 y 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (194 mg) descrita en el ejemplo de preparación 2 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 141, se obtuvo el compuesto del título (330 mg).

EM(ESI)m/z: 473(M+H)⁺.

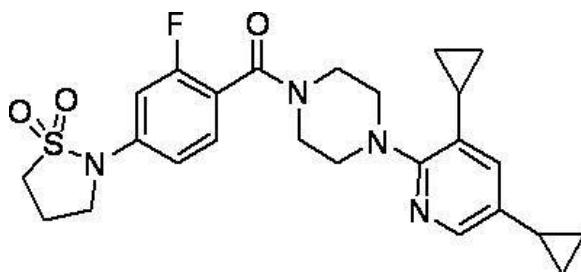
Ejemplo 161

Síntesis de [6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)piridin-3-il][4-(4-metil-2-trifluorometilfenil)piperazin-1-il]metanona

5 Usando 6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)nicotinato de etilo (363 mg) descrito en el ejemplo de preparación 25 y 1-(4-metil-2-trifluorometilfenil)piperazina (327 mg) descrita en el ejemplo de preparación 96 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (172 mg).

EM(ESI)m/z: 469(M+H)⁺.

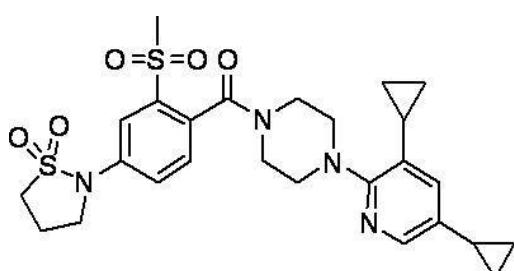
Ejemplo 162

Síntesis de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-fluorofenil]metanona

10 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-fluorobenzoico (259 mg) descrito en el ejemplo de preparación 23 e hidrocloruro de 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (280 mg) descrito en el ejemplo de preparación 87 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 86, se obtuvo el compuesto del título (323 mg).

EM(ESI)m/z: 485(M+H)⁺.

Ejemplo 163

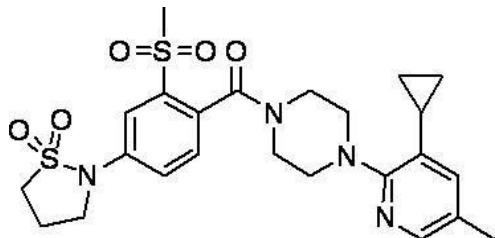
Síntesis de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona

20 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilbenzoico (319 mg) descrito en el ejemplo de preparación 22 e hidrocloruro de 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (280 mg) descrito en el ejemplo de preparación 87 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 86, se obtuvo el compuesto del título (427 mg).

EM(ESI)m/z: 545(M+H)⁺.

Ejemplo 164

Síntesis de [4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona

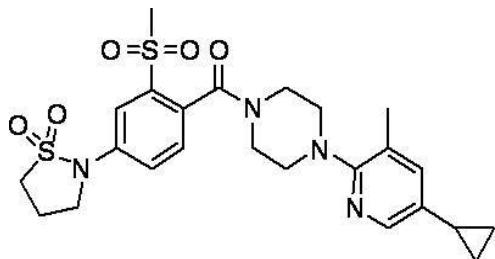


- 5 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilbenzoico (319 mg) descrito en el ejemplo de preparación 22 e hidrocloruro de 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina (254 mg) descrito en el ejemplo de preparación 85 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 86, se obtuvo el compuesto del título (360 mg).

EM(ESI)m/z: 519(M+H)⁺.

Ejemplo 165

Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona

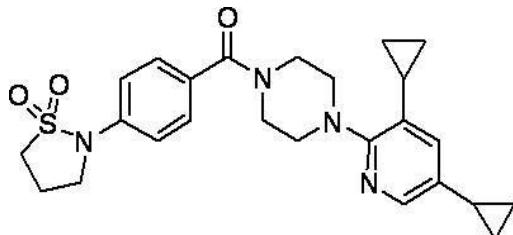


- 15 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilbenzoico (319 mg) descrito en el ejemplo de preparación 22 e hidrocloruro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (254 mg) descrito en el ejemplo de preparación 82 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 86, se obtuvo el compuesto del título (424 mg).

EM(ESI)m/z: 519(M+H)⁺.

Ejemplo 166

- 20 Síntesis de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

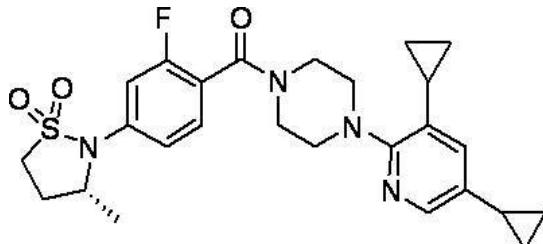


Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico (241 mg) descrito en el ejemplo de preparación 16 e hidrocloruro de 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (280 mg) descrito en el ejemplo de preparación 87 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 86, se obtuvo el compuesto del título (323 mg).

- 25 EM(ESI)m/z: 467(M+H)⁺.

Ejemplo 167

Síntesis de (R)-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

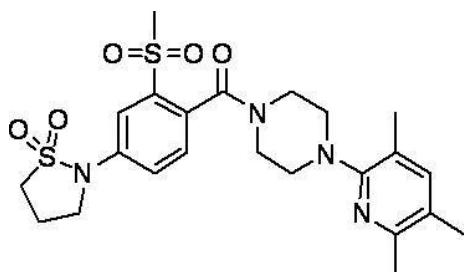


- 5 Usando [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](2-fluoro-4-yodofenil)metanona (491 mg) descrita en el ejemplo de preparación 164 y 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (135 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (210 mg).

EM(ESI)m/z: 499(M+H)⁺.

Ejemplo 168

10 Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

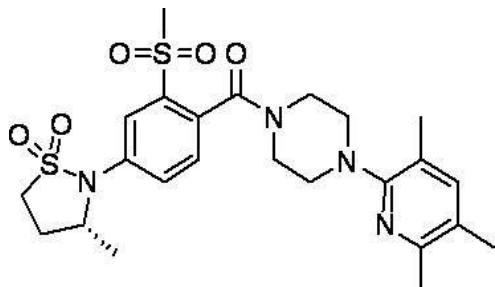


- 15 Usando (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (370 mg) descrita en el ejemplo de preparación 122 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (96 mg) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (212 mg).

EM(ESI)m/z: 507(M+H)⁺.

Ejemplo 169

Síntesis de (R)-[2-metanosulfonil-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

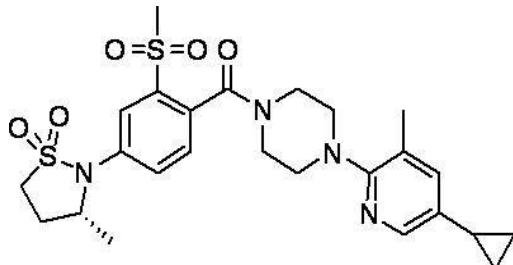


- 20 Usando (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (370 mg) descrita en el ejemplo de preparación 122 y 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (107 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (200 mg).

- 25 EM(ESI)m/z: 521(M+H)⁺.

Ejemplo 170

Síntesis de (R)-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-metanosulfonil-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

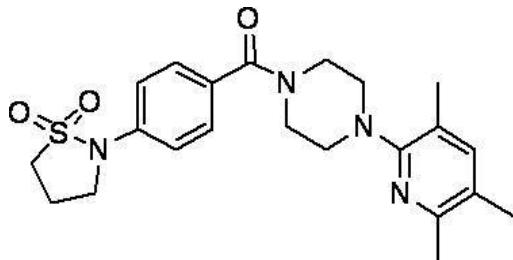


5 (R)-2-metanosulfonil-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoato de etilo (361 mg) descrito en el ejemplo de preparación 28 se disolvió en etanol (5 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (1,5 ml), y la mezcla se agitó a 60°C. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido de clorhídrico 1N (1,5 ml), se añadieron hidrocloruro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (254 mg) descrito en el ejemplo de preparación 82, N-metilmorfolina (0,2 ml) e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1,3,5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (277 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: hexano) para dar el compuesto del título (292 mg).

EM(ESI)m/z: 533(M+H)⁺.

15 Ejemplo 171

Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

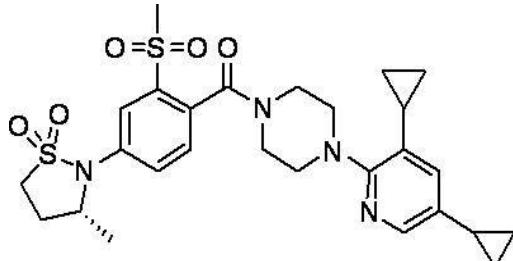


20 Usando (4-yodofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (435 mg) descrita en el ejemplo de preparación 120 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (121 mg) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (126 mg).

EM(ESI)m/z: 429(M+H)⁺.

Ejemplo 172

Síntesis de (R)-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-metanosulfonil-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

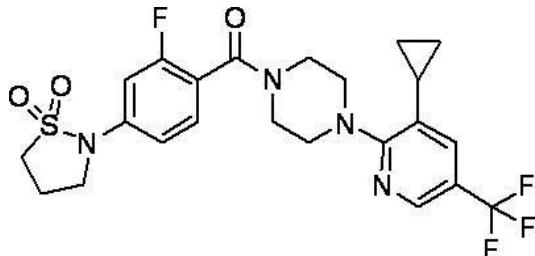


25 Usando (R)-2-metanosulfonil-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoato de etilo (361 mg) descrito en el ejemplo de preparación 28 y 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (243 mg) descrita en el ejemplo de preparación 88 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (172 mg).

30 EM(ESI)m/z: 559(M+H)⁺.

Ejemplo 173

Síntesis de [4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-fluorofenil]metanona

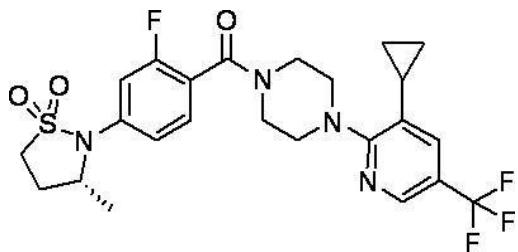


- 5 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (375 mg) descrita en el ejemplo de preparación 123 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (96 mg) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (209 mg).

EM(ESI)m/z: 513(M+H)⁺.

Ejemplo 174

- 10 Síntesis de (R)-[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-fluoro-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

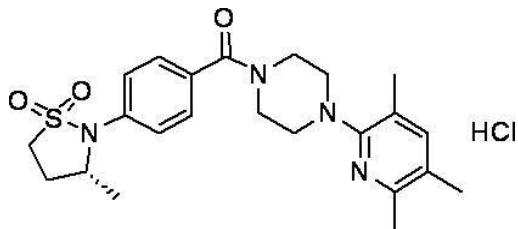


- 15 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (375 mg) descrita en el ejemplo de preparación 123 y 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (107 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (122 mg).

EM(ESI)m/z: 527(M+H)⁺.

Ejemplo 175

- 20 Síntesis de hidrocloruro de (R)-[4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

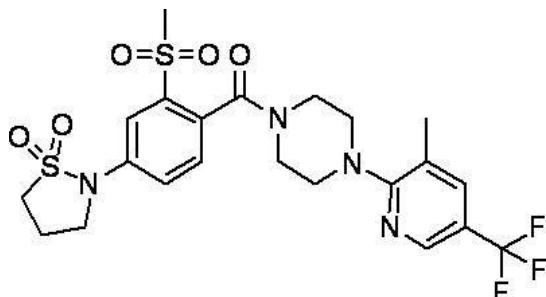


Usando (4-yodofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (435 mg) descrita en el ejemplo de preparación 120 y 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (135 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 141, se obtuvo el compuesto del título (88 mg).

- 25 EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

Ejemplo 176

Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil][4-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

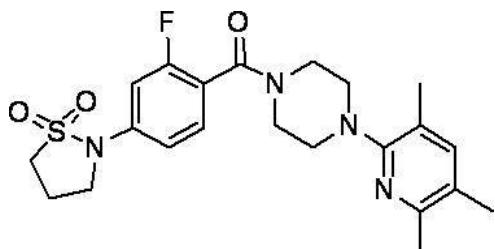


- 5 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilbenzoico (319 mg) descrito en el ejemplo de preparación 22 y 1-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (245 mg) descrita en el ejemplo de preparación 84 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (449 mg).

EM(ESI)m/z: 547(M+H)⁺.

Ejemplo 177

- 10 Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-fluorofenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

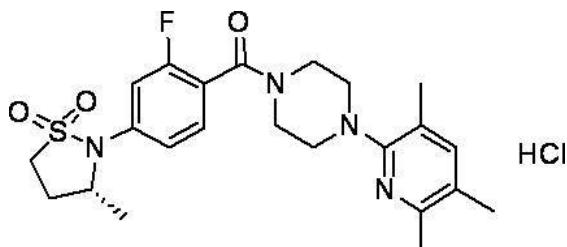


Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-fluorobenzoico (259 mg) descrito en el ejemplo de preparación 23 y 1-(3,5,6-trimethylpyridin-2-il)piperazina (205 mg) descrita en el ejemplo de preparación 92, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (282 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 447(M+H)⁺.

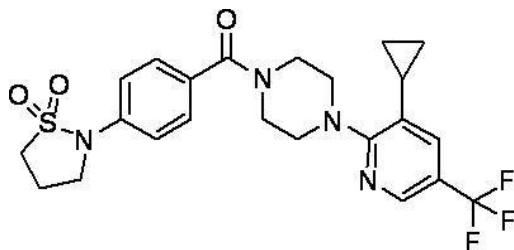
Ejemplo 178

Síntesis de hidrocloruro de (R)-[2-fluoro-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



- 20 A una mezcla de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (322 mg) descrita en el ejemplo de preparación 128, 1,1-dióxido de (R)-3-metilisotiazolidina (107 mg) descrito en el ejemplo de preparación 2, carbonato de potasio (220 mg), yoduro de cobre (I) (76 mg) y yoduro de potasio (132 mg) se añadieron tolueno (1 ml) y N,N'-dimetiletilendiamina (80 μl), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, la mezcla se extrajo con cloroformo, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: hexano) para dar (R)-[2-fluoro-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona. La (R)-[2-fluoro-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona obtenida (140 mg) se disolvió en acetato de etilo, se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (0,08 ml), y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (166 mg).
- 25
- 30 EM(ESI)m/z: 461(M+H)⁺.

Ejemplo 179

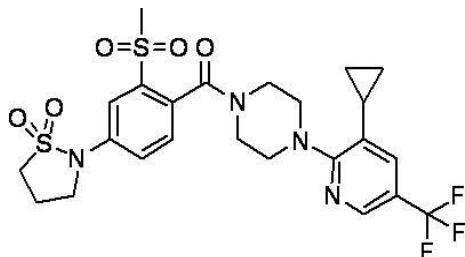
Síntesis de [4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

5 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico (241 mg) descrito en el ejemplo de preparación 16 y 1-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (271 mg) descrita en el ejemplo de preparación 90, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (401 mg).

EM(ESI)m/z: 495(M+H)⁺.

Ejemplo 180

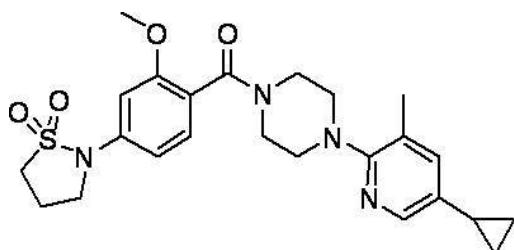
10 Síntesis de [4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil]metanona



15 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilbenzoico (319 mg) descrito en el ejemplo de preparación 22 y 1-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (271 mg) descrita en el ejemplo de preparación 90, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (455 mg).

EM(ESI)m/z: 573(M+H)⁺.

Ejemplo 181

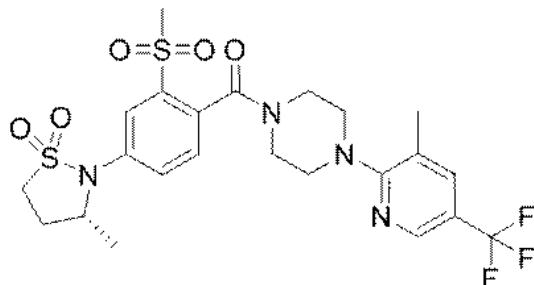
Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metoxifenil]metanona

20 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metoxibenzoico (271 mg) descrito en el ejemplo de preparación 19 e hidrocloruro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (254 mg) descrita en el ejemplo de preparación 82 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 86, se obtuvo el compuesto del título (343 mg).

EM(ESI)m/z: 471(M+H)⁺.

Ejemplo 182

Síntesis de (R)-[2-metanosulfonil-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



- 5 Usando (R)-2-metanosulfonil-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoato de etilo (361 mg) descrito en el ejemplo de preparación 28 y 1-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (245 mg) descrita en el ejemplo de preparación 84 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (78 mg).

EM(ESI)m/z: 561(M+H)⁺.

Ejemplo 183

Síntesis de (R)-[4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-metanosulfonil-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona

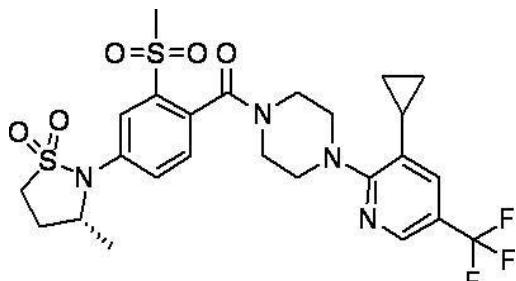


- 15 Usando (R)-2-metanosulfonil-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoato de etilo (181 mg) descrito en el ejemplo de preparación 28 y 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina (109 mg) descrita en el ejemplo de preparación 86, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (202 mg).

EM(ESI)m/z: 533(M+H)⁺.

Ejemplo 184

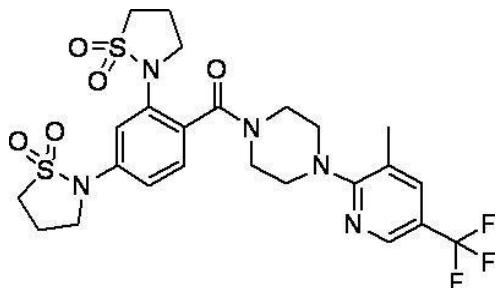
- 20 Síntesis de (R)-[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-metanosulfonil-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]metanona



- 25 Usando (R)-2-metanosulfonil-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoato de etilo (181 mg) descrito en el ejemplo de preparación 28 y 1-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (136 mg) descrita en el ejemplo de preparación 90, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (172 mg).

EM(ESI)m/z: 587(M+H)⁺.

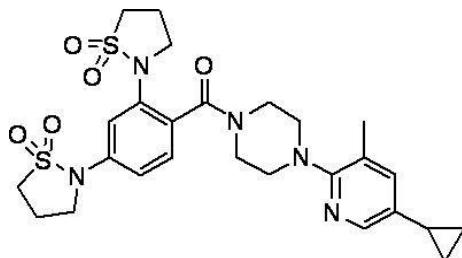
Ejemplo 185

Síntesis de [2,4-bis(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

5 Usando ácido 2,4-bis(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico (200 mg) descrito en el ejemplo de preparación 34 y 1-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (136 mg) descrita en el ejemplo de preparación 84, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (172 mg).

EM(ESI)m/z: 588(M+H)⁺.

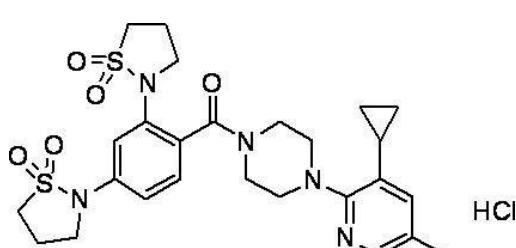
Ejemplo 186

Síntesis de [2,4-bis(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

10 Usando ácido 2,4-bis(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico (200 mg) descrito en el ejemplo de preparación 34 e hidrocloruro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (141 mg) descrito en el ejemplo de preparación 82 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 86, se obtuvo el compuesto del título (115 mg).

EM(ESI)m/z: 560(M+H)⁺.

Ejemplo 187

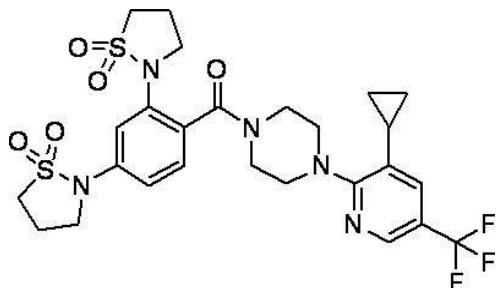
Síntesis de hidrocloruro de [2,4-bis(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

20 Ácido 2,4-bis(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico (200 mg) descrito en el ejemplo de preparación 34, 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina (121 mg) descrita en el ejemplo de preparación 86, y 1-hidroxibenzotriazol 1 hidrato (79 mg) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3 ml), se añadió hidrocloruro de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (112 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: hexano) para dar [2,4-bis(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona. La [2,4-bis(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona obtenida (240 mg) se disolvió en acetato de etilo, se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (0,11 ml), y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (104 mg).

EM(ESI)m/z: 560(M+H)⁺.

Ejemplo 188

Síntesis de [2,4-bis(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

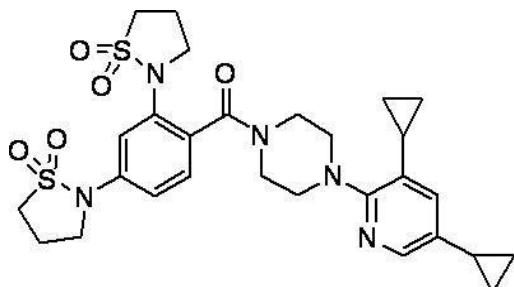


- 5 Usando ácido 2,4-bis(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)benzoico (200 mg) descrito en el ejemplo de preparación 34 y 1-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 90, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (160 mg).

EM(ESI)m/z: 614(M+H)⁺.

Ejemplo 189

10 Síntesis de [2,4-bis(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

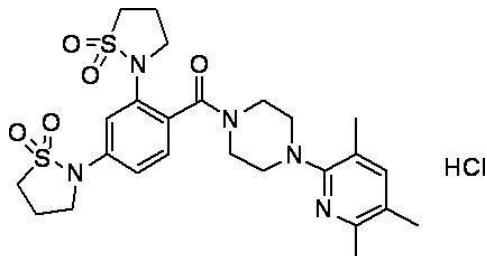


Usando ácido 2,4-bis(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)benzoico (200 mg) descrito en el ejemplo de preparación 34 y 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (135 mg) descrita en el ejemplo de preparación 88 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (59 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 586(M+H)⁺.

Ejemplo 190

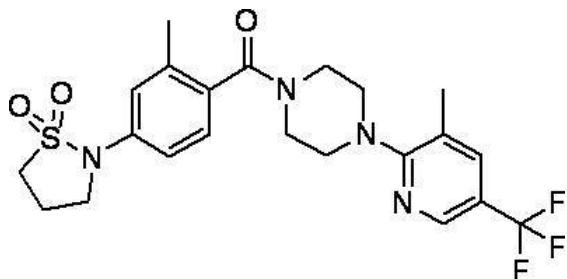
Síntesis de hidrocloruro de [2,4-bis(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



- 20 Usando ácido 2,4-bis(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)benzoico (200 mg) descrito en el ejemplo de preparación 34 y 1-(3,5,6-trimethylpyridin-2-il)piperazina (114 mg) descrita en el ejemplo de preparación 92, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 187, se obtuvo el compuesto del título (124 mg).

EM(ESI)m/z: 548(M+H)⁺.

Ejemplo 191

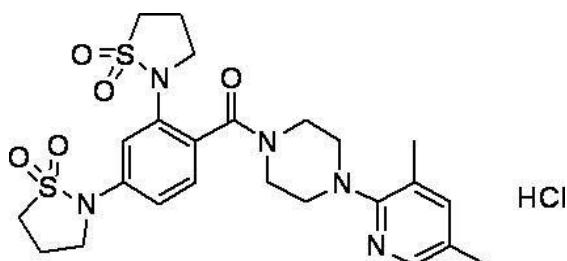
Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metilfenil][4-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

5 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metilbenzoico (255 mg) descrito en el ejemplo de preparación 29 y 1-(3-metil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (245 mg) descrita en el ejemplo de preparación 84 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (230 mg).

EM(ESI)m/z: 483(M+H)⁺.

Ejemplo 192

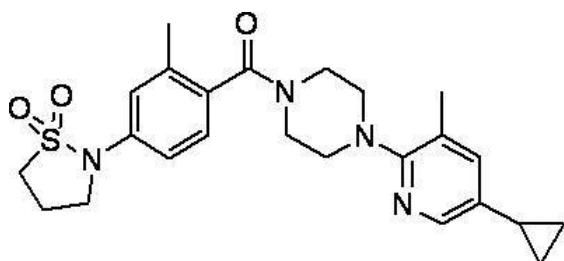
10 Síntesis de hidrocloruro de [2,4-bis(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



Usando ácido 2,4-bis(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)benzoico (130 mg) descrito en el ejemplo de preparación 34 y 1-(3,5-dimethylpyridin-2-il)piperazina (69 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 187, se obtuvo el compuesto del título (40 mg).

15 EM(ESI)m/z: 534(M+H)⁺.

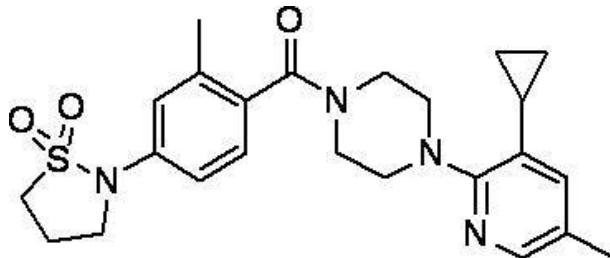
Ejemplo 193

Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metilfenil]metanona

20 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metilbenzoico (255 mg) descrito en el ejemplo de preparación 29 e hidrocloruro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (253 mg) descrita en el ejemplo de preparación 82 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 86, se obtuvo el compuesto del título (74 mg).

EM(ESI)m/z: 455(M+H)⁺.

Ejemplo 194

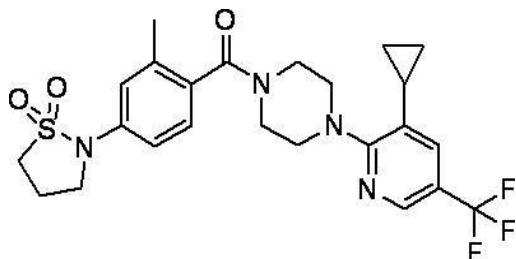
Síntesis de [4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilfenil]metanona

5 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilbenzoico (255 mg) descrito en el ejemplo de preparación 29 y 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina (217 mg) descrita en el ejemplo de preparación 86, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (198 mg).

EM(ESI)m/z: 455(M+H)⁺.

Ejemplo 195

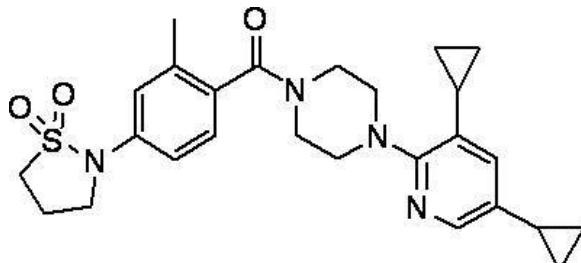
10 Síntesis de [4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilfenil]metanona



Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilbenzoico (255 mg) descrito en el ejemplo de preparación 29 y 1-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (271 mg) descrita en el ejemplo de preparación 90, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (390 mg).

15 EM(ESI)m/z: 509(M+H)⁺.

Ejemplo 196

Síntesis de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilfenil]metanona

20 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilbenzoico (255 mg) descrito en el ejemplo de preparación 29 y 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (243 mg) descrita en el ejemplo de preparación 88, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (137 mg).

EM(ESI)m/z: 481(M+H)⁺.

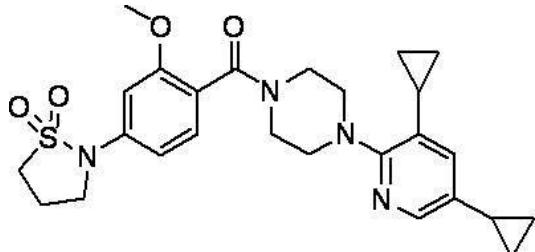
Ejemplo 197

Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metilfenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

5 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metilbenzoico (128 mg) descrito en el ejemplo de preparación 29 y 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (103 mg) descrita en el ejemplo de preparación 92, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (131 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

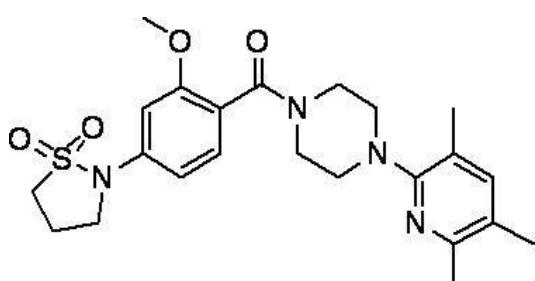
Ejemplo 198

Síntesis de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metoxifenil]metanona

10 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metoxibenzoico (271 mg) descrito en el ejemplo de preparación 19 e hidrocloruro de 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (316 mg) descrito en el ejemplo de preparación 87 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 86, se obtuvo el compuesto del título (347 mg).

EM(ESI)m/z: 497(M+H)⁺.

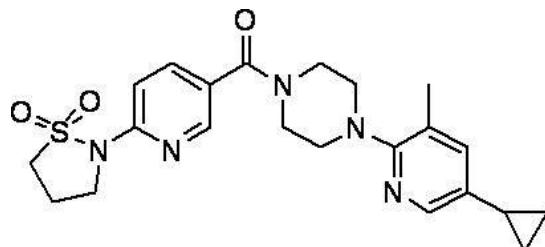
Ejemplo 199

Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metoxifenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

20 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metoxibenzoico (136 mg) descrito en el ejemplo de preparación 19 y 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (103 mg) descrita en el ejemplo de preparación 92, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (138 mg).

EM(ESI)m/z: 459(M+H)⁺.

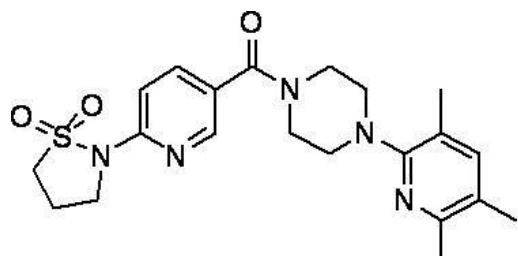
Ejemplo 200

Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-3-il]metanona

5 Usando 6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)nicotinato de etilo (270 mg) descrito en el ejemplo de preparación 25 e hidrocloruro de 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (254 mg) descrito en el ejemplo de preparación 82, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 170, se obtuvo el compuesto del título (17 mg).

EM(ESI)m/z: 442(M+H)⁺.

Ejemplo 201

Síntesis de [6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-3-il][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

10 Usando 6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)nicotinato de etilo (135 mg) descrito en el ejemplo de preparación 25 y 1-(3,5,6-trimethylpiridin-2-il)piperazina (103 mg) descrita en el ejemplo de preparación 92 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (89 mg).

EM(ESI)m/z: 430(M+H)⁺.

Ejemplo 202

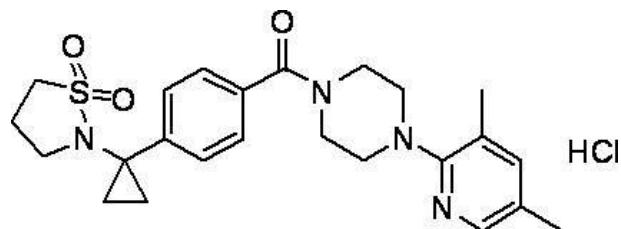
Síntesis de [4-(4,4-dimetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

20 Usando 4-(4,4-dimetil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoato de etilo (127 mg) descrito en el ejemplo de preparación 30 y 1-(3,5-dimethylpiridin-2-il)piperazina (82 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (40 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

Ejemplo 203

Síntesis de hidrocloruro de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]{4-[1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)ciclopropil]fenil}metanona

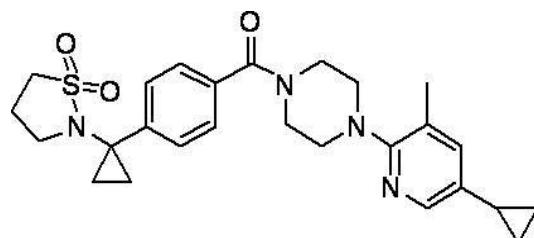


- 5 Usando ácido 4-[1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)ciclopropil]benzoico (141 mg) descrito en el ejemplo de preparación 31 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (82 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 187, se obtuvo el compuesto del título (154 mg).

EM(ESI)m/z: 455(M+H)⁺.

Ejemplo 204

10 Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]{4-[1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)ciclopropil]fenil}metanona

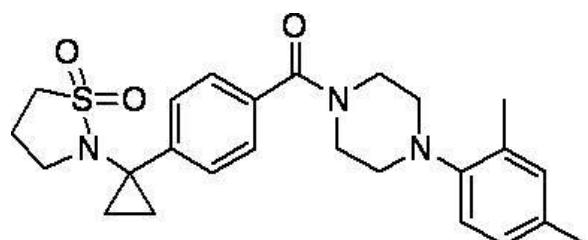


- 15 Usando ácido 4-[1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)ciclopropil]benzoico (141 mg) descrito en el ejemplo de preparación 31 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (114 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (79 mg).

EM(ESI)m/z: 481(M+H)⁺.

Ejemplo 205

Síntesis de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]{4-[1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)ciclopropil]fenil}metanona

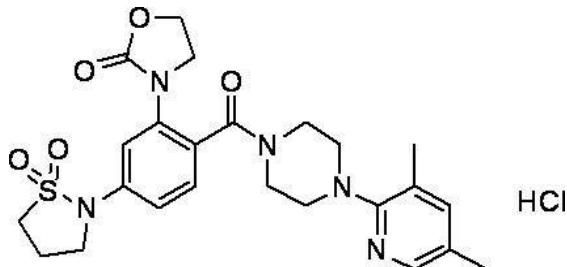


- 20 Usando ácido 4-[1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)ciclopropil]benzoico (141 mg) descrito en el ejemplo de preparación 31 y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (95,1 mg) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (183 mg).

EM(ESI)m/z: 454(M+H)⁺.

Ejemplo 206

Síntesis de hidrocloruro de 3-{2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona

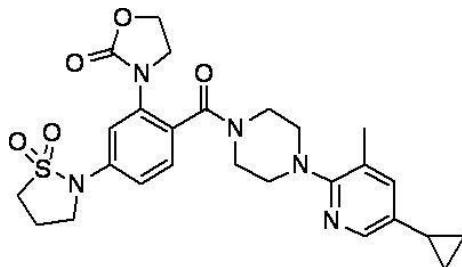


- 5 A 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo (170 mg) descrito en el ejemplo de preparación 32 se añadieron metanol (2,5 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (0,75 ml), y la mezcla se agitó a 60°C. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N (0,75 ml), se añadieron 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (96 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79 e hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (138 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo: metanol) para dar 3-{2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona. La 3-{2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona obtenida se disolvió en acetato de etilo, se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (0,13 ml), y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (131 mg).

EM(ESI)m/z: 500(M+H)⁺.

Ejemplo 207

Síntesis de 3-{2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil}oxazolidin-2-ona

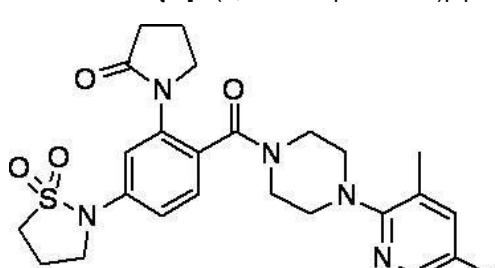


- 20 Usando 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-(2-oxooxazolidin-3-il)benzoato de metilo (170 mg) descrito en el ejemplo de preparación 32 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (110 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (25 mg).

EM(ESI)m/z: 526(M+H)⁺.

Ejemplo 208

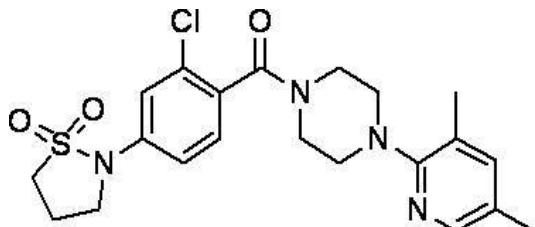
Síntesis de 1-{2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil}pirrolidin-2-ona



- 30 Usando 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo (148 mg) descrito en el ejemplo de preparación 33 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (84 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (5 mg).

EM(ESI)m/z: 498(M+H)⁺.

Ejemplo 209

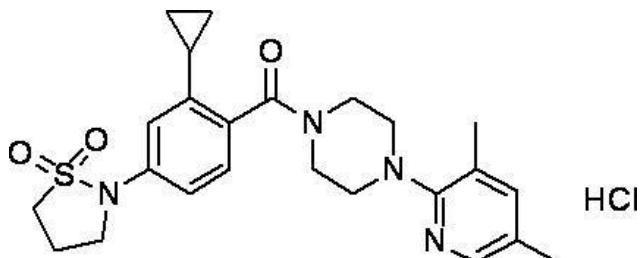
Síntesis de [2-cloro-4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

5 Usando (4-bromo-2-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (408 mg) descrita en el ejemplo de preparación 119 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (121 mg) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (59 mg).

EM(ESI)m/z: 449(M+H)⁺.

Ejemplo 210

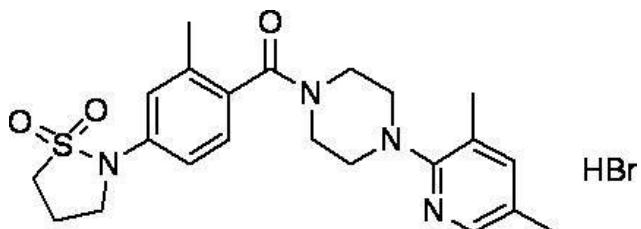
10 Síntesis de hidrocloruro de [2-ciclopropil-4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



Usando 2-ciclopropil-4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoato de metilo (168 mg) descrito en el ejemplo de preparación 35 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (109 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 206, se obtuvo el compuesto del título (112 mg).

15 EM(ESI)m/z: 455(M+H)⁺.

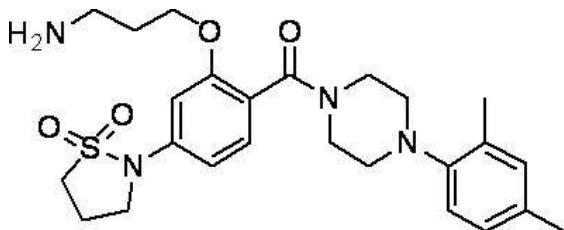
Ejemplo 211

Síntesis de bromhidrato de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilfenil]metanona

20 [4-(3,5-Dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilfenil]metanona (5,00 g) descrita en el ejemplo 154 se disolvió en ácido acético (20 ml), y se añadió bromuro de hidrógeno/ácido acético al 25% (3,3 ml) a 50°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó tetrahidrofurano (200 ml), y el precipitado se recogió por filtración. El precipitado obtenido (5,52 g) se recristalizó de etanol (110 ml) para dar el compuesto del título (4,67 g).

25 EM(ESI)m/z: 429(M+H)⁺.

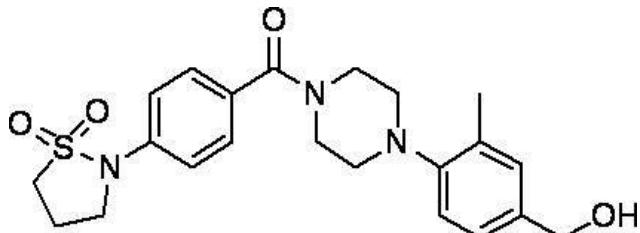
Ejemplo 216

Síntesis de [2-(3-aminopropoxi)-4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

A una mezcla de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-hidroxifenil]metanona (241 mg) descrita en el ejemplo 124, éster terc-butílico del ácido (3-bromopropil)carbámico (200 mg) y carbonato de cesio (548 mg) se agregó 2-butanona (4 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: hexano) para dar éster terc-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenoxi}propilcarbámico (221 mg). El éster terc-butílico del ácido 3-{2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenoxi}propilcarbámico (221 mg) obtenido se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético (0,46 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada, la mezcla se neutralizó con carbonato ácido de sodio y se extrajo con cloroformo, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice recubierto con NH (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (74 mg).

EM(ESI)m/z: 487(M+H)⁺.

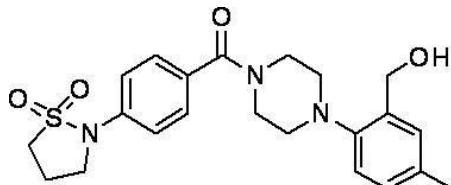
Ejemplo 219

Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(4-hidroximetil-2-metilfenil)piperazin-1-il]metanona

Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico (378 mg) descrito en el ejemplo de preparación 16 y [3-metil-4-(piperazin-1-il)fenil]metanol (323 mg) descrito en el ejemplo de preparación 98, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (351 mg).

EM(ESI)m/z: 430(M+H)⁺.

Ejemplo 221

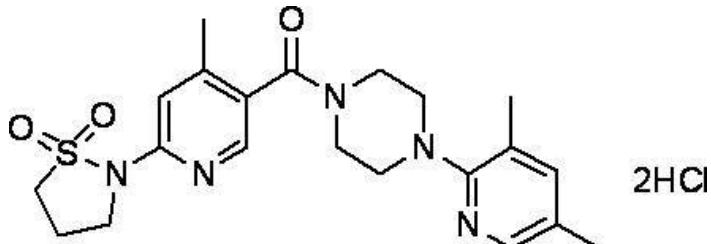
Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(2-hidroximetil-4-metilfenil)piperazin-1-il]metanona

Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzoico (550 mg) descrito en el ejemplo de preparación 16 y [5-metil-2-(piperazin-1-il)fenil]metanol (470 mg) descrito en el ejemplo de preparación 99, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (264 mg).

EM(ESI)m/z: 430(M+H)⁺.

Ejemplo 223

Síntesis de dihidrocloruro de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-4-metilpiridin-3-il]metanona

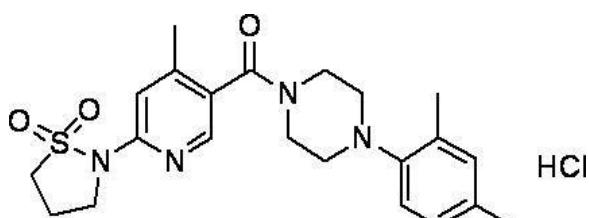


5 A [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (840 mg) descrita en el ejemplo de preparación 146 se agregó 4-metoxibencilamina (2 ml), y la mezcla se agitó a 160°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. Al residuo obtenido se añadió dietil éter, y se recogió el material insoluble por filtración para dar [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(4-metoxibencilamino)-4-metilpiridin-3-il]metanona (790 mg). La [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(4-metoxibencilamino)-4-metilpiridin-3-il]metanona obtenida (790 mg) se disolvió en diclorometano (8 ml), se añadió ácido trifluoroacético (13 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción, se añadió solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó para dar (6-amino-4-metilpiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona. La (6-amino-4-metilpiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona obtenida y trietilamina (0,75 ml) se disolvieron en diclorometano (10 ml), cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,49 ml) se agregó bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (7 ml), se agregó 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno(0,32 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4,5 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna para dar [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-4-metilpiridin-3-il]metanona. La [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-4-metilpiridin-3-il]metanona obtenida se disolvió en diclorometano, se añadió cloruro de hidrógeno 1N/dietil éter, y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (385 mg).

EM(ESI)m/z: 430(M+H)⁺.

Ejemplo 224

Síntesis de hidrocloruro de [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-4-metilpiridin-3-il]metanona

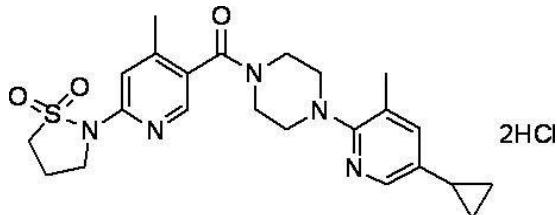


30 Usando [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (470 mg) descrita en el ejemplo de preparación 175, 4-metoxibencilamina (1 ml) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,20 ml), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 223, se obtuvo el compuesto del título (485 mg) a través de (6-amino-4-metilpiridin-3-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona y [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-4-metilpiridin-3-il]metanona.

EM(ESI)m/z: 429(M+H)⁺.

Ejemplo 225

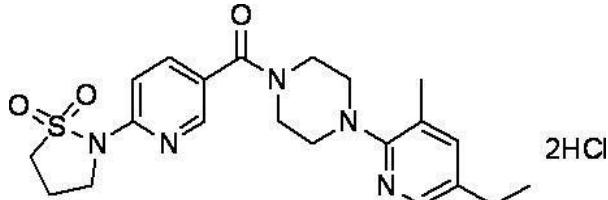
Síntesis de dihidrocloruro de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-4-metilpiridin-3-il]metanona



- 5 Usando 4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (1,25 g) descrita en el ejemplo de preparación 140, 4-metoxibencilamina (2 ml) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,55 ml), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 223, se obtuvo el compuesto del título (950 mg) a través de (6-amino-4-metilpiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona y [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-4-metilpiridin-3-il]metanona.
- 10 EM(ESI)m/z: 456(M+H)⁺.

Ejemplo 226

Síntesis de dihidrocloruro de [6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-3-il][4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

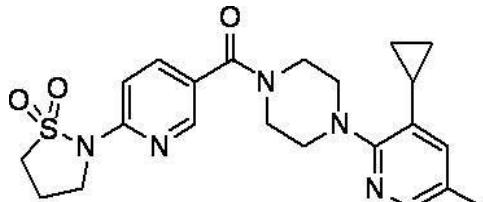


- 15 Usando 6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)nicotinato de etilo (300 mg) descrito en el ejemplo de preparación 25 y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (228 mg) descrita en el ejemplo de preparación 81 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 206, se obtuvo el compuesto del título (290 mg) a través de [6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-3-il][4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona.

EM(ESI)m/z: 430(M+H)⁺.

Ejemplo 227

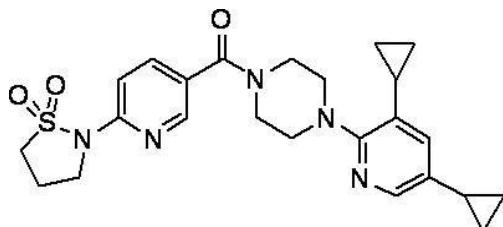
Síntesis de [4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-3-il]metanona



- 25 Usando 6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)nicotinato de etilo (300 mg) descrito en el ejemplo de preparación 25 y 1-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazina (241 mg) descrita en el ejemplo de preparación 86, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (225 mg).

EM(ESI)m/z: 442(M+H)⁺.

Ejemplo 228

Síntesis de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-3-il]metanona

5 Usando 6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)nicotinato de etilo (300 mg) descrito en el ejemplo de preparación 25 y 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (297 mg) descrita en el ejemplo de preparación 88, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (347 mg).

EM(ESI)m/z: 468(M+H)⁺.

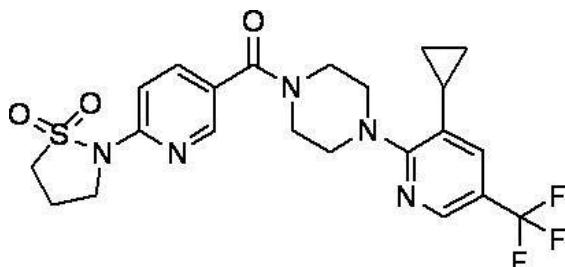
Ejemplo 229

Síntesis de [6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-4-metilpiridin-3-il][4-(5-etyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

10 A [4-(5-etyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (320 mg) descrita en el ejemplo de preparación 176 se agregó 4-metoxibencilamina (1 ml), y la mezcla se agitó a 160°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo) para dar [4-(5-etyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(4-metoxibencilamino)-4-metilpiridin-3-il]metanona (330 mg). La [4-(5-etyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(4-metoxibencilamino)-4-metilpiridin-3-il]metanona obtenida (330 mg) se disolvió en diclorometano (5 ml), se añadió ácido trifluoroacético (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción, se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1N, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna para dar (6-amino-4-metilpiridin-3-il)[4-(5-etyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona. La (6-amino-4-metilpiridin-3-il)[4-(5-etyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona obtenida y trietilamina (0,30 ml) se disolvieron en diclorometano (10 ml), cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,18 ml) se agregó bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (10 ml), se agregó 1,8-diazabiciclo [5.4.0]undec-7-eno (0,16 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna para dar el compuesto del título (220 mg).

30 EM(ESI)m/z: 444(M+H)⁺.

Ejemplo 230

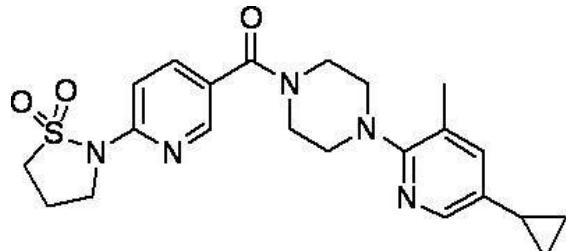
Síntesis de [4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-3-il]metanona

Usando 6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)nicotinato de etilo (300 mg) descrito en el ejemplo de preparación 25 y 1-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina (331 mg) descrita en el ejemplo de preparación 90, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (375 mg).

EM(ESI)m/z: 496(M+H)⁺.

5 Ejemplo 231

Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)piridin-3-il]metanona

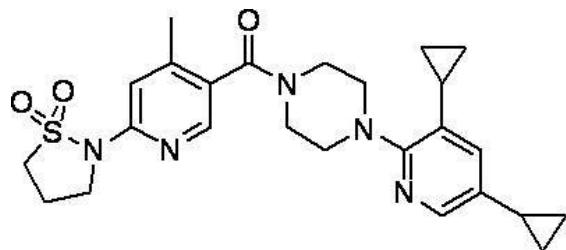


Usando 6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)nicotinato de etilo (194 mg) descrito en el ejemplo de preparación 25 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (170 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (95 mg).

EM(ESI)m/z: 441(M+H)⁺.

Ejemplo 232

Síntesis de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-4-metilpiridin-3-il]metanona

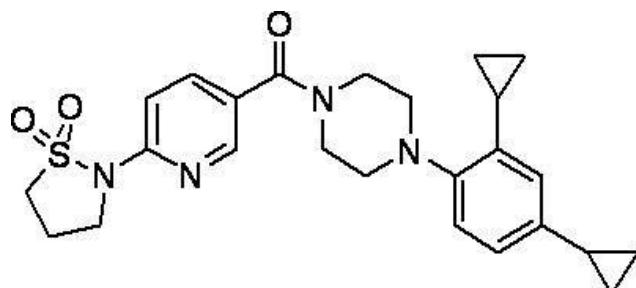


15 Usando [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (410 mg) descrita en el ejemplo de preparación 178, 4-metoxibencilamina (2 ml) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,24 ml), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 229, se obtuvo el compuesto del título (295 mg), a través de (6-amino-4-metilpiridin-3-il)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona.

EM(ESI)m/z: 482(M+H)⁺.

20 Ejemplo 233

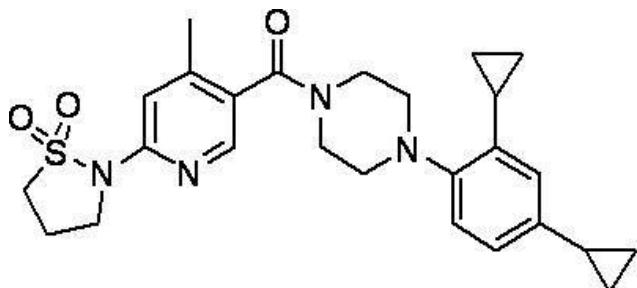
Síntesis de [4-(2,4-diciclopropilfenil)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)piridin-3-il]metanona



25 Usando 6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)nicotinato de etilo (300 mg) descrito en el ejemplo de preparación 25 y 1-(2,4-diciclopropilfenil)piperazina (296 mg) descrita en el ejemplo de preparación 101, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (375 mg).

EM(ESI)m/z: 467(M+H)⁺.

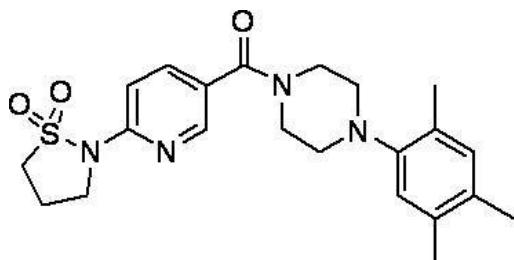
Ejemplo 234

Síntesis de [4-(2,4-diciclopropilfenil)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-4-metilpiridin-3-il]metanona

5 Usando [4-(2,4-diciclopropilfenil)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (480 mg) descrita en el ejemplo de preparación 179, 4-metoxibencilamina (2 ml) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,31 ml), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 229, se obtuvo el compuesto del título (450 mg) a través de (6-amino-4-metilpiridin-3-il)[4-(2,4-diciclopropilfenil)piperazin-1-il]metanona.

EM(ESI)m/z: 481(M+H)⁺.

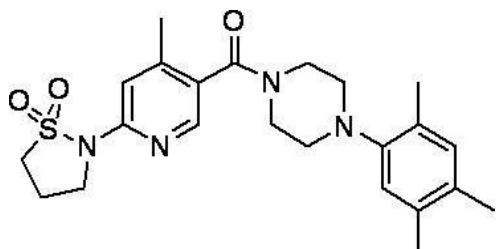
Ejemplo 235

10 Síntesis de [6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridin-3-il][4-(2,4,5-trimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

Usando 6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)nicotinato de etilo (300 mg) descrito en el ejemplo de preparación 25 y 1-(2,4,5-trimetilfenil)piperazina (249 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (337 mg).

15 EM(ESI)m/z: 429(M+H)⁺.

Ejemplo 236

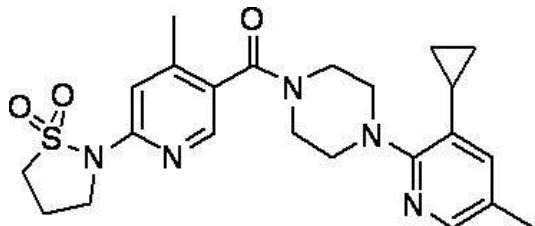
Síntesis de [6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-4-metilpiridin-3-il][4-(2,4,5-trimetilfenil)piperazin-1-il]metanona

20 Usando (6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)[4-(2,4,5-trimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (310 mg) descrita en el ejemplo de preparación 180, 4-metoxibencilamina (2 ml) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,23 ml), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 229, se obtuvo el compuesto del título (185 mg) a través de (6-amino-4-metilpiridin-3-il)[4-(2,4,5-trimetilfenil)piperazin-1-il]metanona.

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

Ejemplo 237

Síntesis de [4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-4-metilpiridin-3-il]metanona

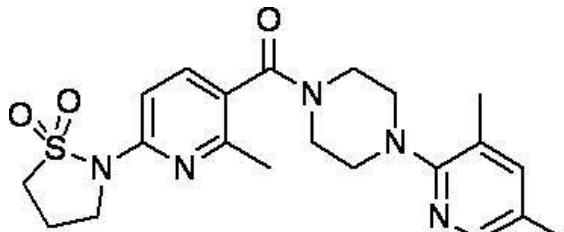


- 5 Usando [4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (180 mg) descrita en el ejemplo de preparación 181, 4-metoxibencilamina (2 ml) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,12 ml), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 229, se obtuvo el compuesto del título (125 mg) a través de (6-amino-4-metilpiridin-3-il)[4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona.

EM(ESI)m/z: 456(M+H)⁺.

10 Ejemplo 238

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilpiridin-3-il]metanona

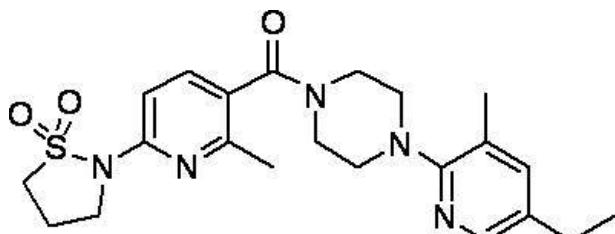


- 15 Usando 6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilnicotinato de metilo (220 mg) descrito en el ejemplo de preparación 37 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (186 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (235 mg).

EM(ESI)m/z: 430(M+H)⁺.

Ejemplo 239

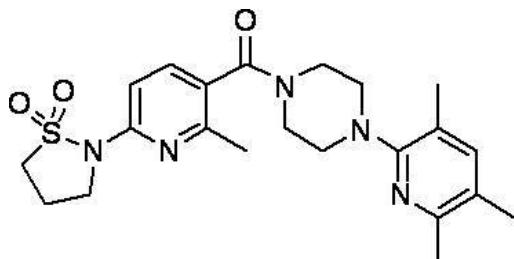
Síntesis de [6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilpiridin-3-il][4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona



- 20 Usando 6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilnicotinato de metilo (300 mg) descrito en el ejemplo de preparación 37 y 1-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (251 mg) descrita en el ejemplo de preparación 81, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (25 mg).

EM(ESI)m/z: 444(M+H)⁺.

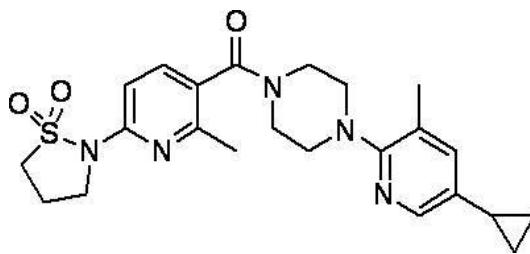
Ejemplo 240

Síntesis de [6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metilpiridin-3-il][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

5 Usando 6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metilnicotinato de metilo (300 mg) descrito en el ejemplo de preparación 37 y 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (251 mg) descrita en el ejemplo de preparación 92, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (307 mg).

EM(ESI)m/z: 444(M+H)⁺.

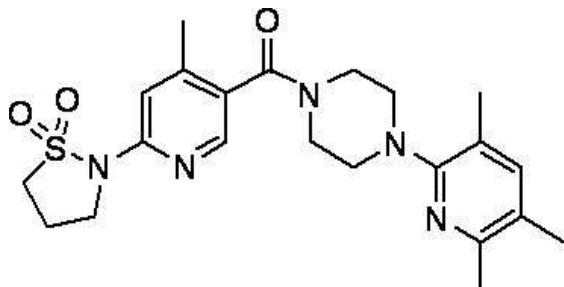
Ejemplo 241

10 Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metilpiridin-3-il]metanona

Usando 6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metilnicotinato de metilo (300 mg) descrito en el ejemplo de preparación 37 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (265 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (295 mg).

15 EM(ESI)m/z: 456(M+H)⁺.

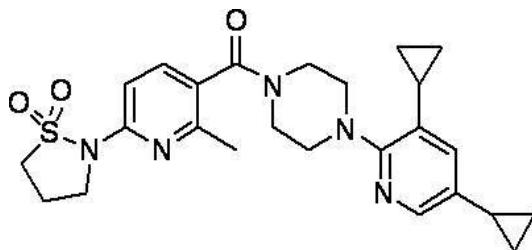
Ejemplo 242

Síntesis de [6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-4-metilpiridin-3-il][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

20 Usando (6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (220 mg) descrita en el ejemplo de preparación 182, 4-metoxibencilamina (1,5 ml) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,16 ml), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 229, se obtuvo el compuesto del título (175 mg) a través de (6-amino-4-metilpiridin-3-il)[4-(3-ciclopropil-5-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona.

EM(ESI)m/z: 444(M+H)⁺.

Ejemplo 243

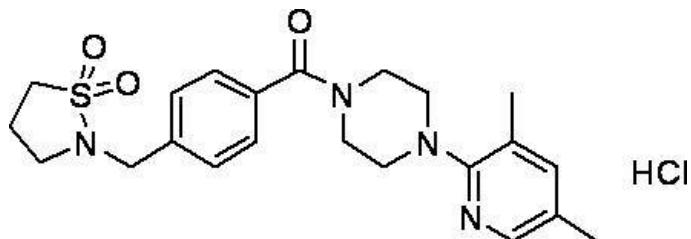
Síntesis de [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilpiridin-3-il]metanona

- 5 Usando 6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-metilnicotinato de metilo (300 mg) descrito en el ejemplo de preparación 37 y 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (297 mg) descrita en el ejemplo de preparación 88, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (355 mg).

EM(ESI)m/z: 482(M+H)⁺.

Ejemplo 244

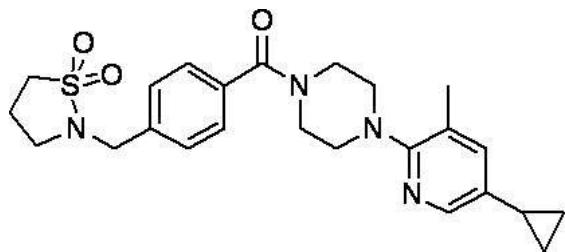
- 10 Síntesis de hidrocloruro de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)fenil]metanona



Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)benzoico (123 mg) descrito en el ejemplo de preparación 18 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (96 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 187, se obtuvo el compuesto del título (154 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 429(M+H)⁺.

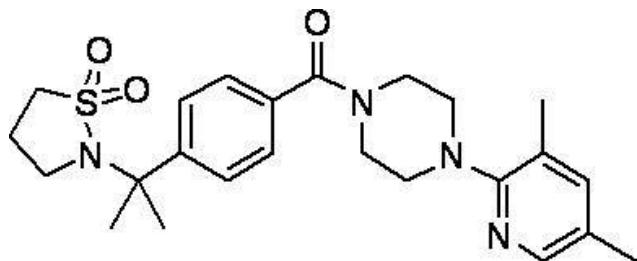
Ejemplo 245

Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)fenil]metanona

- 20 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)benzoico (153 mg) descrito en el ejemplo de preparación 18 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (196 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (149 mg).

EM(ESI)m/z: 455(M+H)⁺.

Ejemplo 246

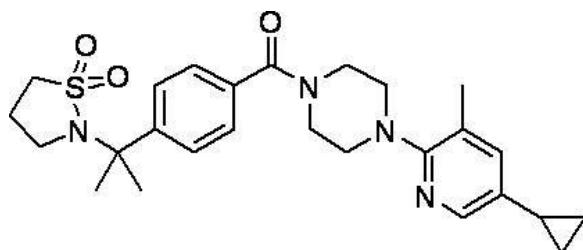
Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]{4-[1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-1-metiletil]fenil}metanona

5 Usando ácido 4-[1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-1-metiletil]benzoico (170 mg) descrito en el ejemplo de preparación 39 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (138 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (270 mg).

EM(ESI)m/z: 457(M+H)⁺.

Ejemplo 247

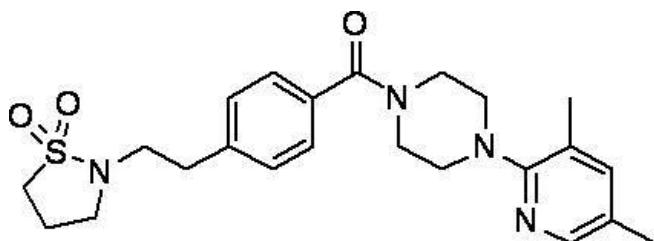
10 Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]{4-[1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-1-metiletil]fenil}metanona



Usando ácido 4-[1-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-1-metiletil]benzoico (170 mg) descrito en el ejemplo de preparación 39 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (156 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (115 mg).

15 EM(ESI)m/z: 483(M+H)⁺.

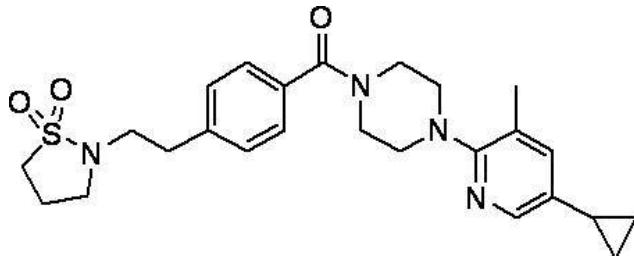
Ejemplo 248

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]{4-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)etil]fenil}metanona

20 Usando ácido 4-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)etil]benzoico (162 mg) descrito en el ejemplo de preparación 41 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (115 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (239 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

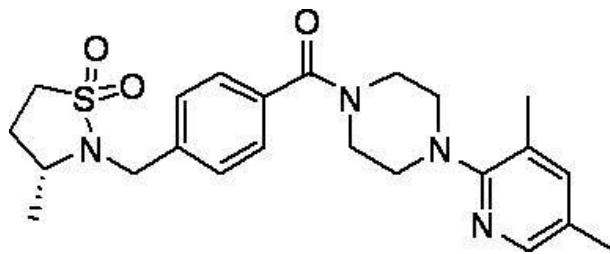
Ejemplo 249

Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]{4-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)etil]fenil}metanona

5 Usando ácido 4-[2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)etil]benzoico (162 mg) descrito en el ejemplo de preparación 41 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (130 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (198 mg).

EM(ESI)m/z: 469(M+H) $^+$.

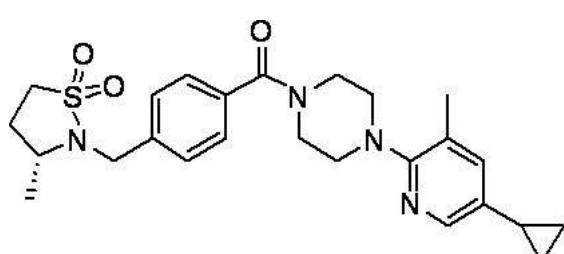
Ejemplo 250

Síntesis de (R)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)fenil]metanona

10 Usando (R)-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)benzoato de metilo (79 mg) descrito en el ejemplo de preparación 42 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (53 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (96 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H) $^+$.

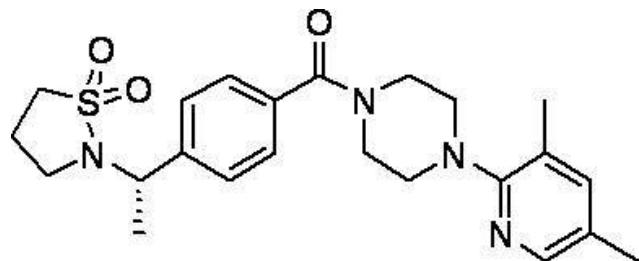
Ejemplo 251

Síntesis de (R)-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)fenil]metanona

20 Usando (R)-4-(3-metil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)benzoato de metilo (79 mg) descrito en el ejemplo de preparación 42 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (61 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (104 mg).

EM(ESI)m/z: 469(M+H) $^+$.

Ejemplo 252

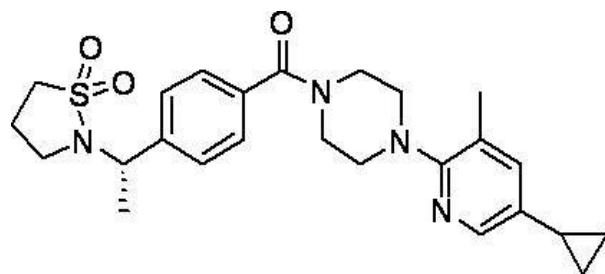
Síntesis de (S)-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]{4-[1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)etil]fenil}metanona

5 Usando ácido (S)-4-[1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)etil]benzoico (162 mg) descrito en el ejemplo de preparación 44 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (126 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (215 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

Ejemplo 253

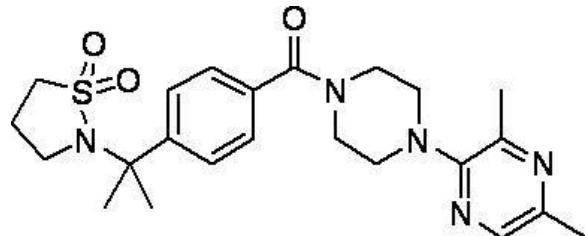
10 Síntesis de (S)-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]{4-[1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)etil]fenil}metanona



Usando ácido (S)-4-[1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)etil]benzoico (162 mg) descrito en el ejemplo de preparación 44 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (143 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (207 mg).

15 EM(ESI)m/z: 469(M+H)⁺.

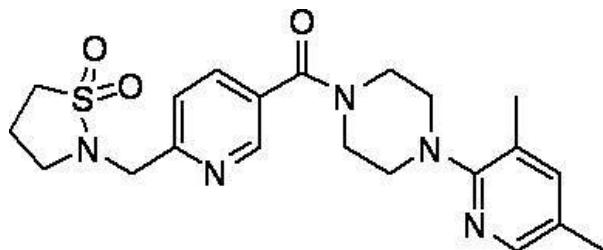
Ejemplo 256

Síntesis de [(3,5-dimetilpirazin-2-il)piperazin-4-il]{4-[1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-1-metiletil]fenil}metanona

20 Usando ácido 4-[1-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-1-metiletil]benzoico (100 mg) descrito en el ejemplo de preparación 39 e hidrocloruro de (3,5-dimetilpirazin-2-il)piperazina (81 mg) descrito en el ejemplo de preparación 104, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 86, se obtuvo el compuesto del título (87 mg).

EM(ESI)m/z: 458(M+H)⁺.

Ejemplo 259

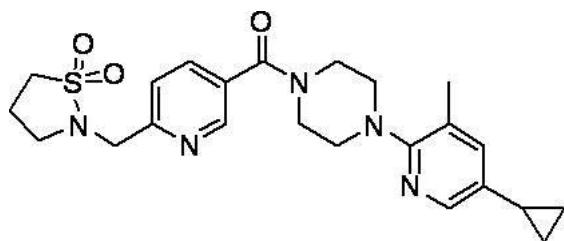
Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)piridin-3-il]metanona

5 Usando 6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)nicotinato de metilo (108 mg) descrito en el ejemplo de preparación 45 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (77 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (141 mg).

EM(ESI)m/z: 430(M+H)⁺.

Ejemplo 260

10 Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)piridin-3-il]metanona



Usando 6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)nicotinato de metilo (108 mg) descrito en el ejemplo de preparación 45 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (87 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (156 mg).

15 EM(ESI)m/z: 456(M+H)⁺.

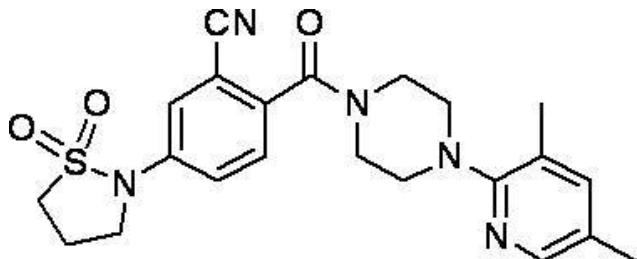
Ejemplo 261

Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)fenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

20 Usando ácido 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)benzoico (64 mg) descrito en el ejemplo de preparación 18 y 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (51 mg) descrita en el ejemplo de preparación 92, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (83 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

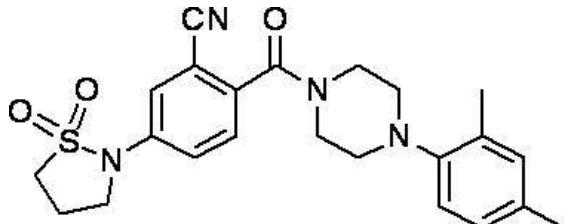
Ejemplo 262

Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzonitrilo

- 5 A una mezcla de 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (599 mg) descrito en el ejemplo de preparación 187, 1,1-dióxido de isotiazolidina (236 mg), 4,5-bisdifenilfosfaniil-9,9-dimetil-9H-xanteno (130 mg), acetato de paladio (34 mg) y carbonato de cesio (733 mg) se agregó 1,4-dioxano (2 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió salmuera saturada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: hexano) para dar el compuesto del título (470 mg).
- 10

EM(ESI)m/z: 440(M+H)⁺.

Ejemplo 263

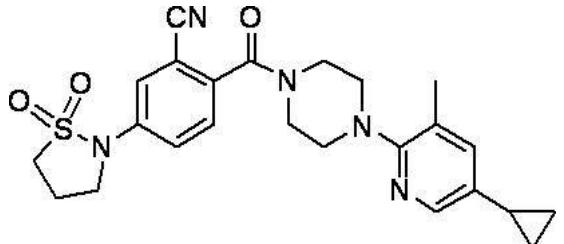
Síntesis de 2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzonitrilo

- 15 Usando 5-bromo-2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (797 mg) descrito en el ejemplo de preparación 188 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (315 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (806 mg).

EM(ESI)m/z: 439(M+H)⁺.

Ejemplo 264

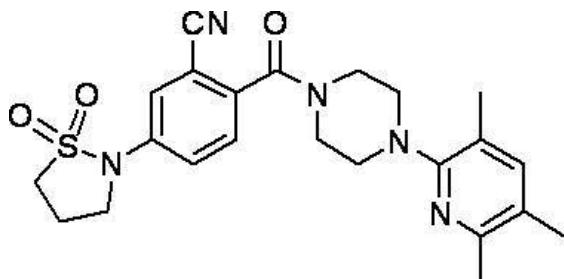
- 20 Síntesis de 2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzonitrilo



Usando 5-bromo-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (425 mg) descrito en el ejemplo de preparación 189 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (158 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (386 mg).

- 25 EM(ESI)m/z: 466(M+H)⁺.

Ejemplo 268

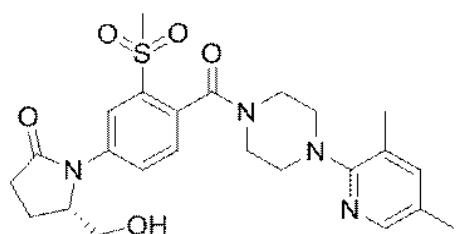
Síntesis de 5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo

- 5 Usando 5-bromo-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (413 mg) descrito en el ejemplo de preparación 172 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (158 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (383 mg).

EM(ESI)m/z: 454(M+H)⁺.

Ejemplo 274

- 10 Síntesis de hidroximetilpirrolidin-2-ona (S)-1-[4-(4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil)-3-metanosulfonilfenil]-5-

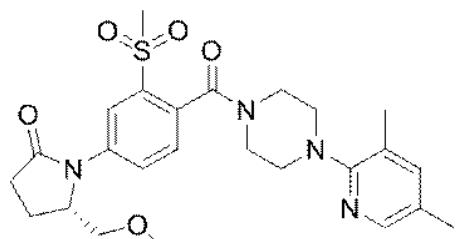


Usando (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,53 g) descrita en el ejemplo de preparación 112 y (S)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (428 mg), y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (1,05 g).

- 15 EM (ESI) m/z: 487 (M+H)⁺.

Ejemplo 275

- Síntesis de metoximetilpirrolidin-2-ona (S)-1-[4-(4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil)-3-metanosulfonilfenil]-5-

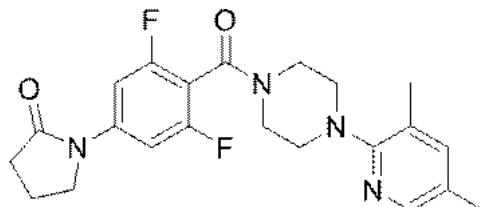


- 20 Usando (S)-1-[4-(4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil)-3-metanosulfonilfenil]-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (530 mg) descrita en ejemplo 274 y tosilato de metilo (203 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (151 mg).

EM (ESI) m/z: 501 (M+H)⁺.

Ejemplo 276

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}pirrolidin-2-ona

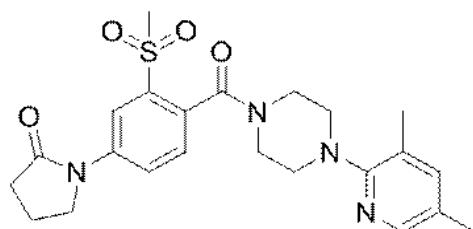


5 Usando (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (200 mg) descrita en el ejemplo de preparación 111 y pirrolidin-2-ona (44 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el título compuesto (142 mg).

EM (ESI) m/z: 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 277

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}pirrolidin-2-ona

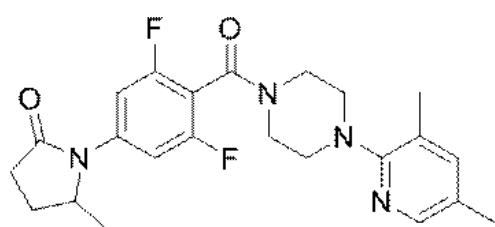


10 Usando pirrolidin-2-ona (119 mg) y (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (664 mg) descrita en el ejemplo de preparación 112, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (206 mg).

EM (ESI) m/z: 457 (M+H)⁺.

Ejemplo 278

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}-5-metilpirrolidin-2-ona

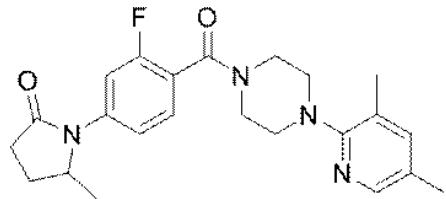


20 Usando (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (200 mg) descrita en el ejemplo de preparación 111 y 5-metilpirrolidin-2-ona (48 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (81 mg).

EM (ESI) m/z: 429 (M+H)⁺.

Ejemplo 279

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metilpirrolidin-2-ona

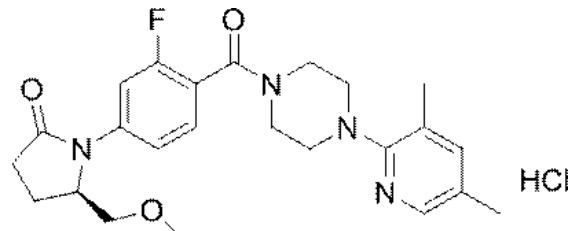


25 Usando 5-metilpirrolidin-2-ona (54 mg) y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (240 mg) descrita en ejemplo de preparación 114, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (94 mg).

EM (ESI) m/z: 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 280

Síntesis de hidrocloruro de (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metoximetilpirrolidin-2-ona

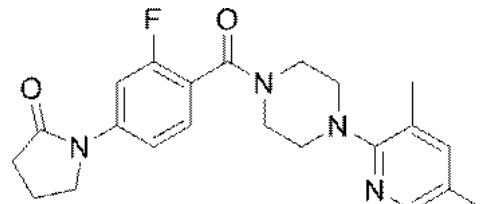


Usando (R)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (138 mg) y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (392 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (330 mg). A una mezcla de la (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona obtenida (330 mg) e hidruro de sodio (37 mg) se agregaron tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió tosilato de metilo (117 μ l), y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo) para dar (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metoximetilpirrolidin-2-ona. La (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metoximetilpirrolidin-2-ona obtenida se disolvió en acetato de etilo, se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo y se agitó la mezcla. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se agregó dietil éter, y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (48 mg).

EM (ESI) m/z: 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 282

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}pirrolidin-2-ona

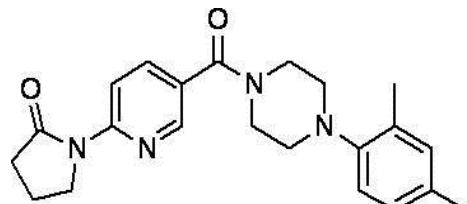


Usando pirrolidin-2-ona (51 mg) y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (240 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (154 mg).

EM (ESI) m/z: 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 283

30 Síntesis de 1-{5-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}pirrolidin-2-ona



Usando pirrolidin-2-ona (89 mg) y (6-bromopiridin-3-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (374 mg) descrita en el ejemplo de preparación 115, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (214 mg).

EM (ESI) m/z: 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 284

Síntesis de (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona

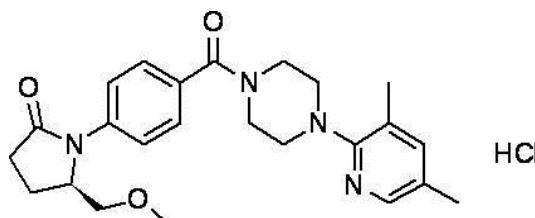


5 Usando (R)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (137 mg) y [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (500 mg) descrita en el ejemplo de preparación, 113 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (231 mg).

EM (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 285

10 Síntesis de hidrocloruro de (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metoximetilpirrolidin-2-ona

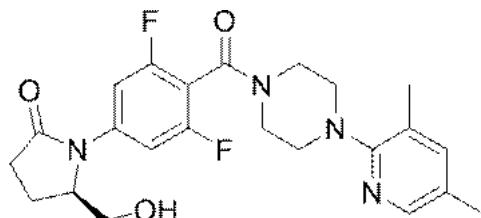


15 A una mezcla de (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (200 mg) descrita en el ejemplo 284 e hidruro de sodio (22 mg) se le agregó tetrahidrofurano, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió tosilato de metilo (74 μ l), y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo) para dar (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metoximetilpirrolidin-2-ona. La (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metoximetilpirrolidin-2-ona obtenida se disolvió en acetato de etilo, se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo, y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (113 mg).

EM (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 286

25 Síntesis de (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona



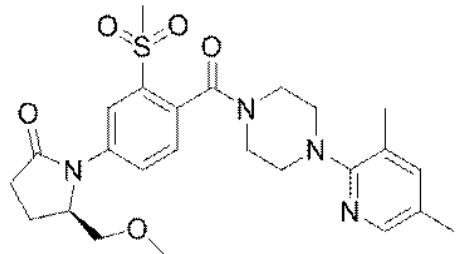
Usando (R)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (116 mg) y (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (410 mg) descrita en el ejemplo de preparación 111, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (210 mg).

30 EM (ESI) m/z: 445 (M+H)⁺.

Ejemplo 287

Síntesis de metoximetilpirrolidin-2-ona

(R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}-5-

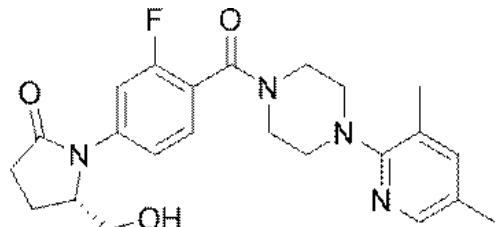


- 5 Usando (R)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (409 mg) y (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,53 g) descrita en el ejemplo de preparación 112 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (700 mg). Usando la (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona obtenida (700 mg) y tosilato de metilo (0,21 ml), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (319 mg).

EM (ESI) m/z: 501 (M+H)⁺.

Ejemplo 288

Síntesis de (S)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona

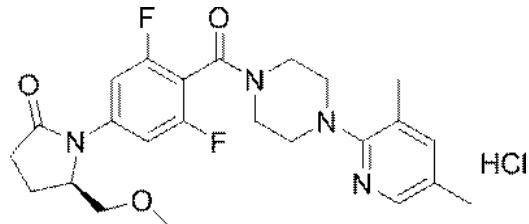


- 15 Usando (S)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (127 mg) y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (392 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (317 mg).

EM (ESI) m/z: 427 (M+H)⁺.

Ejemplo 289

Síntesis de hidrocloruro de (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}-5-metoximetilpirrolidin-2-ona

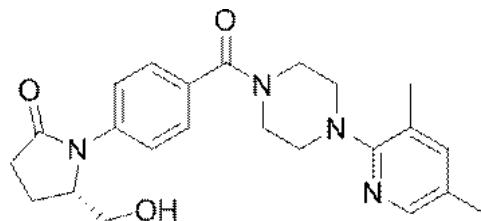


- 25 Usando (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (180 mg) descrita en ejemplo 286 y tosilato de metilo (61 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 285, se obtuvo el compuesto del título (17 mg).

EM (ESI) m/z: 459 (M+H)⁺.

Ejemplo 290

Síntesis de (S)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona

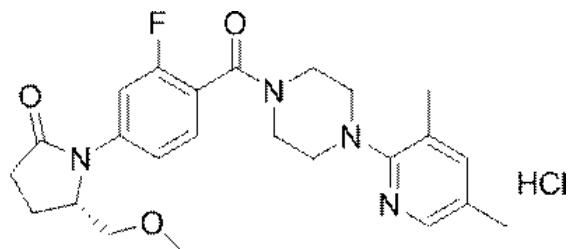


Usando (S)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (127 mg) y [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (421 mg) descrita en el ejemplo de preparación 113, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (276 mg).

EM (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 291

Síntesis de hidrocloruro de (S)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metoximetilpirrolidin-2-ona

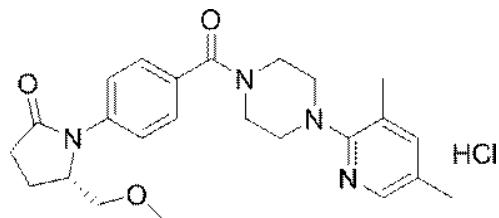


Usando (S)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (250 mg) descrita en ejemplo 288 y tosilato de metilo (88 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 285, se obtuvo el compuesto del título (77 mg).

EM (ESI) m/z: 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 292

Síntesis de hidrocloruro de (S)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metoximetilpirrolidin-2-ona

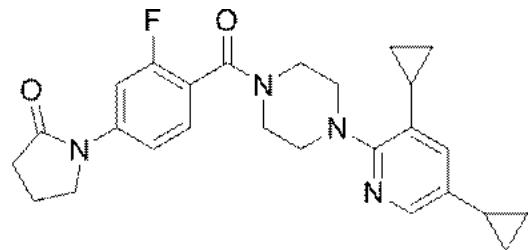


Usando (S)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (237 mg) descrita en ejemplo 290 y tosilato de metilo (88 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 285, se obtuvo el compuesto del título (68 mg).

EM (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 293

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}pirrolidin-2-ona

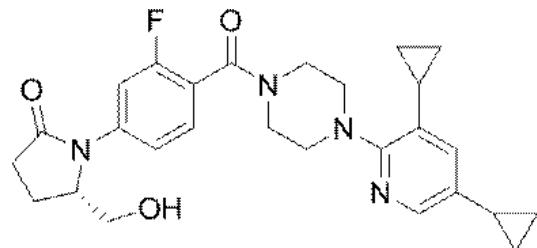


- 5 Usando pirrolidin-2-ona (35 mg) y [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](2-fluoro-4-yodofenil)metanona (200 mg) descritos en ejemplo de preparación 164, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (115 mg).

EM (ESI) m/z: 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 294

- 10 Síntesis de (S)-1-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona

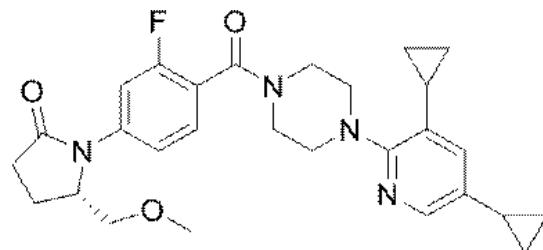


Usando (S)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (94 mg) y [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](2-fluoro-4-yodofenil)metanona (400 mg) descritos en ejemplo de preparación 164, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (158 mg).

- 15 EM (ESI) m/z: 479 (M+H)⁺.

Ejemplo 295

Síntesis de (S)-1-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metoximetilpirrolidin-2-ona

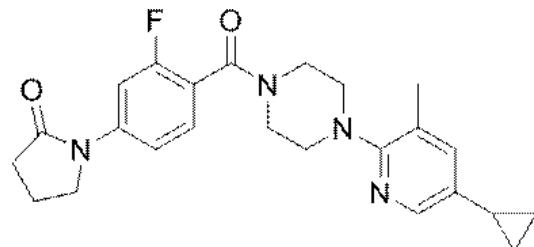


- 20 Usando (S)-1-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (130 mg) descrita en ejemplo 294 y tosilato de metilo (41 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (8 mg).

EM (ESI) m/z: 493 (M+H)⁺.

Ejemplo 296

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}pirrolidin-2-ona

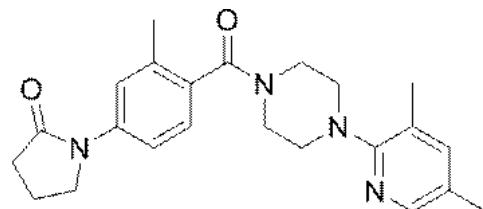


5 Usando pirrolidin-2-ona (94 mg) y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (418 mg) descritas en ejemplo de preparación 121, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (308 mg).

EM (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 297

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}pirrolidin-2-ona

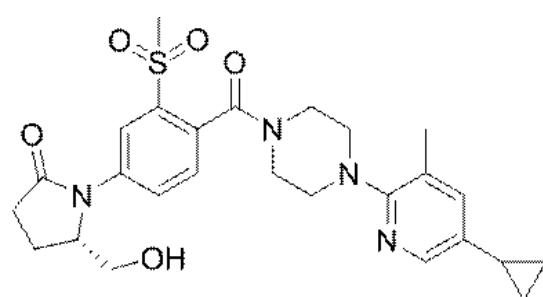


10 Usando pirrolidin-2-ona (47 mg) y (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (194 mg) descritas en ejemplo de preparación 118, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (88 mg).

EM (ESI) m/z: 393 (M+H)⁺.

Ejemplo 298

Síntesis de (S)-1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona

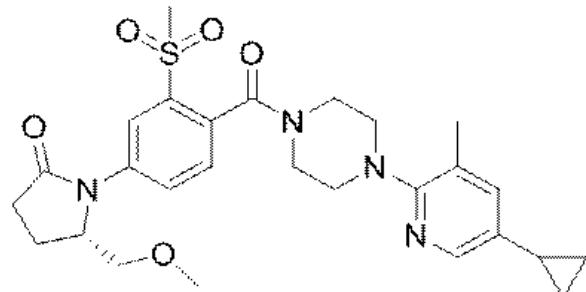


20 Usando (S)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (127 mg) y (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (478 mg) descritas en ejemplo de preparación 126, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (291 mg).

EM (ESI) m/z: 513 (M+H)⁺.

Ejemplo 299

Síntesis de (S)-1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}-5-metoximetilpirrolidin-2-ona

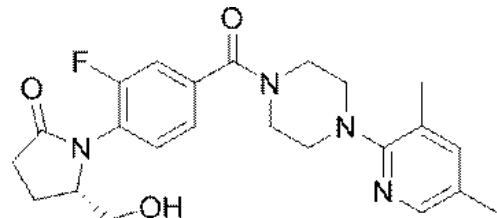


- 5 Usando (S)-1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (240 mg) descrita en ejemplo 298 y tosilato de metilo (71 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (28 mg).

EM (ESI) m/z: 527 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 300

10 Síntesis de (S)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-2-fluorofenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona

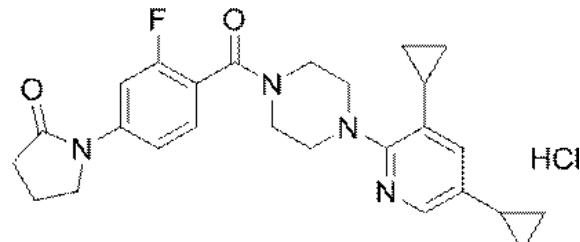


Usando (S)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (127 mg) y (4-bromo-3-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (392 mg) descritas en ejemplo de preparación 125 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (155 mg).

- 15 EM (ESI) m/z: 427 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 301

Síntesis de hidrocloruro de 1-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}pirrolidin-2-ona

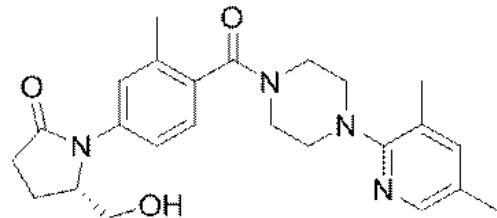


- 20 Usando [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](2-fluoro-4-yodofenil)metanona (380 mg) descrita en ejemplo de preparación 164 y pirrolidin-2-ona (80 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 141, se obtuvo el compuesto del título (84 mg).

EM (ESI) m/z: 449 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 302

Síntesis de (S)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona

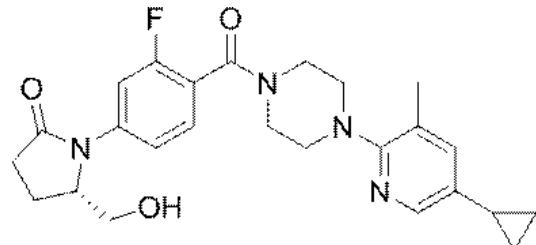


5 Usando (S)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (168 mg) y (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (516 mg) descritas en ejemplo de preparación 118, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (99 mg).

EM (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 303

10 Síntesis de (S)-1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona

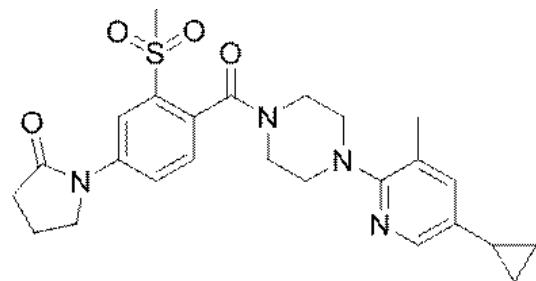


Usando (S)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (127 mg) y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (418 mg) descritas en ejemplo de preparación 121, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (36 mg).

15 EM (ESI) m/z: 453 (M+H)⁺.

Ejemplo 304

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}pirrolidin-2-ona

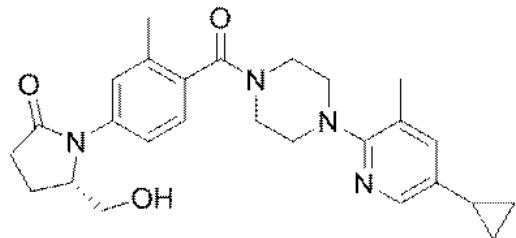


20 Usando pirrolidin-2-ona (47 mg) y (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (239 mg) descritas en ejemplo de preparación 126, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (204 mg).

EM (ESI) m/z: 483 (M+H)⁺.

Ejemplo 305

Síntesis de (S)-1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona

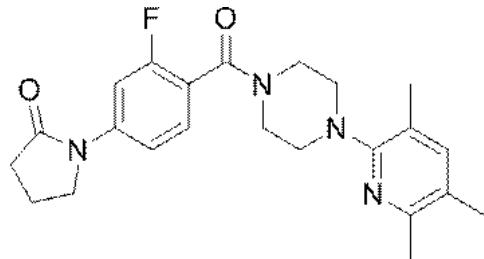


- 5 Usando (S)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (153 mg) y (4-bromo-2-metilfenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (500 mg) descritas en ejemplo de preparación 124, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (183 mg).

EM (ESI) m/z: 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 306

10 Síntesis de 1-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}pirrolidin-2-ona

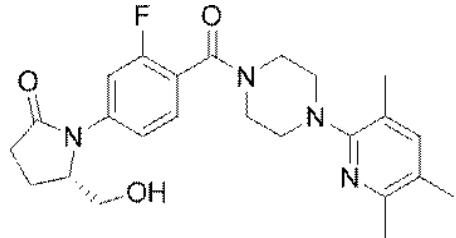


Usando pirrolidin-2-ona (94 mg) y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (406 mg) descritas en ejemplo de preparación 128 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (368 mg).

- 15 EM (ESI) m/z: 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 307

Síntesis de (S)-1-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona

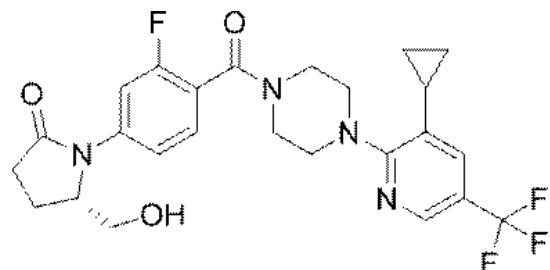


- 20 Usando (S)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (406 mg) descritas en ejemplo de preparación 128 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (171 mg).

EM (ESI) m/z: 441 (M+H)⁺.

Ejemplo 308

Síntesis de (S)-1-{4-[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona

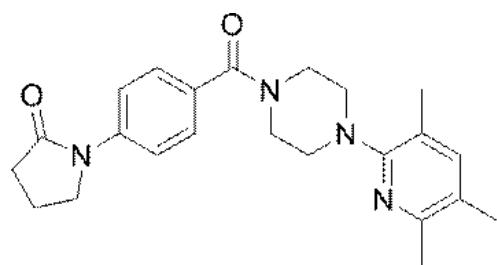


- 5 Usando (S)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona y (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3-ciclopropil-5-trifluorometilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (945 mg) descritas en ejemplo de preparación 123, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (371 mg).

EM (ESI) m/z: 507 (M+H)⁺.

Ejemplo 309

- 10 Síntesis de 1-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}pirrolidin-2-ona

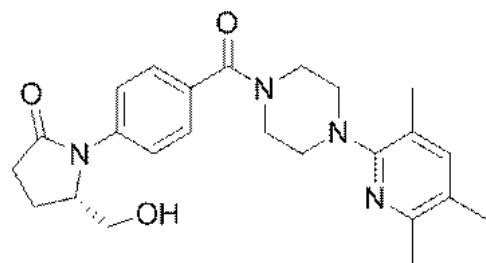


Usando pirrolidin-2-ona (94 mg) y (4-yodofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (435 mg) descritas en ejemplo de preparación 120, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (234 mg).

- 15 EM (ESI) m/z: 393 (M+H)⁺.

Ejemplo 310

- Síntesis de (S)-5-hidroximetil-1-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}pirrolidin-2-ona

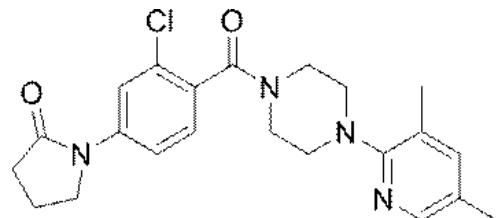


- 20 Usando (S)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona y (4-yodofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (871 mg) descritas en ejemplo de preparación 120, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (348 mg).

EM (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 311

Síntesis de 1-{3-cloro-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}pirrolidin-2-ona

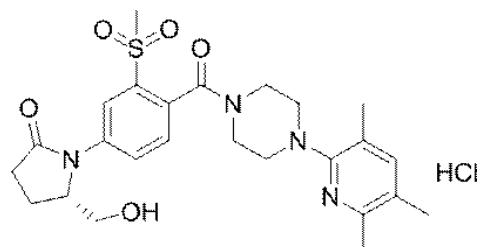


Usando pirrolidin-2-ona (23 mg) y (4-bromo-2-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (100 mg) descritas en ejemplo de preparación 119, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (67 mg).

EM (ESI) m/z: 413 (M+H)⁺.

Ejemplo 312

Síntesis de hidrocloruro de (S)-5-hidroximetil-1-{3-metanosulfonil-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}pirrolidin-2-ona

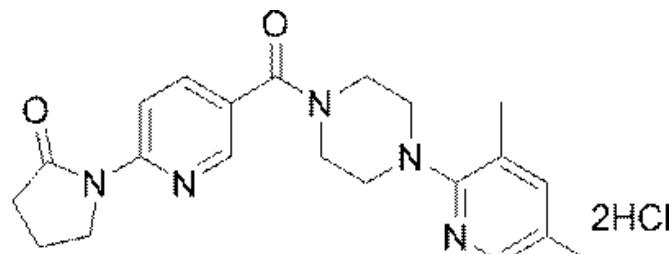


Usando (S)-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona y (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (233 mg) descritas en ejemplo de preparación 122, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 141, se obtuvo el compuesto del título.

EM (ESI) m/z: 501 (M+H)⁺.

Ejemplo 313

Síntesis de dihidrocloruro de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}pirrolidin-2-ona

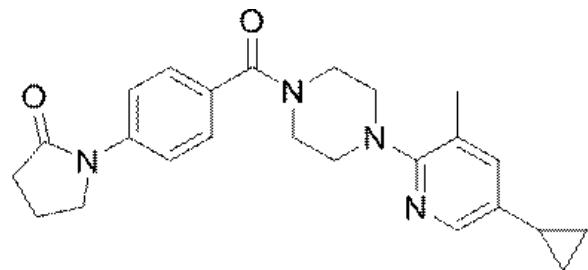


Usando pirrolidin-2-ona (94 mg) y (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (375 mg) descritas en ejemplo de preparación 127, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 141, se obtuvo el compuesto del título (211 mg).

EM (ESI) m/z: 380 (M+H)⁺.

Ejemplo 314

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}pirrolidin-2-ona

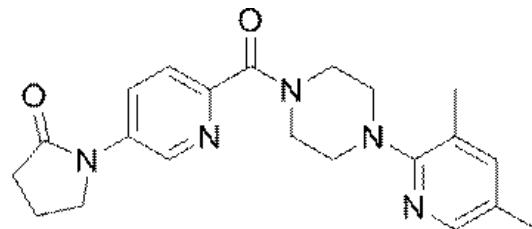


5 Usando pirrolidin-2-ona (94 mg) y [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (447 mg) descritas en ejemplo de preparación 117, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (246 mg).

EM (ESI) m/z: 405 (M+H)⁺.

Ejemplo 315

Síntesis de 1-{6-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il}pirrolidin-2-ona

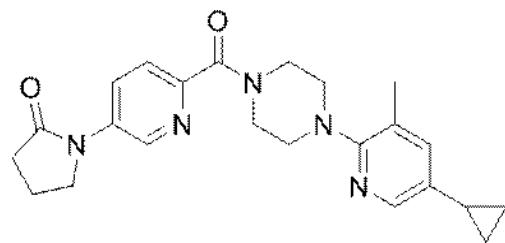


10 Usando pirrolidin-2-ona (94 mg) y (5-bromopiridin-2-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (375 mg) descritas en ejemplo de preparación 134, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (272 mg).

EM (ESI) m/z: 380 (M+H)⁺.

Ejemplo 316

Síntesis de 1-{6-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il}pirrolidin-2-ona

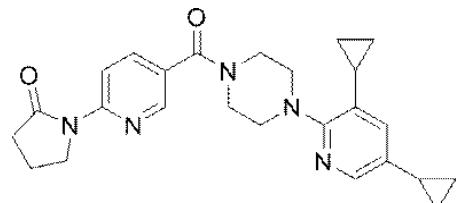


20 Usando pirrolidin-2-ona (72 mg) y (5-bromopiridin-2-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (310 mg) descritas en ejemplo de preparación 135, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (186 mg).

EM (ESI) m/z: 406 (M+H)⁺.

Ejemplo 318

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}pirrolidin-2-ona

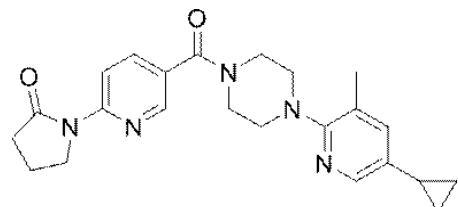


Usando pirrolidin-2-ona (94 mg) y (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (427 mg) descritas en ejemplo de preparación 143, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (210 mg).

EM (ESI) m/z: 432 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 319

Síntesis de 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}pirrolidin-2-ona

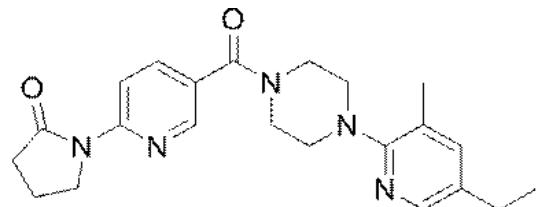


10 Usando pirrolidin-2-ona (130 mg) y (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (554 mg) descritas en ejemplo de preparación 144, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (25 mg).

EM (ESI) m/z: 406 (M+H)⁺.

Ejemplo 320

Síntesis de 1-{5-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}pirrolidin-2-ona

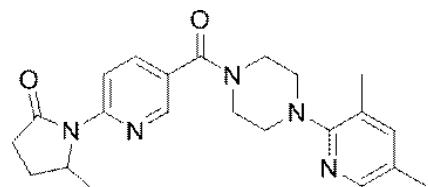


15 Usando pirrolidin-2-ona (49 mg) y (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (200 mg) descritas en ejemplo de preparación 145, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (113 mg).

EM (ESI) m/z: 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 321

20 Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilpirrolidin-2-ona

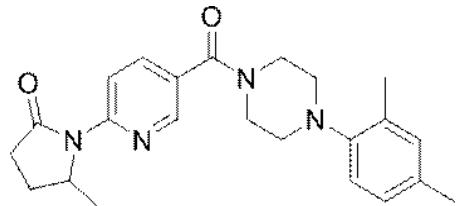


Usando 5-metilpirrolidin-2-ona (99 mg) y (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (375 mg) descritas en ejemplo de preparación 127, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (171 mg).

25 EM (ESI) m/z: 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 322

Síntesis de 1-{5-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilpirrolidin-2-ona

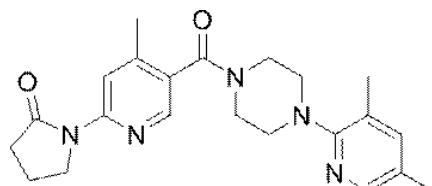


5 Usando 5-metilpirrolidin-2-ona (99 mg) y (6-bromopiridin-3-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (374 mg) descritas en ejemplo de preparación 115, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (176 mg).

EM (ESI) m/z: 393 (M+H)⁺.

Ejemplo 323

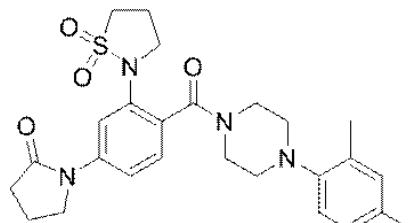
Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}pirrolidin-2-ona



10 La pirrolidin-2-ona (322 mg) se disolvió en N,N-dimetilformamida (4 ml), se agregó hidruro de sodio (159 mg) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se agregó [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (620 mg) descrita en el ejemplo de preparación 146, y la mezcla se agitó a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (125 mg).

EM (ESI) m/z: 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 324

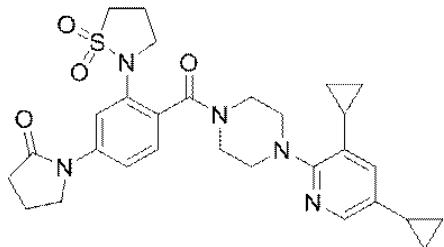
Síntesis de 1-[4-{4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-3-(1,1-dioxo-1λ⁶-isoxazolidin-2-il)fenil]pirrolidin-2-ona

20 Usando pirrolidin-2-ona (432 mg) y 4-bromo-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)benzoato de metilo (1,54 g) descritos en el ejemplo de preparación 13, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo 2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo (1,12 g). El 2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo obtenido (1,12 g) se disolvió en una solución de metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml), se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (5 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 4 horas. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción, y la mezcla se neutraliza con ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó para dar ácido 2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoico (720 mg). Una mezcla de ácido 2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoico obtenido (250 mg), hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi[1.3.5]triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) (242 mg) se disolvió en etanol (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (330 mg).

EM (ESI) m/z: 497 (M+H)⁺.

Ejemplo 325

Síntesis de 1-[4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isoxazolidin-2-il)fenil]pirrolidin-2-ona

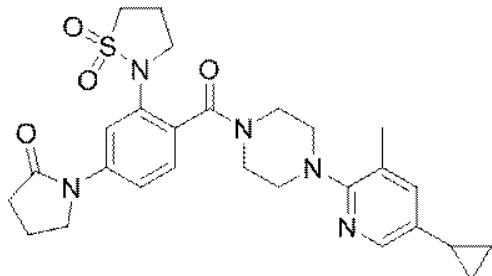


- 5 Usando ácido 2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoico (243 mg), que es un intermedio descrito en el ejemplo 324, y 1-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina (200 mg) descrita en el ejemplo de preparación 88, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 93, se obtuvo el compuesto del título (227 mg).

EM (ESI) m/z: 550 (M+H)⁺.

Ejemplo 326

Síntesis de 1-[4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isoxazolidin-2-il)fenil]pirrolidin-2-ona

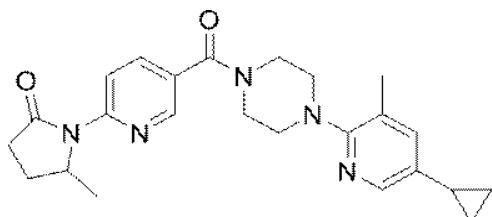


- 15 Usando ácido 2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-4-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoico (220 mg), que es un intermedio descrito en el ejemplo 324, y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (162 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 93, se obtuvo el compuesto del título (144 mg).

EM (ESI) m/z: 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 327

- 20 Síntesis de 1-[5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il]-5-metilpirrolidin-2-ona

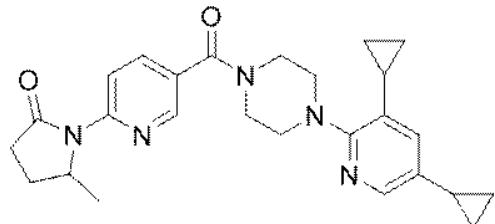


Usando 5-metilpirrolidin-2-ona (64 mg) y (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (260 mg) descritas en el ejemplo de preparación 144, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (66 mg).

- 25 EM (ESI) m/z: 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 328

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilpirrolidin-2-ona

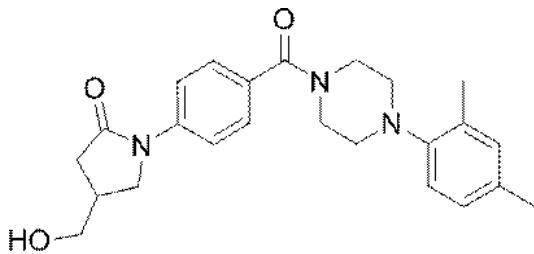


5 Usando 5-metilpirrolidin-2-ona (99 mg) y (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (427 mg) descritas en el ejemplo de preparación 143, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (133 mg).

EM (ESI) m/z: 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 338

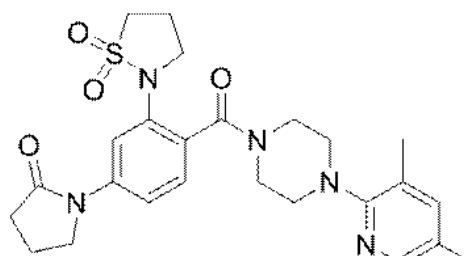
10 Síntesis de 1-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]fenil}-4-hidroximetilpirrolidin-2-ona



15 A éster metílico del ácido 1-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (1,3 g) descrito en el ejemplo 337 se añadieron tetrahidrofurano (5 ml) y borohidruro de sodio (124 mg), se añadió metanol (0,9 ml) con calentamiento bajo reflujo, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (1,06 g).

EM (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

Ejemplo 346

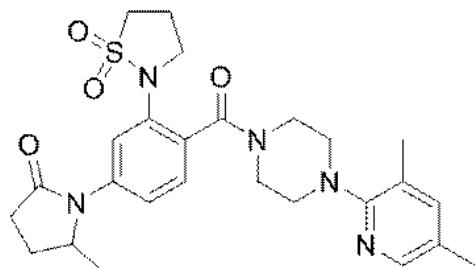
20 Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil}pirrolidin-2-ona

25 Usando [4-bromo-2-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (247 mg) descrita en el ejemplo de preparación 166 y pirrolidin-2-ona (43 mg) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (180 mg).

EM (ESI) m/z: 498 (M+H)⁺.

Ejemplo 347

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil}-5-metilpirrolidin-2-ona

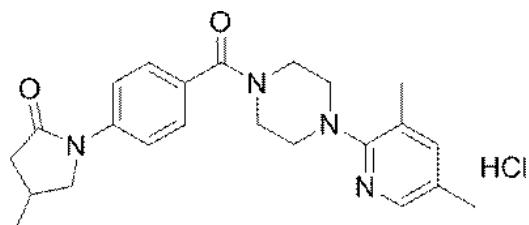


- 5 Usando [4-bromo-2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (247 mg) descrita en el ejemplo de preparación 166 y 5-metilpirrolidin-2-ona (50 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (190 mg).

EM (ESI) m/z: 512 (M+H)⁺.

Ejemplo 348

- 10 Síntesis de hidrocloruro de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-4-metilpirrolidin-2-ona

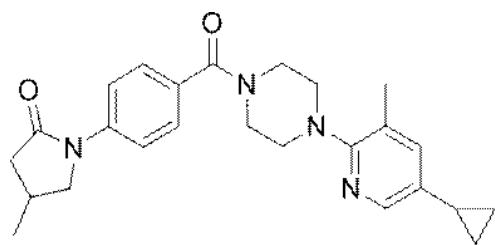


Usando 4-(4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de etilo (124 mg) descrito en el ejemplo de preparación 48 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (96 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 206, se obtuvo el compuesto del título (163 mg).

- 15 EM (ESI) m/z: 393 (M+H)⁺.

Ejemplo 349

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-4-metilpirrolidin-2-ona

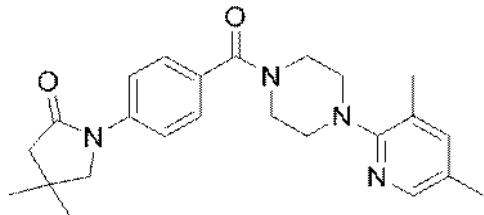


- 20 Usando 4-(4-metil-2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de etilo (124 mg) descrito en el ejemplo de preparación 48 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (109 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (48 mg).

EM (ESI) m/z: 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 350

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona

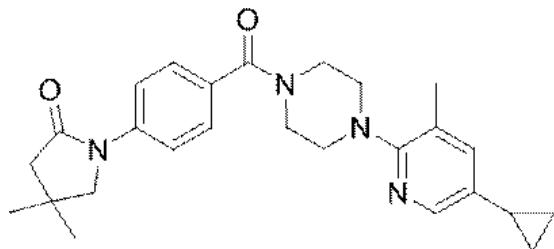


5 Usando 4-(4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de etilo (131 mg) descrito en el ejemplo de preparación 49 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (96 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (134 mg).

EM (ESI) m/z: 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 351

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona

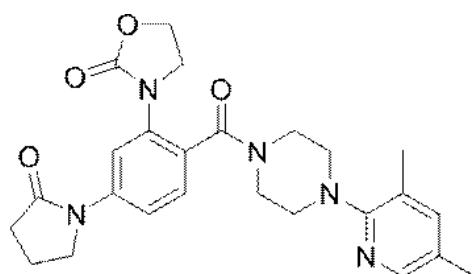


10 Usando 4-(4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de etilo (131 mg) descrito en el ejemplo de preparación 49 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (109 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (32 mg).

EM (ESI) m/z: 433 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 352

Síntesis de 3-{2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil}oxazolidin-2-ona

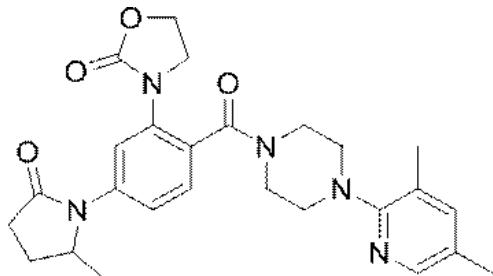


20 A una mezcla de 3-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (207 mg) descrita en el ejemplo de preparación 168, pirrolidin-2-ona (43 mg), carbonato de cesio (228 mg), aducto de tris (dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo (52 mg) y 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (24 mg) se agregó tolueno (1 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purifica por cromatografía de columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (83 mg).

25 EM (ESI) m/z: 464 (M+H)⁺.

Ejemplo 353

Síntesis de 3-{2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)fenil}oxazolidin-2-ona

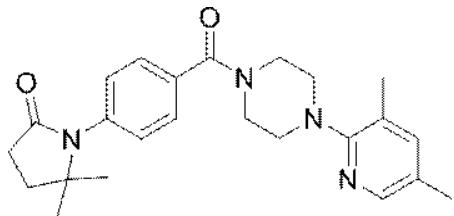


- 5 Usando 3-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}oxazolidin-2-ona (207 mg) descrita en el ejemplo de preparación 168 y 5-metilpirrolidin-2-ona (50 mg) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 352, se obtuvo el compuesto del título (50 mg).

EM (ESI) m/z: 478 (M+H)⁺.

Ejemplo 354

- 10 Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona

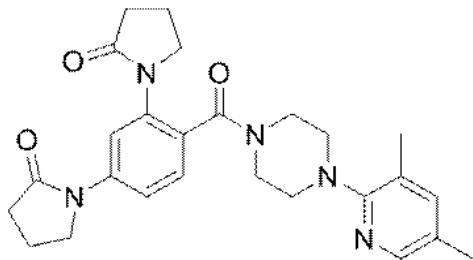


Usando [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (295 mg) descrita en el ejemplo de preparación 113 y 5,5-dimetilpirrolidin-2-ona (79 mg) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (51 mg).

- 15 EM (ESI) m/z: 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 355

Síntesis de 1,1'-(4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]carbonil)-1,3-fenileno)dipirrolidin-2-ona

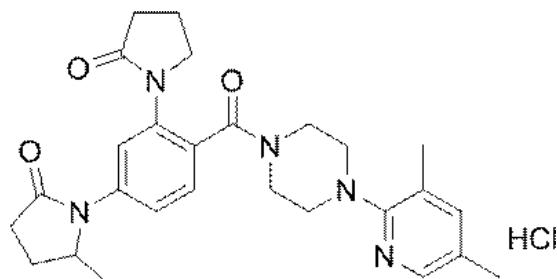


- 20 Usando 1-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}pirrolidin-2-ona (206 mg) descrita en el ejemplo de preparación 169 y pirrolidin-2-ona (43 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 352, se obtuvo el compuesto del título (73 mg).

EM (ESI) m/z: 462 (M+H)⁺.

Ejemplo 356

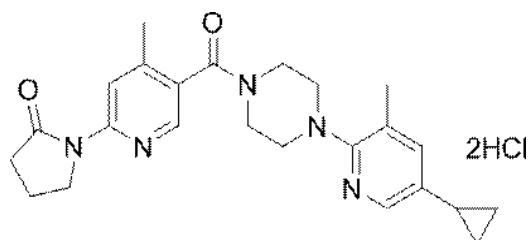
Síntesis de hidrocloruro de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil}-5-metilpirrolidin-2-ona



- 5 A una mezcla de 1-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}pirrolidin-2-ona (220 mg) descrita en el ejemplo de preparación 169, 5-metilpirrolidin-2-ona (53 mg), carbonato de cesio (243 mg), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo (55 mg), 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisopropil-1,1'-bifenilo (26 mg) se agregó tolueno (1 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo refluxo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: metanol) para dar 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil}-5-metilpirrolidin-2-ona. La 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil}-5-metilpirrolidin-2-ona obtenida se disolvió en acetato de etilo, se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (0,13 ml), y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (37 mg).
- 10 15 EM (ESI) m/z: 476 (M+H)⁺.

Ejemplo 357

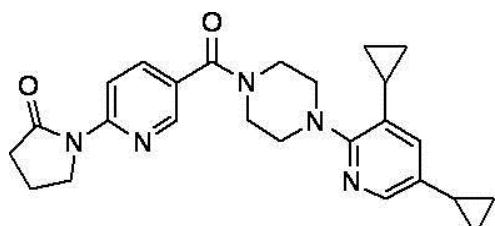
Síntesis de dihidrocloruro de 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}pirrolidin-2-ona



- 20 Bajo una corriente de nitrógeno, se suspendió hidruro de sodio (47 mg) en N, N-dimetilformamida (10 ml), se agregó pirrolidin-2-ona (74 μ l), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Luego se añadió una solución de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (210 mg) descrita en el ejemplo de preparación 140 en N,N-dimetilformamida (5 ml), y la mezcla se agitó a 95°C. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna para dar 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}pirrolidin-2-ona. La 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}pirrolidin-2-ona obtenida se disolvió en diclorometano, se añadió cloruro de hidrógeno 1N/dietil éter (5 ml), y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (12 mg).
- 25 30 EM (ESI) m/z: 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 358

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}pirrolidin-2-ona

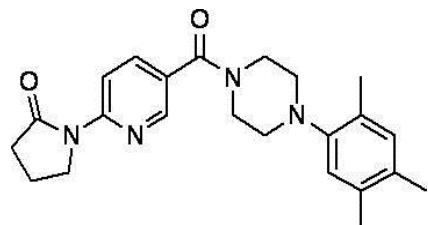


Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (510 mg) descrita en el ejemplo de preparación 143 y pirrolidin-2-ona (131 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (297 mg).

EM (ESI) m/z: 431 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 359

Síntesis de 1-[5-[4-(2,4,5-trimetilfenil)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il]pirrolidin-2-ona

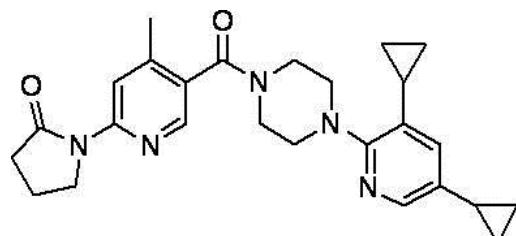


Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(2,4,5-trimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (310 mg) descrita en el ejemplo de preparación 173 y pirrolidin-2-ona (93 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (187 mg).

EM (ESI) m/z: 393 (M+H)⁺.

Ejemplo 360

Síntesis de 1-[5-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il]pirrolidin-2-ona

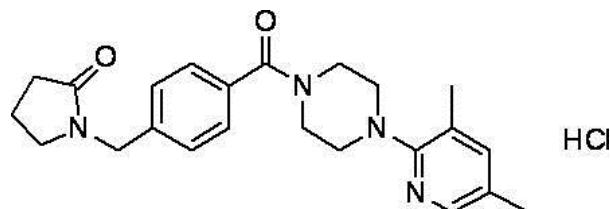


15 Usando pirrolidin-2-ona (326 μ l) y [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](6-fluoro-4-metilpiridin-3-il)metanona (400 mg) descritas en el ejemplo de preparación 174, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 323, se obtuvo el compuesto del título (187 mg).

EM (ESI) m/z: 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 361

20 Síntesis de hidrocloruro de 1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]bencil]pirrolidin-2-ona

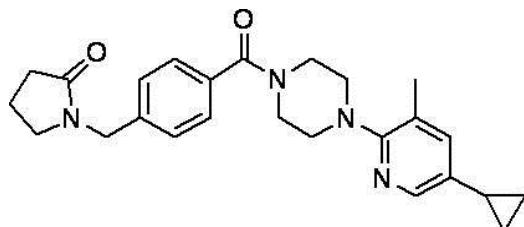


Usando ácido 4-(2-oxopirrolidin-1-ilmetil)benzoico (175 mg) y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (153 mg) descritos en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 187, se obtuvo el compuesto del título (246 mg).

25 EM (ESI) m/z: 393 (M+H)⁺.

Ejemplo 362

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]bencil}pirrolidin-2-ona

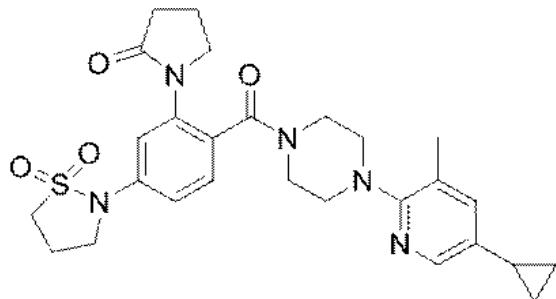


5 Usando ácido 4-(2-oxopirrolidin-1-ilmetil)benzoico (132 mg) y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (156 mg) descritos en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 87, se obtuvo el compuesto del título (91 mg).

EM (ESI) m/z: 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 363

10 Síntesis de 1-{2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil}pirrolidin-2-ona

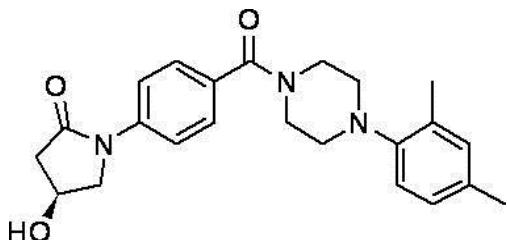


15 Usando 4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo (131 mg) descrito en el ejemplo de preparación 33 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (84 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (8,3 mg).

EM (ESI) m/z: 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 364

Síntesis de (S)-1-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]fenil}-4-hidroxipirrolidin-2-ona

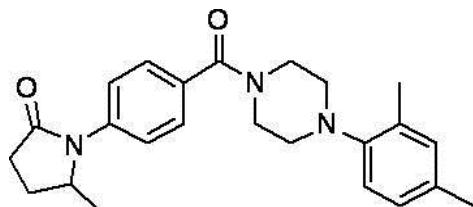


20 Usando (4-bromofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (1,87 g) descrita en el ejemplo de preparación 170 y (S)-4-hidroxipirrolidin-2-ona (556 mg) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (760 mg).

EM (ESI) m/z: 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 366

Síntesis de 1-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metilpirrolidin-2-ona

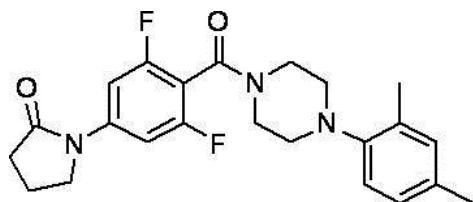


- 5 Usando (4-bromofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (747 g) descrita en el ejemplo de preparación 170 y 5-metilpirrolidin-2-ona (198 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (367 mg).

EM (ESI) m/z: 392 (M+H)⁺.

Ejemplo 367

Síntesis de 1-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}pirrolidin-2-ona



- 10 Usando (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (819 g) descrita en el ejemplo de preparación 109 y pirrolidin-2-ona (0,16 ml), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (49 mg).

EM (ESI) m/z: 414 (M+H)⁺.

Ejemplo 368

Síntesis de 1-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonifenil}pirrolidin-2-ona

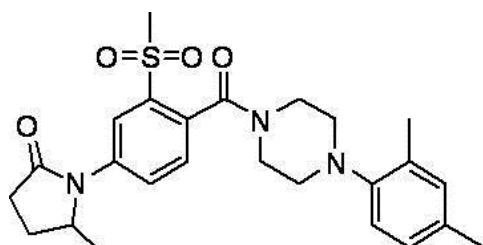


- 20 Usando (4-bromo-2-metanosulfonifenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (451 mg) descrita en el ejemplo de preparación 110 y pirrolidin-2-ona (80 µl), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (244 mg).

EM (ESI) m/z: 456 (M+H)⁺.

Ejemplo 370

Síntesis de 1-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonifenil}-5-metilpirrolidin-2-ona

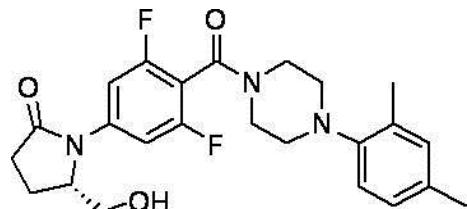


Usando (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (903 mg) descrita en el ejemplo de preparación 110 y 5-metilpirrolidin-2-ona (198 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (412 mg).

EM (ESI) m/z: 470 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 371

Síntesis de (S)-1-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona

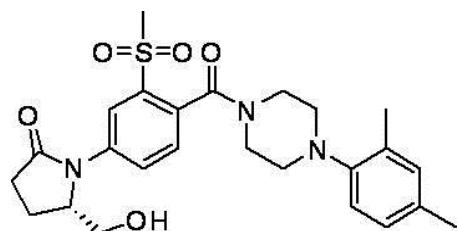


Usando (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (819 mg) descrita en el ejemplo de preparación 109 y 5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (230 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (133 mg).

EM (ESI) m/z: 444 (M+H)⁺.

Ejemplo 372

Síntesis de (S)-1-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}-5-hidroximetilpirrolidin-2-ona

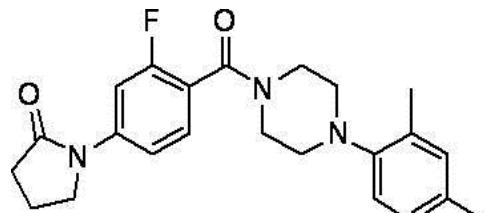


Usando (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (903 mg) descrita en el ejemplo de preparación 110 y 5-hidroximetilpirrolidin-2-ona (230 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (486 mg).

EM (ESI) m/z: 486 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 373

Síntesis de 1-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}pirrolidin-2-ona

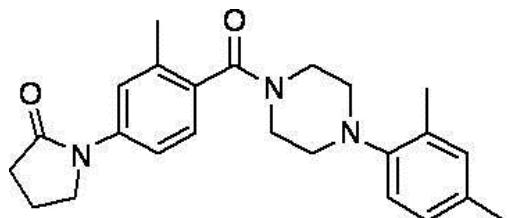


Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (783 mg) descrita en el ejemplo de preparación 116 y pirrolidin-2-ona (0,16 ml), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (313 mg).

EM (ESI) m/z: 396 (M+H)⁺.

Ejemplo 374

Síntesis de 1-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}pirrolidin-2-ona

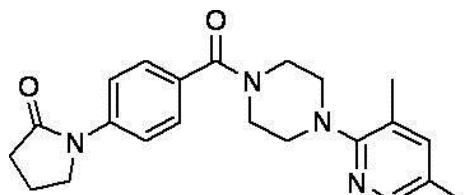


5 Usando (4-bromo-2-metilfenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (775 mg) descrita en el ejemplo de preparación 130 y pirrolidin-2-ona (0,16 ml), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (182 mg).

EM (ESI) m/z: 392 (M+H)⁺.

Ejemplo 377

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}pirrolidin-2-ona

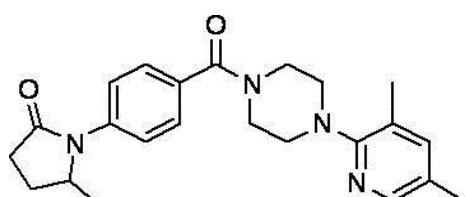


10 Usando [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (568 mg) descrita en el ejemplo de preparación 113 y pirrolidin-2-ona (0,12 ml), y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (427 mg).

EM (ESI) m/z: 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 378

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metilpirrolidin-2-ona

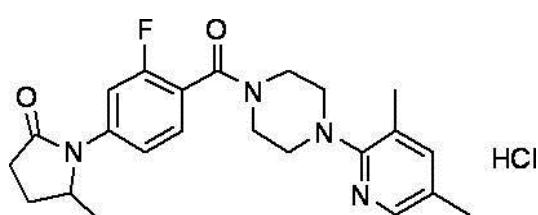


20 Usando ácido 4-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)benzoico (438 mg) descrito en el ejemplo de preparación 50 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (383 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 93, se obtuvo el compuesto del título (406 mg).

EM (ESI) m/z: 393 (M+H)⁺.

Ejemplo 379

Síntesis de hidrocloruro de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metilpirrolidin-2-ona



25 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (1,03 g) descrita en el ejemplo de preparación 114 y 5-metilpirrolidin-2-ona (258 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 141, se obtuvo el compuesto del título (300 mg).

EM (ESI) m/z: 411 (M+H)⁺.

Ejemplo 380

Síntesis de 1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]3-metanosulfonilfenil]-5-metilpirrolidin-2-ona

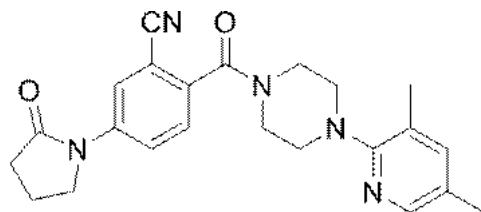


- 5 Usando (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (864 mg) descrita en el ejemplo de preparación 112 y 5-metilpirrolidin-2-ona (258 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (304 mg).

EM (ESI) m/z: 471 (M+H)⁺.

Ejemplo 381

10 Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo

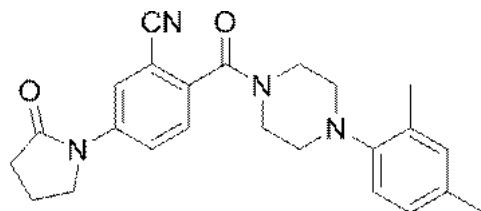


Usando 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (399 mg) descrito en el ejemplo de preparación 187 y pirrolidin-2-ona (115 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (275 mg).

- 15 EM (ESI) m/z: 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 382

Síntesis de 2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo

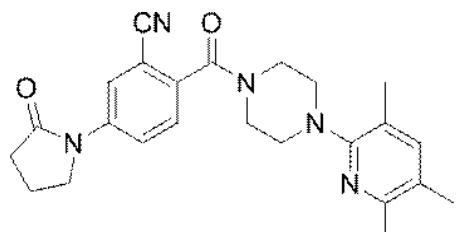


- 20 Usando 5-bromo-2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (398 mg) descrito en el ejemplo de preparación 188 y pirrolidin-2-ona (115 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (377 mg).

EM (ESI) m/z: 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 383

Síntesis de 5-(2-oxopirrolidin-1-il)-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo

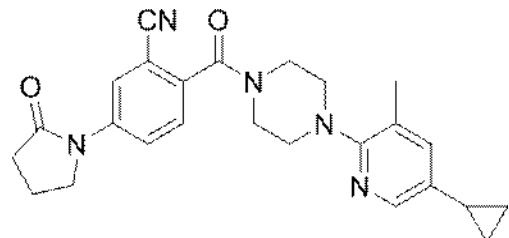


Usando 5-bromo-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (413 mg) descrito en el ejemplo de preparación 172 y pirrolidin-2-ona (115 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (378 mg).

EM (ESI) m/z: 418 ($M+H$)⁺.

5 Ejemplo 384

Síntesis de 2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo

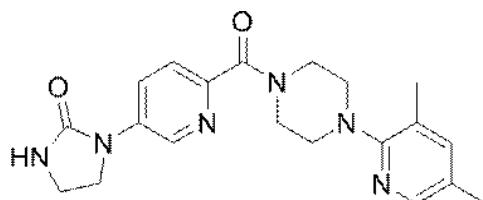


10 Usando 5-bromo-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (723 mg) descrito en el ejemplo de preparación 189 y pirrolidin-2-ona (196 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (668 mg).

EM (ESI) m/z: 430 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 387

Síntesis de 1-[6-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il]imidazolidin-2-ona

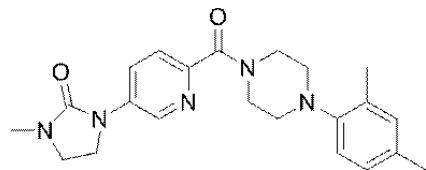


15 El subproducto resultante del ejemplo 386 se purificó por cromatografía de columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (26 mg).

EM (ESI) m/z: 381 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 389

Síntesis de 1-[6-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il]-3-metilimidazolidin-2-ona

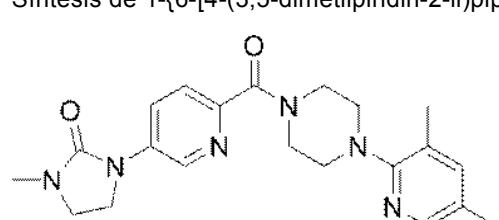


20 Usando 1-metil-2-imidazolidinona (37 mg) y (5-bromopiridin-2-il)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (140 mg) descritas en el ejemplo de preparación 137, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (78 mg).

EM (ESI) m/z: 394 ($M+H$)⁺.

25 Ejemplo 390

Síntesis de 1-[6-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il]-3-metilimidazolidin-2-ona

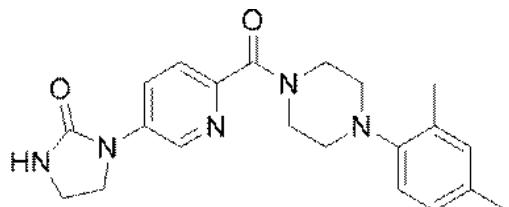


Usando 1-metil-2-imidazolidinona (53 mg) y (5-bromopiridin-2-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (200 mg) descritas en el ejemplo de preparación 134, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (130 mg).

EM (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 391

Síntesis de 1-[6-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il]imidazolidin-2-ona

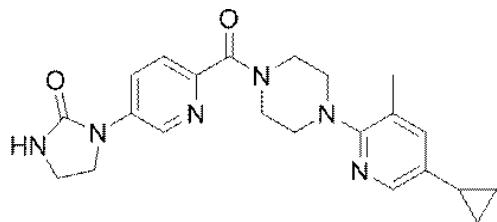


10 A una mezcla de 1-acetil-3-[6-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il]imidazolidin-2-ona (70 mg) descrita en el ejemplo 388 y carbonato de potasio (35 mg) se añadió metanol (5 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (23 mg).

EM (ESI) m/z: 380 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 393

Síntesis de 1-[6-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il]imidazolidin-2-ona

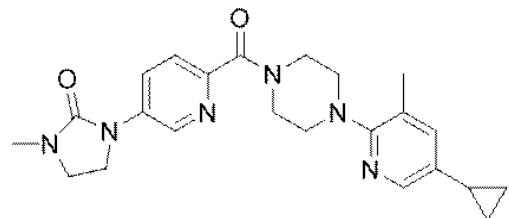


20 Usando 1-acetil-3-[6-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il]imidazolidin-2-ona (220 mg) descrita en el ejemplo 392, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (157 mg).

EM (ESI) m/z: 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 394

Síntesis de 1-[6-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il]-3-metilimidazolidin-2-ona

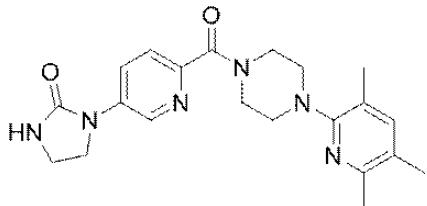


25 Usando 1-[6-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il]imidazolidin-2-ona (280 mg) descrita en el ejemplo 393 y yoduro de metilo (51 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (211 mg).

EM (ESI) m/z: 421 (M+H)⁺.

Ejemplo 397

Síntesis de 1-{6-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il}imidazolidin-2-ona

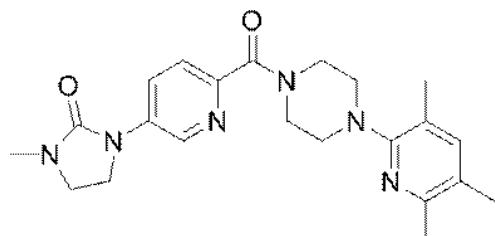


5 Usando 1-acetyl-3-{6-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il}imidazolidin-2-ona (470 mg) descrita en el ejemplo 395, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (356 g).

EM (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 398

Síntesis de 1-metil-3-{6-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il}imidazolidin-2-ona

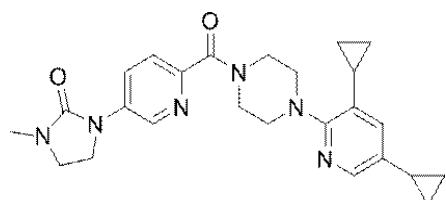


10 Usando 1-{6-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il}imidazolidin-2-ona (136 mg) descrita en el ejemplo 397 y yoduro de metilo (26 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (109 mg).

EM (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 399

Síntesis de 1-{6-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il}-3-metilimidazolidin-2-ona

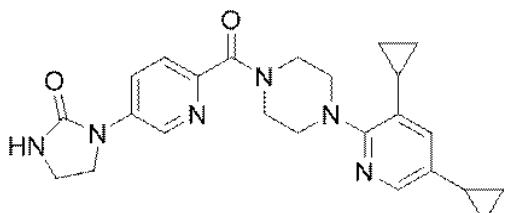


20 Usando 1-metil-2-imidazolidinona (181 mg) y (5-bromopiridin-2-il)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (700 mg) descritas en el ejemplo de preparación 142 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (253 mg).

EM (ESI) m/z: 447 (M+H)⁺.

Ejemplo 400

Síntesis de 1-{6-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il}imidazolidin-2-ona



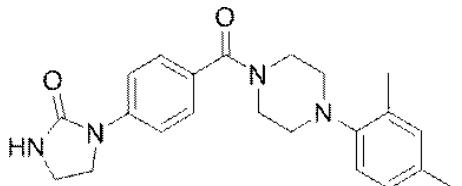
25 Usando 1-acetyl-3-{6-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-3-il}imidazolidin-2-ona (140 mg) descrita en el ejemplo 396, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se

obtuvo el compuesto del título (84 mg).

EM (ESI) m/z: 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 401

Síntesis de 1-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona

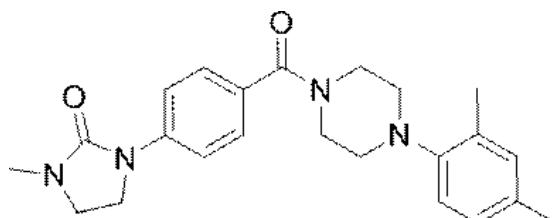


Usando 4-(3-acetil-2-oxoimidazolidin-1-il)benzoato de metilo (290 mg) descrito en el ejemplo de preparación 59 y 1-(2,4-dimetilfenil)piperazina (209 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (188,5 mg).

EM (ESI) m/z: 379 (M+H)⁺.

Ejemplo 403

Síntesis de 1-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona

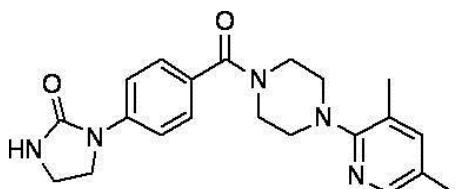


Usando 1-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (100 mg) descrita en el ejemplo 401 y yoduro de metilo (18 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (69 mg).

EM (ESI) m/z: 393 (M+H)⁺.

Ejemplo 406

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona

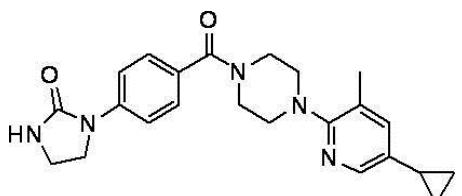


Usando 1-acetil-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (135 mg) descrita en el ejemplo 404, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (112 mg).

EM (ESI) m/z: 380 (M+H)⁺.

Ejemplo 407

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona



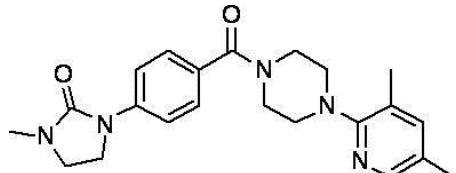
Usando 1-acetil-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (143 mg)

descrita en el ejemplo 405, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (123 mg).

EM (ESI) m/z: 406 (M+H)⁺.

Ejemplo 408

- 5 Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona

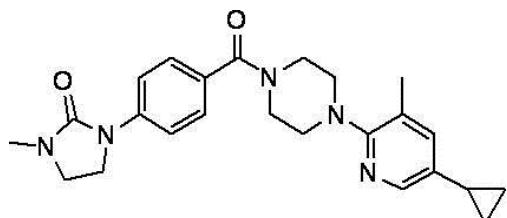


Usando (4-bromofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (225 mg) descrita en el ejemplo de preparación 165 y 1-metilimidazolidin-2-ona (90 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (58 mg).

10 EM (ESI) m/z: 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 409

- Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona

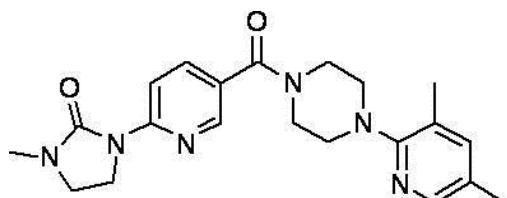


15 Usando (4-bromofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (240 mg) descrita en el ejemplo de preparación 185 y 1-metilimidazolidin-2-ona (90 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (24 mg).

EM (ESI) m/z: 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 411

- Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-3-metilimidazolidin-2-ona

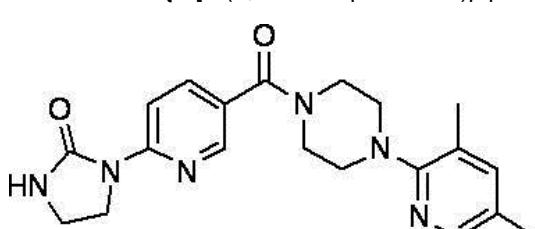


20 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (225 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y 1-metilimidazolidin-2-ona (90 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (193 mg).

EM (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 414

- Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}imidazolidin-2-ona

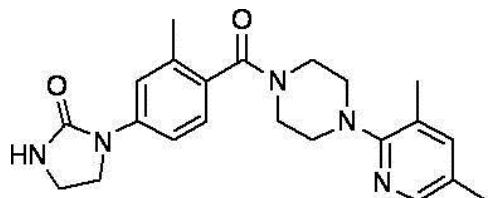


Usando 1-acetil-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}imidazolidin-2-ona (120 mg) descrita en el ejemplo 410, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (108 mg).

EM (ESI) m/z: 381 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 415

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}imidazolidin-2-ona

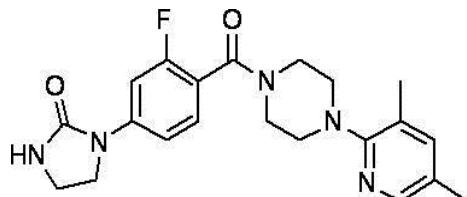


Usando 1-acetil-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}imidazolidin-2-ona (120 mg) descrita en el ejemplo 412, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (103 mg).

EM (ESI) m/z: 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 416

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}imidazolidin-2-ona

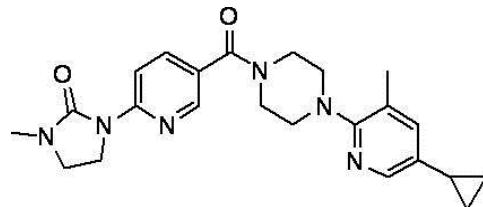


15 Usando 1-acetil-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}imidazolidin-2-ona (120 mg) descrita en el ejemplo 413, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (106 mg).

EM (ESI) m/z: 398 (M+H)⁺.

Ejemplo 418

20 Síntesis de 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-3-metilimidazolidin-2-ona

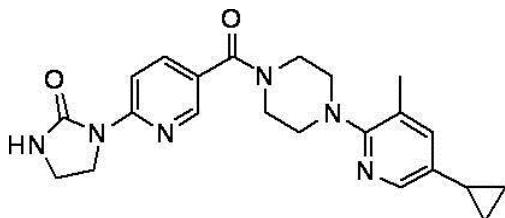


Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (241 mg) descrita en el ejemplo de preparación 144 y 1-metilimidazolidin-2-ona (90 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (154 mg).

25 EM (ESI) m/z: 421 (M+H)⁺.

Ejemplo 419

Síntesis de 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}imidazolidin-2-ona

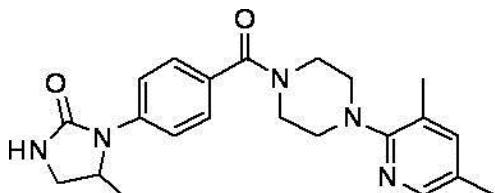


5 Usando 1-acetil-3-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}imidazolidin-2-ona (120 mg) descrita en el ejemplo 417, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (101 mg).

EM (ESI) m/z: 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 421

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metilimidazolidin-2-ona

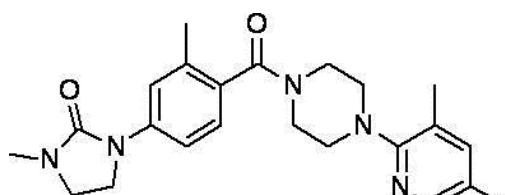


10 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (105 mg) descrita en el ejemplo 420 se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción, se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5%, y la mezcla se extrajo con cloroformo/metanol (10/1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se lavó en suspensión con IPE para dar el compuesto del título (86 mg).

EM (ESI) m/z: 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 422

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}-3-metilimidazolidin-2-ona

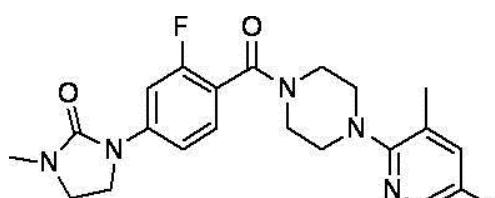


15 Usando (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (233 mg) descrita en el ejemplo de preparación 118 y 1-metilimidazolidin-2-ona (90 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (203 mg).

EM (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 423

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-3-metilimidazolidin-2-ona



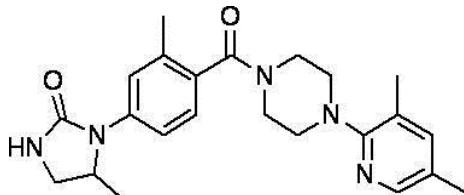
Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (235 mg) descrita en el ejemplo

de preparación 114 y 1-metilimidazolidin-2-ona (90 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (202 mg).

EM (ESI) m/z: 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 424

5 Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}-5-metilimidazolidin-2-ona



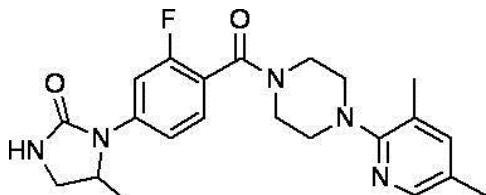
Usando (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (155 mg) descrita en el ejemplo de preparación 118 y 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (132 mg) descrita en el ejemplo de preparación 52, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (90 mg).

10 Usando la 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona obtenida (90 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 421, se obtuvo el compuesto del título (53 mg).

EM (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 425

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metilimidazolidin-2-ona

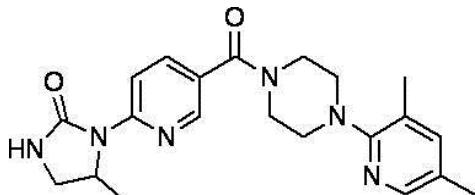


Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (157 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (132 mg) descrita en el ejemplo de preparación 52, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona. Usando la 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona obtenida, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 421, se obtuvo el compuesto del título (89 mg).

25 EM (ESI) m/z: 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 426

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilimidazolidin-2-



30 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (106 mg) descrita en el ejemplo de preparación 52, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo 3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (132 mg). La 3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona obtenida (132 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml), se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,11 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió

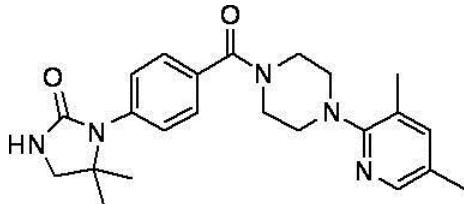
35 solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5%, y el disolvente se evaporó, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de carbonato ácido de sodio 5% y salmuera

saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (83 mg).

EM (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 427

- 5 Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5,5-dimetilimidazolidin-2-ona

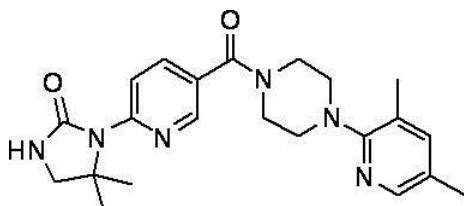


10 Usando (4-bromofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 165 y 1-(4-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (112 mg) descrita en el ejemplo de preparación 54, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 426, se obtuvo el compuesto del título (57 mg) a través de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-1-(4-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

Ejemplo 428

- Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5,5-dimetilimidazolidin-2-ona

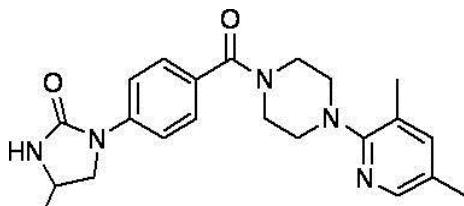


15 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y 1-(4-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (112 mg) descrita en el ejemplo de preparación 54, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 426, se obtuvo el compuesto del título (56 mg) a través de 3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-1-(4-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (119 mg).

EM (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 430

- Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-4-metilimidazolidin-2-ona

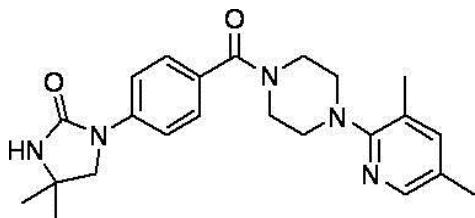


25 Usando 3-benzoil-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-4-metilimidazolidin-2-ona (32 mg) descrita en el ejemplo de preparación 429, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (18 mg).

EM (ESI) m/z: 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 432

Síntesis de 1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil]-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona

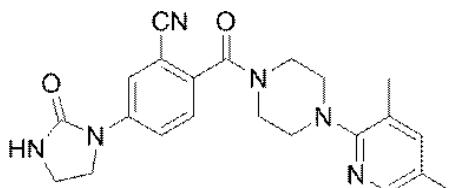


5 Usando 3-benzoil-1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil]-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (113 mg) descrita en el ejemplo 431, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (73 mg).

EM (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

Ejemplo 434

Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo

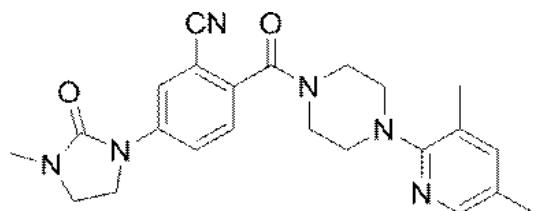


10 Usando 5-(3-acetyl-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (713 mg) descrito en el ejemplo 433, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (526 mg).

EM (ESI) m/z: 405 (M+H)⁺.

Ejemplo 436

Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo

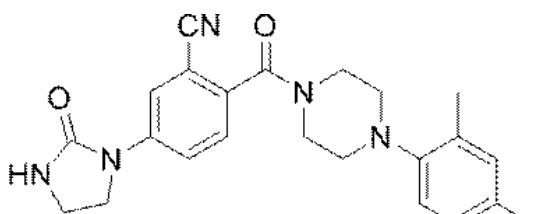


20 Usando 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (399 mg) descrito en el ejemplo de preparación 187 y 1-metilimidazolidin-2-ona (120 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (323 mg).

EM (ESI) m/z: 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 437

Síntesis de 2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo

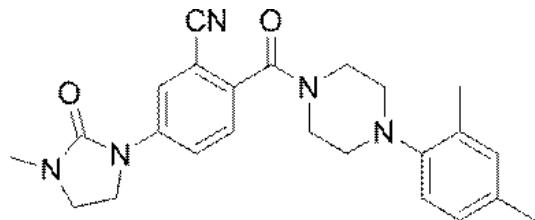


25 Usando 5-(3-acetyl-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (468 mg) descrito en el ejemplo 435, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (193 mg).

EM (ESI) m/z: 404 (M+H)⁺.

Ejemplo 439

Síntesis de 2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]-5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo

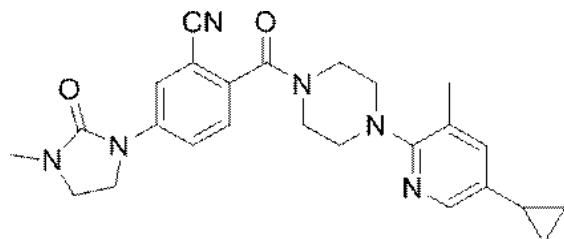


- 5 Usando 5-bromo-2-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (398 mg) descrito en el ejemplo de preparación 188 y 1-metilimidazolidin-2-ona (120 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (394 mg).

EM (ESI) m/z: 418 (M+H)⁺.

Ejemplo 440

- 10 Síntesis de 2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo

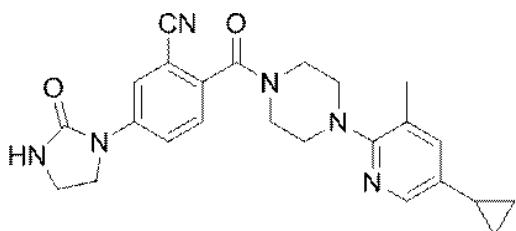


- 15 Usando 5-bromo-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (425 mg) descrito en el ejemplo de preparación 189 y 1-metilimidazolidin-2-ona (120 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (364 mg).

EM (ESI) m/z: 445 (M+H)⁺.

Ejemplo 441

Síntesis de 2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo

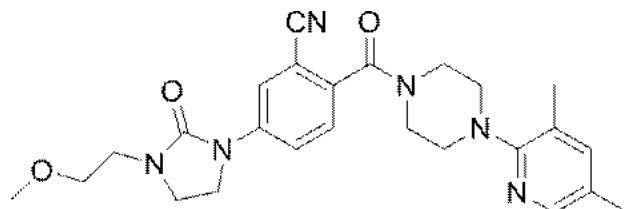


- 20 Usando 5-(3-acetyl-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (378 mg) descrito en el ejemplo 438, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (252 mg).

EM (ESI) m/z: 431 (M+H)⁺.

Ejemplo 442

Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-[3-(2-metoxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il]benzonitrilo

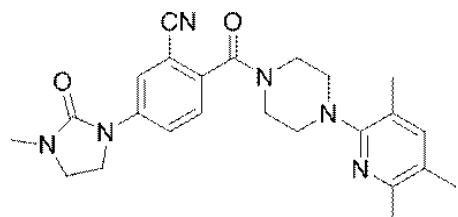


- 5 Usando 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo (399 mg) descrito en el ejemplo 434 y 1-bromo-2-metoxietano (165 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (337 mg).

EM (ESI) m/z: 463 (M+H)⁺.

Ejemplo 443

10 Síntesis de 5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo

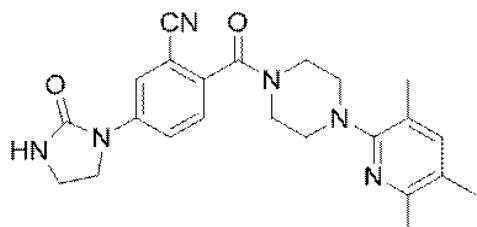


Usando 5-bromo-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (413 mg) descrito en el ejemplo 172 y 1-metilimidazolidin-2-ona (120 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (378 mg).

- 15 EM (ESI) m/z: 433 (M+H)⁺.

Ejemplo 445

Síntesis de 5-(2-oxoimidazolidin-1-il)-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo

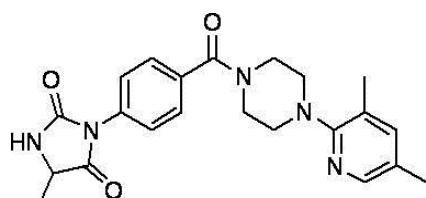


- 20 Usando 5-(3-acetyl-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (921 mg) descrito en el ejemplo 444, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (743 mg).

EM (ESI) m/z: 419 (M+H)⁺.

Ejemplo 449

Síntesis de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]}fenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona

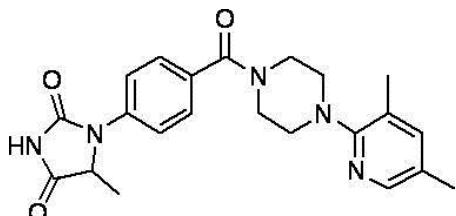


Usando (4-bromofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 165 y 5-metilimidazolidina-2,4-diona (55 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (33 mg).

EM (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 450

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona

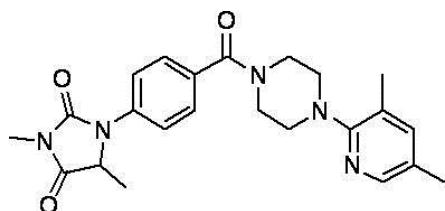


10 1-{4-[4-(3,5-Dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona (172 mg) descrita en el ejemplo 448 se disolvió en 1, 2-dicloroetano (5 ml), se añadió ácido trifluorometanosulfónico (0,18 ml), y la mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5%, y la mezcla se extrajo con cloroformo/metanol (10:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (92 mg).

EM (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 451

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

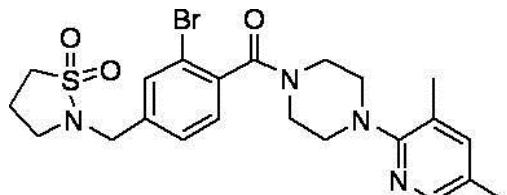


20 Usando 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona (50 mg) descrita en el ejemplo 450 y yoduro de metilo (9,2 µl), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (26 mg).

EM (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 461

Síntesis de [2-bromo-4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

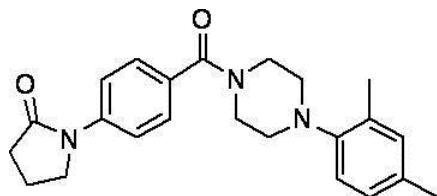


25 Usando 2-bromo-4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)benzoato de metilo (312 mg) descrito en el ejemplo de preparación 177 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (171 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (384 mg).

EM (ESI) m/z: 507 (M+H)⁺.

Ejemplo 500

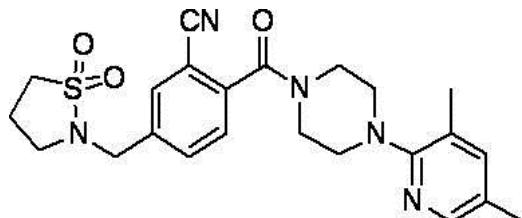
Preparación de 1-{4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]fenil}pirrolidin-2-ona



5 Usando [4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (6,0 g) descrita en el ejemplo de preparación 109 y pirrolidin-2-ona (1,3 ml), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (1,80 mg).

EM (ESI) m/z: 378 (M+H)⁺.

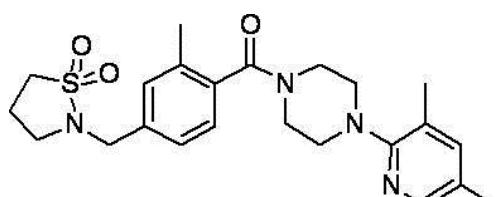
Ejemplo 501

Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)benzonitrilo

10 Bajo una corriente de nitrógeno, [2-bromo-4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (120 mg) descrita en el ejemplo 461 se disolvió en N,N-dimetilformamida (5 ml), se añadieron cianuro de zinc (28 mg) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (55 mg), y la mezcla se agitó a 130°C durante 4 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó agua/solución acuosa saturada de cloruro de amonio/28% de amoníaco acuoso (4:4:1), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (68 mg).

EM (ESI) m/z: 454 (M+H)⁺.

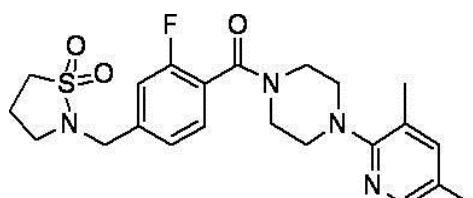
Ejemplo 502

20 Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)-2-metilfenil]metanona

Usando [2-bromo-4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (120 mg) descrita en el ejemplo 461 y ácido metilborónico (42 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 115, se obtuvo el compuesto del título (90 mg).

25 EM (ESI) m/z: 443 (M+H)⁺.

Ejemplo 503

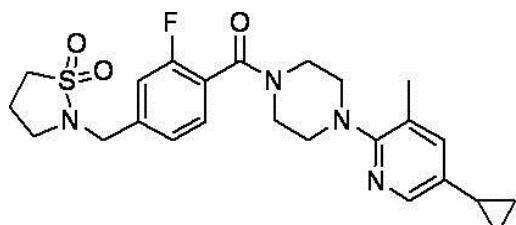
Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-ilmetil)-2-fluorofenil]metanona

Usando 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-ilmetil)-2-fluorobenzoato de metilo (115 mg) descrito en el ejemplo de preparación 200 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (92 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (157 mg).

EM (ESI) m/z: 447 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 504

Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-ilmetil)-2-fluorofenil]metanona

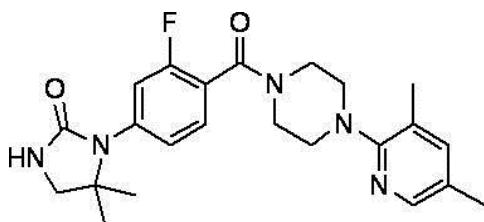


10 Usando 4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-ilmetil)-2-fluorobenzoato de metilo (115 mg) descrito en el ejemplo de preparación 200 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (104 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (157 mg).

EM (ESI) m/z: 473 (M+H)⁺.

Ejemplo 505

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5,5-dimetilimidazolidin-2-ona

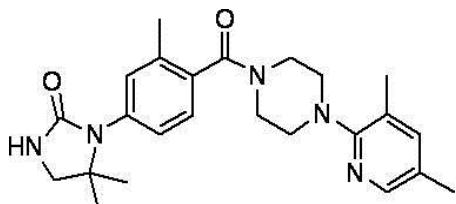


15 A una mezcla de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (157 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114, 1-(4-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (112 mg) descrita en el ejemplo de preparación 54, carbonato de cesio (261 mg) y yoduro de cobre (I) (38 mg) se añadieron 1,4-dioxano (10 ml) y N,N'-dimetiletilendiamina (43 μ l), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 32 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo) para dar 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-1-(4-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona. La 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-1-(4-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona obtenida se disolvió en diclorometano (5 ml), se añadió ácido trifluorometansulfónico (75 μ l) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente por 4 horas. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5%, y el disolvente se evaporó, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5%, y salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (30 mg).

30 EM (ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 506

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}-5,5-dimetilimidazolidin-2-ona



35 A una mezcla de (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (155 mg) descrita en ejemplo de preparación 118, 1-(4-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (112 mg) descrita en el ejemplo de preparación

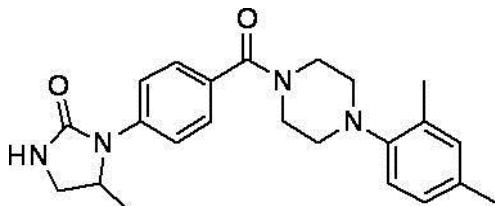
54, carbonato de cesio (261 mg) y yoduro de cobre (I) (76 mg) se añadieron tolueno (10 ml) y N,N'-dimetiletilendiamina (86 μ l), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por

5 cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo) para dar 3-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil]-1-(4-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona. La 3-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil]-1-(4-metoxibencil)-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona obtenida se disolvió en ácido trifluoroacético (3 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 22 horas. El disolvente se evaporó de la mezcla de reacción, y se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5% al residuo, y la mezcla se extrajo con cloroformo/metanol (10:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por chromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (74 mg).

10 EM (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 507

Síntesis de 1-[4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]fenil]-5-metilimidazolidin-2-ona

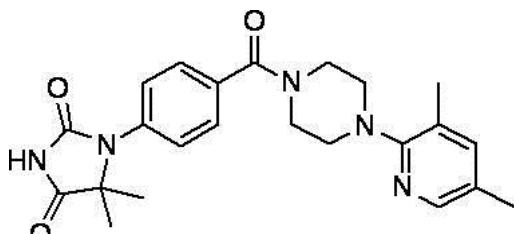


Usando (4-bromofenil)[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]metanona (149 mg) descrita en el ejemplo de preparación 170 y 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (106 mg) descrita en el ejemplo de preparación 52, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 52 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 506, el compuesto del título (120 mg) se obtiene a través de 3-[4-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazina-1-carbonil]fenil]-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona.

20 EM (ESI) m/z: 393 (M+H)⁺.

Ejemplo 508

Síntesis de 1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil]-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

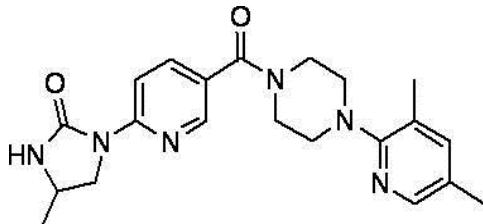


30 A una mezcla de (4-bromofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en ejemplo de preparación 165, 3-(4-metoxibencil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (119 mg) descrita en el ejemplo de preparación 53, carbonato de cesio (260 mg) y yoduro de cobre (I) (38 mg) se añadieron tolueno (8 ml) y N,N'-dimetiletilendiamina (43 μ l), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 29 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se seca sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por chromatografía de columna (hexano: acetato de etilo) para dar 1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil]-3-(4-metoxibencil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona. La 1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil]-3-(4-metoxibencil)-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona obtenida se disolvió en 1,2-dicloroetano (4 ml), se añadió ácido trifluorometanosulfónico (92 μ l), y la mezcla se agitó a 80°C durante 13 horas. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de carbonato ácido de sodio al 5%, y la mezcla se extrajo con cloroformo/metanol (10:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por chromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (34 mg).

35 EM (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 509

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-4-metilimidazolidin-2-ona

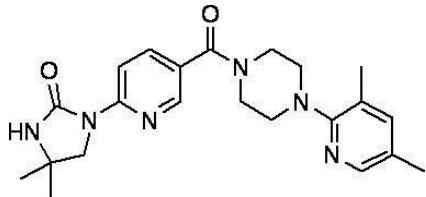


5 A una mezcla de (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127, 1-benzoil-5-metilimidazolidin-2-ona (105 mg) descrita en el ejemplo de preparación 56, carbonato de cesio (260 mg) y yoduro de cobre (I) (38 mg) se añadieron 1,4-dioxano (8 ml) y N, N'-dimetiletilendiamina (43 μ l) y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por 10 cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (68 mg) producido por desbenzoilación que simultáneamente procedió durante la reacción.

EM (ESI) m/z: 395 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 510

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona

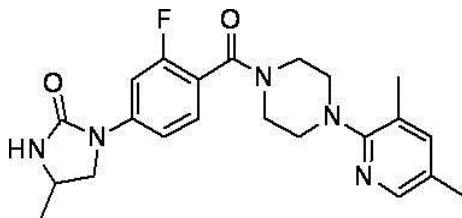


15 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y 1-benzoil-5,5-dimetilimidazolidin-2-ona (105 mg) descrita en el ejemplo de preparación 58, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 509 para dar el compuesto del título (60 mg) producido por desbenzoilación que procedió simultáneamente durante la reacción.

20 EM (ESI) m/z: 409 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 512

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-metilimidazolidin-2-ona

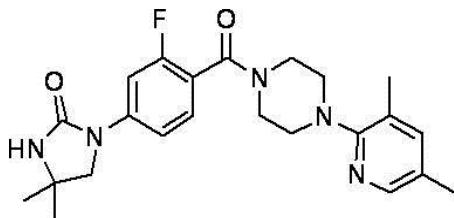


25 Usando 3-benzoil-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4-metilimidazolidin-2-ona (35 mg) descrita en el ejemplo 511 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (23 mg).

EM (ESI) m/z: 412 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 514

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona

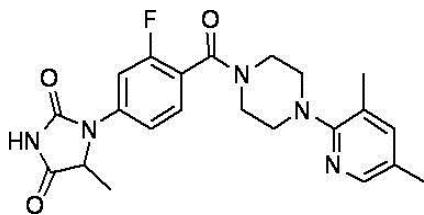


5 Usando 3-benzoil-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-4,4-dimetilimidazolidin-2-ona (123 mg) descrita en el ejemplo de preparación 513, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (71 mg).

EM (ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 515

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona

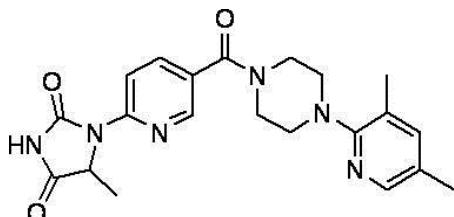


10 15 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (314 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y 3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona (225 mg) descrita en el ejemplo de preparación 51, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (184 mg) a través de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona.

EM (ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 516

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilimidazolidina-2,4-diona



20 25 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (300 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y 3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona (225 mg) descrita en el ejemplo de preparación 51, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (92 mg) a través de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona.

EM (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 517

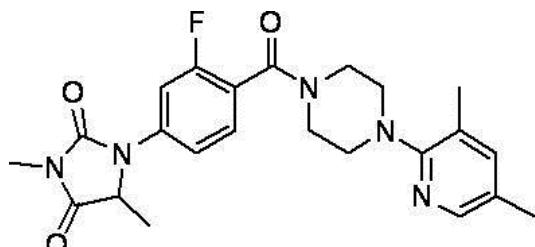
Síntesis de [6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-ilmetil)piridin-3-il][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

5 Usando 6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-ilmetil)nicotinato de metilo (107 mg) descrito en el ejemplo de preparación 45 y 1-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina (81 mg) descrita en el ejemplo de preparación 92, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (118 mg).

EM (ESI) m/z: 444 (M+H)⁺.

Ejemplo 518

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

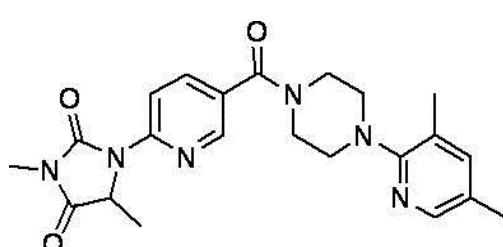


10 Usando 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona (80 mg) descrita en el ejemplo 515 y yoduro de metilo (12 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (12 mg).

EM (ESI) m/z: 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 519

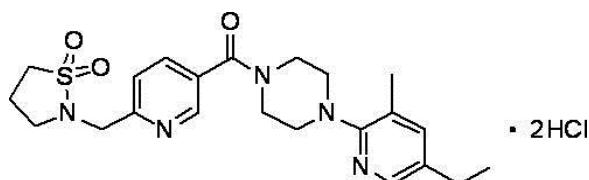
Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona



20 Usando 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilimidazolidina-2,4-diona (50 mg) descrita en el ejemplo 516 y yoduro de metilo (9 μ l) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (23 mg).

EM (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 520

Síntesis de dihidrocloruro de [6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-ilmetil)piridin-3-il][4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

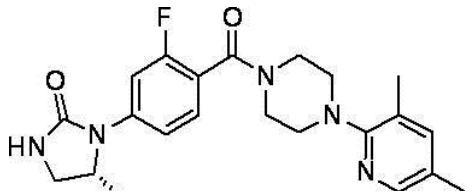
25

Utilizando 6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-ilmetil)nicotinato de metilo (107 mg) descrito en el ejemplo de preparación 45 y 1-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina (81 mg) descrita en el ejemplo de preparación 81, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo [6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-ilmetil)piridin-3-il][4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (81 mg). La [6-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-ilmetil)piridin-3-il][4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona obtenida (81 mg) se disolvió en acetato de etilo/metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno/etanol 2N, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó en suspensión con diisopropil éter para dar el compuesto del título (83 mg).

EM (ESI) m/z: 444 (M+H)⁺.

Ejemplo 521

10 Síntesis de (R)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metilimidazolidin-2-ona

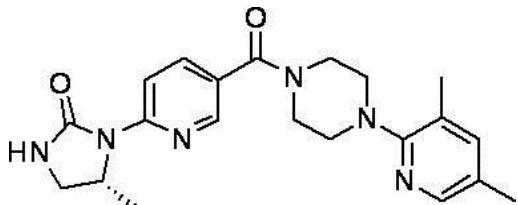


Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (157 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y (R)-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (106 mg) descrita en el ejemplo de preparación 202, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (173 mg). Usando la (R)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona obtenida (173 mg), y por la reacción y el tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 421, se obtuvo el compuesto del título (106 mg).

EM (ESI) m/z: 412 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 522

Síntesis de (R)-1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilimidazolidin-2-ona

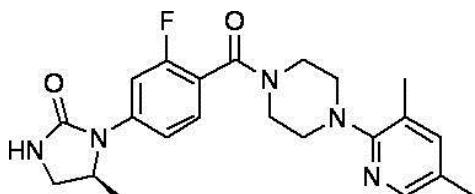


Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y (R)-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (106 mg) descrita en el ejemplo de preparación 202, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 426, se obtuvo el compuesto del título (81 mg) a través de (R)-3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 523

30 Síntesis de (S)-1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metilimidazolidin-2-ona



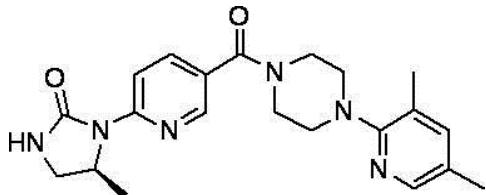
Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (157 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y (S)-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (106 mg) descrita en el ejemplo de preparación 204, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo (S)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (180 mg). Usando la (S)-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona

obtenida (180 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 421, se obtuvo el compuesto del título (108 mg).

EM (ESI) m/z: 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 524

- 5 Síntesis de (S)-1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilimidazolidin-2-ona

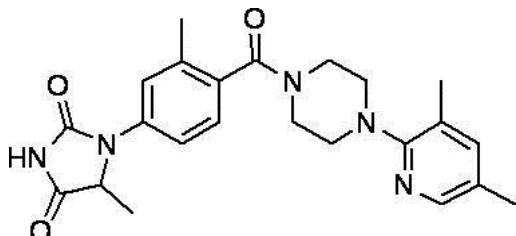


Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y (S)-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (106 mg) descrita en el ejemplo de preparación 204, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 426, se obtuvo el compuesto del título (96 mg) a través de (S)-3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 525

- Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona

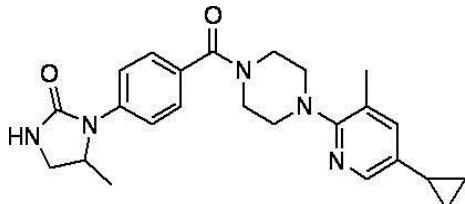


Usando (4-bromo-2-metilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (311 mg) descrita en el ejemplo de preparación 118 y 3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona (225 mg) descrita en el ejemplo de preparación 51, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (91 mg) a través de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}-3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona.

EM (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 526

- Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metilimidazolidin-2-ona

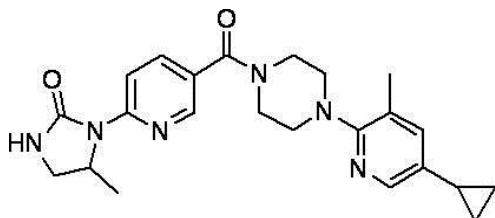


25 Usando (4-bromofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (160 mg) descrita en el ejemplo de preparación 185 y 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (106 mg) descrita en el ejemplo de preparación 52, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 506, se obtuvo el compuesto del título (113 mg) a través de 3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona.

30 EM (ESI) m/z: 420 (M+H)⁺.

Ejemplo 527

Síntesis de 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilimidazolidin-2-ona

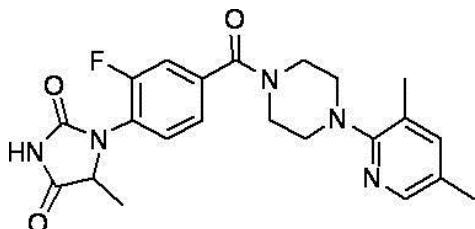


5 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (160 mg) descrita en el ejemplo de preparación 144 y 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (106 mg) descrita en el ejemplo de preparación 52, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 505, se obtuvo el compuesto del título (16 mg) a través de 3-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 421 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 528

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-2-fluorofenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona

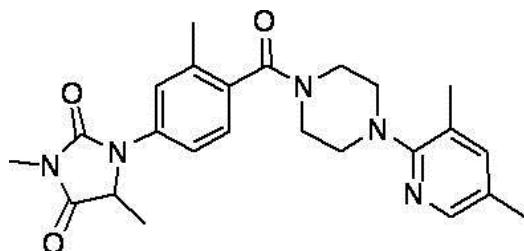


15 Usando (4-bromo-3-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (314 mg) descrita en el ejemplo de preparación 125 y 3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona (225 mg) descrita en el ejemplo de preparación 51, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (141 mg) a través de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-2-fluorofenil}-3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona.

EM (ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 529

20 Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}-3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

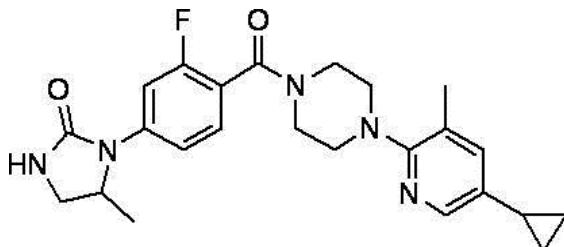


Usando 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona (50 mg) descrita en el ejemplo 525 y yoduro de metilo (10 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (9 mg).

25 EM (ESI) m/z: 436 (M+H)⁺.

Ejemplo 530

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metilimidazolidin-2-ona

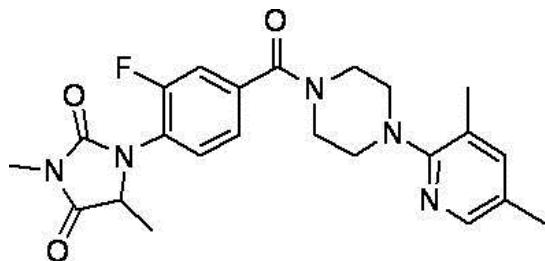


- 5 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (167 mg) descrita en el ejemplo de preparación 121 y 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (106 mg) descrita en el ejemplo de preparación 52, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 506, se obtuvo el compuesto del título (109 mg) a través de 3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 438 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 531

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-2-fluorofenil}-3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

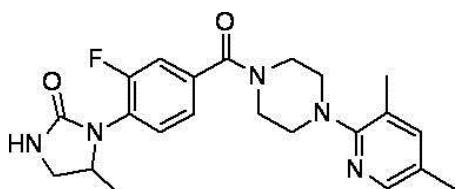


- 15 Usando 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-2-fluorofenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona (90 mg) descrita en el ejemplo 528 y yoduro de metilo (17 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (22 mg).

EM (ESI) m/z: 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 532

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-2-fluorofenil}-5-metilimidazolidin-2-ona

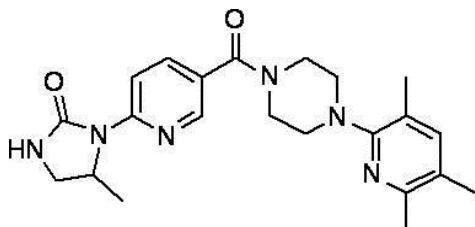


- 20 Usando (4-bromo-3-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (157 mg) descrita en el ejemplo de preparación 125 y 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (106 mg) descrita en el ejemplo de preparación 52, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 506, se obtuvo el compuesto del título (86 mg) a través de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-2-fluorofenil}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona.

25 EM (ESI) m/z: 412 (M+H)⁺.

Ejemplo 533

Síntesis de 5-metil-1-{5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}imidazolidin-2-ona

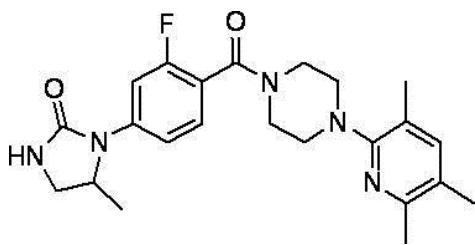


5 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (156 mg) descrita en el ejemplo de preparación 205 y 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (106 mg) descrita en el ejemplo de preparación 52, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 505, se obtuvo el compuesto del título (101 mg) a través de 1-(4-metoxibencil)-4-metil-3-{5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}imidazolidin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 534

Síntesis de 1-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metilimidazolidin-2-ona

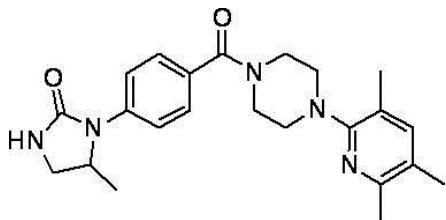


15 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (163 mg) descrita en el ejemplo de preparación 128 y 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (106 mg) descrita en el ejemplo de preparación 52, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 506, se obtuvo el compuesto del título (79 mg) a través de 3-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 535

20 Síntesis de 5-metil-1-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona

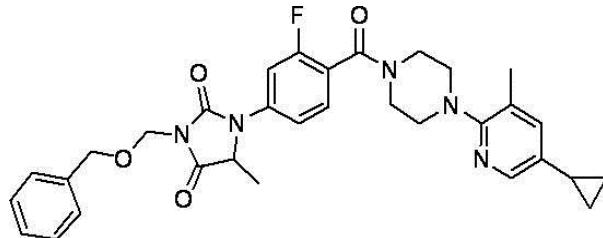


25 Usando (4-yodofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (174 mg) descrita en el ejemplo de preparación 120 y 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (106 mg) descrita en el ejemplo de preparación 52, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 506, se obtuvo el compuesto del título (135 mg) a través de 1-(4-metoxibencil)-4-metil-3-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 536

Síntesis de 3-benciloximetil-1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona

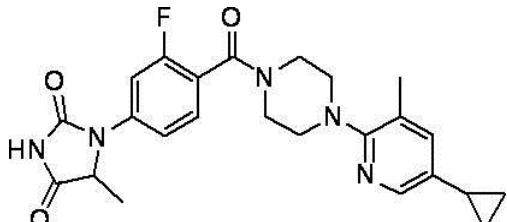


- 5 1,4-Dioxano (12 ml) y N,N'-dimetiletilendiamina (86 μ l) se agregaron a una mezcla de (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (325 mg) descrita en el ejemplo de preparación 121, 3-benciloximetil-5-metilimidazolidina-2,4-diona (225 mg) descrita en el ejemplo de preparación 206, carbonato de cesio (521 mg) y yoduro de cobre (I) (76 mg), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (270 mg).

EM (ESI) m/z: 572 (M+H)⁺.

Ejemplo 537

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona

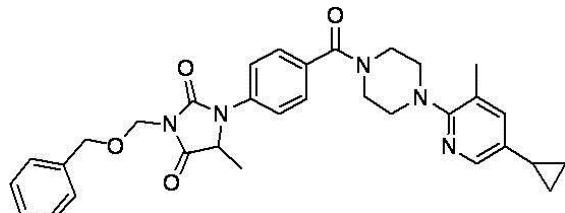


- 15 3-Benciloximetil-1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona (270 mg) descrita en el ejemplo 536 se disolvió en metanol (20 ml), se añadieron ácido fórmico (0,36 ml) y catalizador de paladio al 10% sobre carbono (108 mg), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, el catalizador se removió por filtración de celite y el disolvente se evaporó. Al residuo se agregaron metanol y solución de hidróxido de sodio acuoso 0,5N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutralizó con ácido acético, y el disolvente se evaporó. Se agregó agua al residuo, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (40 mg).

25 EM (ESI) m/z: 452 (M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 538

Síntesis de 3-benciloximetil-1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona

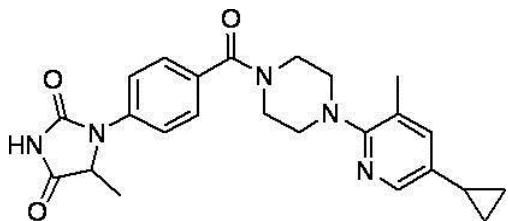


- 30 Usando (4-bromofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (320 mg) descrita en el ejemplo de preparación 185 y 3-benciloximetil-5-metilimidazolidina-2,4-diona (225 mg) descrita en el ejemplo de preparación 206, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (286 mg).

EM (ESI) m/z: 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 539

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona

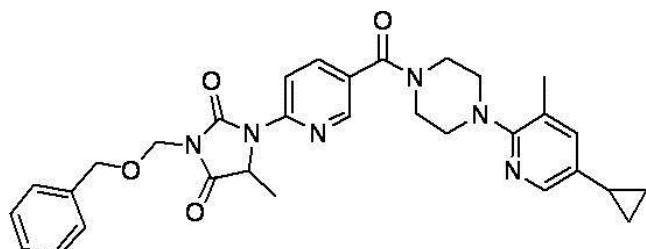


Usando 3-bencioximetil-1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona (286 mg) descrita en el ejemplo 538, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 537, se obtuvo el compuesto del título (59 mg).

EM (ESI) m/z: 434 (M+H)⁺.

Ejemplo de preparación 540

Síntesis de 3-bencioximetil-1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilimidazolidina-2,4-diona

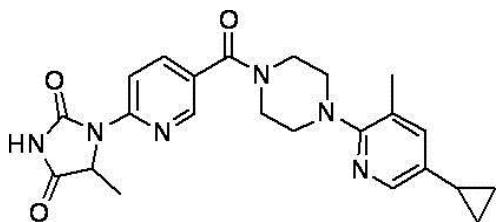


Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (321 mg) descrita en el ejemplo 144 y 3-bencioximetil-5-metilimidazolidina-2,4-diona (225 mg) descrita en el ejemplo de preparación 206, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (391 mg).

EM (ESI) m/z: 555 (M+H)⁺.

Ejemplo 541

Síntesis 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilimidazolidina-2,4-diona

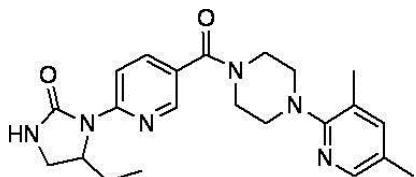


Usando 3-bencioximetil-1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilimidazolidina-2,4-diona (390 mg) descrita en el ejemplo 540, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 537, se obtuvo el compuesto del título (9 mg).

EM (ESI) m/z: 435 (M+H)⁺.

Ejemplo 542

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-etilimidazolidin-2-ona

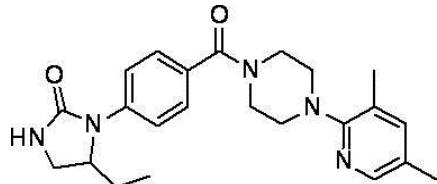


Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (225 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y 4-etil-1-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (140 mg) descrita en el ejemplo de preparación 208, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 505, se obtuvo el compuesto del título (96 mg) a través de 3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-4-etil-1-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona.

5 EM (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 543

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-etilimidazolidin-2-ona

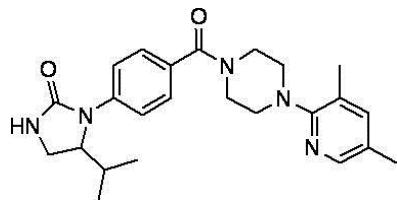


10 Usando [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (253 mg) descrita en el ejemplo de preparación 113 y 4-etil-1-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (140 mg) descrita en el ejemplo de preparación 208, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 506, se obtuvo el compuesto del título (162 mg) a través de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-4-etil-1-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

Ejemplo 544

15 Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-isopropilimidazolidin-2-ona

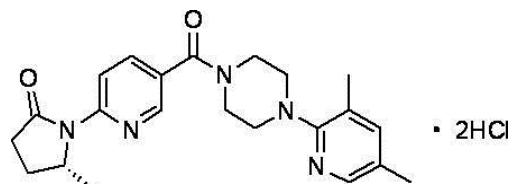


20 Usando [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (253 mg) descrita en el ejemplo de preparación 113 y 4-isopropil-1-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (149 mg) descrita en el ejemplo de preparación 210, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 506, se obtuvo el compuesto del título (145 mg) a través de 3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-4-isopropil-1-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 545

Síntesis de dihidrocloruro de (R)-1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilpirrolidin-2-ona



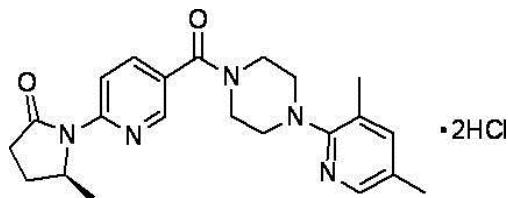
25 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (188 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y (R)-5-metilpirrolidin-2-ona (59 mg) descrita en el ejemplo de preparación 221, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 141, se obtuvo el compuesto del título (105 mg) a través de (R)-1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilpirrolidin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 394 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 546

Síntesis de dihidrocloruro de (S)-1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilpirrolidin-2-ona

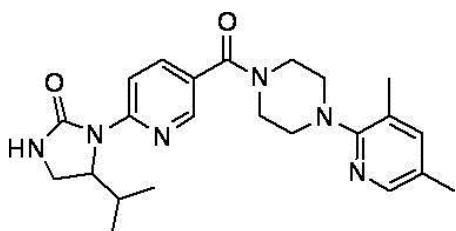


- 5 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (188 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y (S)-5-metilpirrolidin-2-ona (59 mg) descrita en el ejemplo de preparación 224, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 141, se obtuvo el compuesto del título (92 mg) a través de (S)-1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilpirrolidin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 547

10 Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-isopropylimidazolidin-2-ona

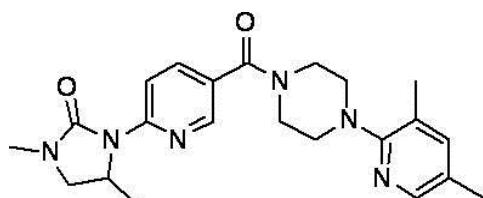


- 15 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (225 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y 4-isopropil-1-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona (149 mg) descrita en el ejemplo de preparación 210, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 505, se obtuvo el compuesto del título (52 mg) a través de 3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-4-isopropil-1-(4-metoxibencil)imidazolidin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 548

Síntesis de 3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-1,4-dimetylimidazolidin-2-ona

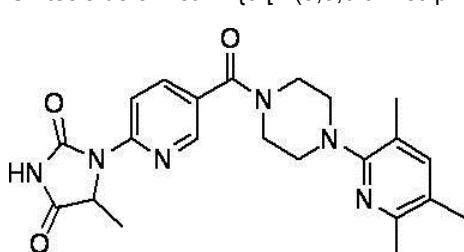


- 20 Usando 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metylimidazolidin-2-ona (166 mg) descrita en el ejemplo de preparación 426 y yoduro de metilo (31 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 36, se obtuvo el compuesto del título (123 mg).

EM (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 549

Síntesis de 5-metil-1-{5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}imidazolidina-2,4-diona



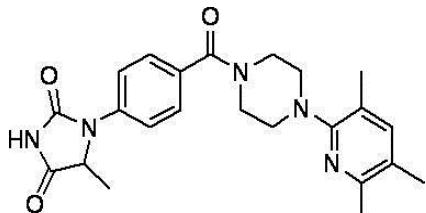
Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (311 mg) descrita en el ejemplo de preparación 205 y 3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona (187 mg) descrita en el ejemplo de preparación 51, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (110 mg) a través de 3-(4-metoxibencil)-5-metil-1-[5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il]imidazolidina-2,4-diona.

5

EM (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 550

Síntesis de 5-metil-1-[4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil]imidazolidina-2,4-diona

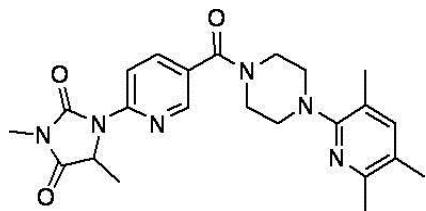


10 Usando (4-yodofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (348 mg) descrita en el ejemplo de preparación 120 y 3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona (187 mg) descrita en el ejemplo de preparación 51, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (166 mg) a través de 3-(4-metoxibencil)-5-metil-1-[4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil]imidazolidina-2,4-diona.

15 EM (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

Ejemplo 551

Síntesis de 3,5-dimetil-1-[5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il]-imidazolidina-2,4-diona



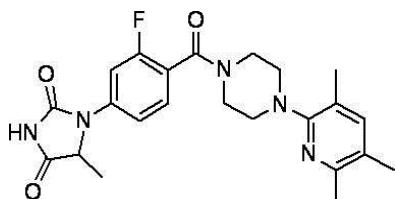
20 5-Metil-1-[5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il]imidazolidina-2,4-diona (60 mg) descrita en el ejemplo 549 se disolvió en tetrahidrofurano, se añadieron terc-butóxido de potasio (17 mg) y yoduro de metilo (9,3 μ l) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (hexano: acetato de etilo) para dar el compuesto del título (50 mg).

25

EM (ESI) m/z: 437 (M+H)⁺.

Ejemplo 552

Síntesis de 1-[3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil]-5-metilimidazolidina-2,4-diona



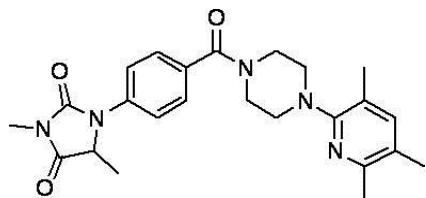
30 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (325 mg) descrita en el ejemplo de preparación 128 y 3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona (187 mg) descrita en el ejemplo de preparación 51, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (169 mg) a través de 1-[3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil]-3-(4-metoxibencil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona.

35

EM (ESI) m/z: 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 553

Síntesis de 3,5-dimetil-1-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidina-2,4-diona

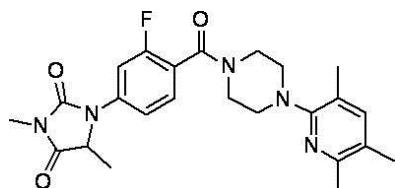


5 Usando 5-metil-1-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidina-2,4-diona (50 mg) descrita en el ejemplo 550 y yoduro de metilo (8,1 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 551, se obtuvo el compuesto del título (27 mg).

EM (ESI) m/z: 436 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 554

Síntesis de 1-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

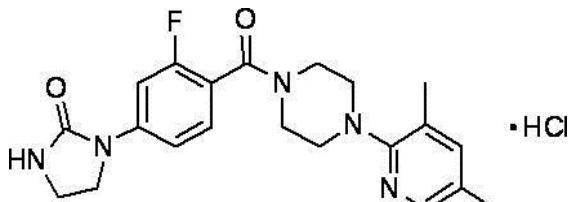


10 Usando 1-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metilimidazolidina-2,4-diona (50 mg) descrita en el ejemplo 552 y yoduro de metilo (7,8 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 551, se obtuvo el compuesto del título (27 mg).

EM (ESI) m/z: 454 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 555

Síntesis de hidrocloruro de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}imidazolidin-2-ona

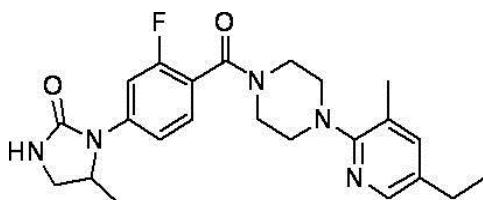


20 1-{4-[4-(3,5-Dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}imidazolidin-2-ona (840 mg) descrita en el ejemplo 416 se disolvió en cloroformo/metanol, se añadió solución de cloruro de hidrógeno/etanol 2N, y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó en suspensión con acetato de etilo para dar el compuesto del título (909 mg).

EM (ESI) m/z: 398 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 556

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-metilimidazolidin-2-ona



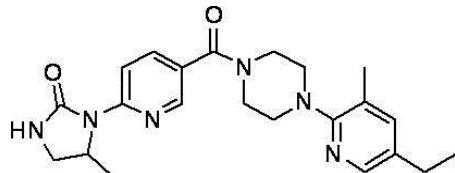
25 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (163 mg) descrita en el ejemplo de preparación 211 y 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (88 mg) descrita en el ejemplo de preparación 52, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 506, se obtuvo el compuesto del título (89 mg) a

través de 3-{4-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona.

EM (ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 557

- 5 Síntesis de 1-{5-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-metilimidazolidin-2-ona

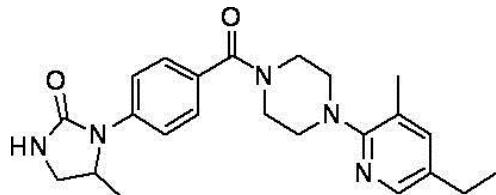


Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (156 mg) descrita en el ejemplo de preparación 145 y 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (88 mg) descrita en el ejemplo de preparación 52, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 505, se obtuvo el compuesto del título (110 mg) a través de 3-{5-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona.

10 EM (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 558

- Síntesis de 1-{4-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-metilimidazolidin-2-ona

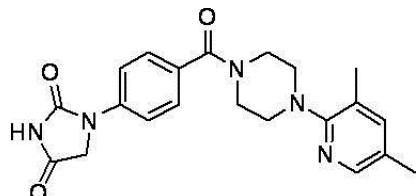


15 Usando (4-bromofenil)[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (155 mg) descrita en el ejemplo de preparación 212 y 1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona (88 mg) descrita en el ejemplo de preparación 52, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 506, se obtuvo el compuesto del título (117 mg) a través de 3-{4-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-1-(4-metoxibencil)-4-metilimidazolidin-2-ona.

20 EM (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

Ejemplo 559

- Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidina-2,4-diona

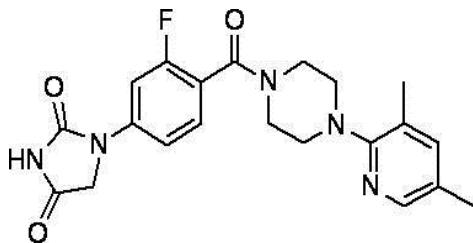


25 Usando [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (337 mg) descrita en el ejemplo de preparación 113 y 3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona (176 mg) descrita en el ejemplo de preparación 213, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (61 mg) a través de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona.

EM (ESI) m/z: 394 (M+H)⁺.

Ejemplo 560

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}imidazolidina-2,4-diona

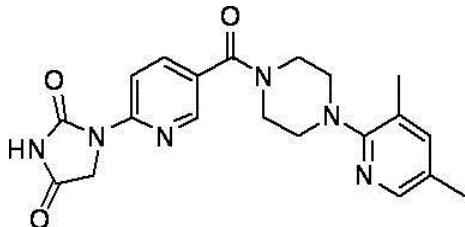


- 5 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (314 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y 3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona (176 mg) descrita en el ejemplo de preparación 213, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (185 mg) a través de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona.

EM (ESI) m/z: 412 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 561

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}imidazolidina-2,4-diona

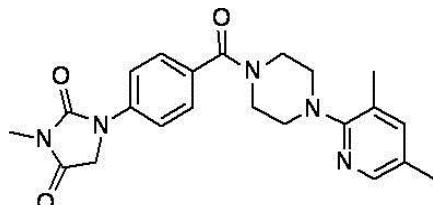


- 15 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (300 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y 3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona (176 mg) descrita en el ejemplo de preparación 213, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (165 mg) a través de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona.

EM (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

Ejemplo 562

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidina-2,4-diona

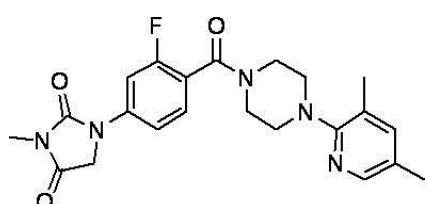


- 20 Usando [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (169 mg) descrita en el ejemplo de preparación 113 y 3-metilimidazolidina-2,4-diona (46 mg) descrita en el ejemplo de preparación 214, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (50 mg).

EM (ESI) m/z: 408 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 563

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-3-metilimidazolidina-2,4-diona

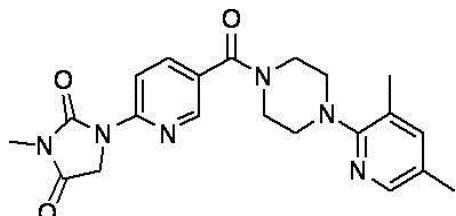


Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (157 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y 3-metilimidazolidina-2,4-diona (46 mg) descrita en el ejemplo de preparación 214, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (40 mg).

EM (ESI) m/z: 426 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 564

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-3-metilimidazolidina-2,4-diona

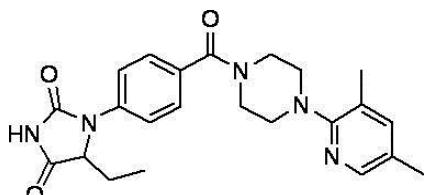


Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y 3-metilimidazolidina-2,4-diona (46 mg) descrita en el ejemplo de preparación 214, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (66 mg).

EM (ESI) m/z: 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 565

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-ethylimidazolidina-2,4-diona

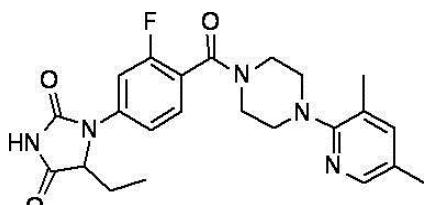


15 Usando [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (337 mg) descrita en el ejemplo de preparación 113 y 5-ethyl-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona (176 mg) descrita en el ejemplo de preparación 207, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (205 mg) a través de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-ethyl-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona.

EM (ESI) m/z: 422 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 566

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-ethylimidazolidina-2,4-diona

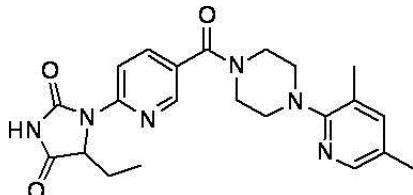


25 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (314 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y 5-ethyl-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona (176 mg) descrita en el ejemplo de preparación 207, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (190 mg) a través de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-ethyl-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona.

EM (ESI) m/z: 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 567

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-etilimidazolidina-2,4-diona

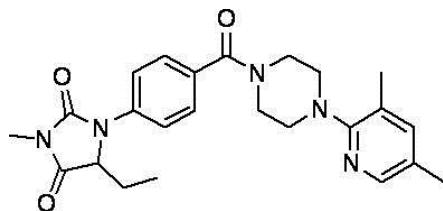


5 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (300 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y 5-etil-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona (176 mg) descrita en el ejemplo de preparación 207, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (153 mg) a través de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-etil-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona.

EM (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 568

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-etil-3-metilimidazolidina-2,4-diona

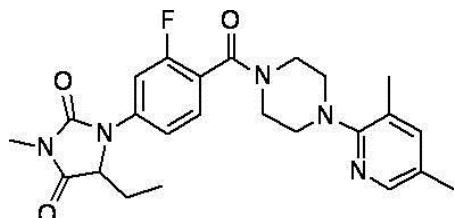


15 Usando (4-bromofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 165 y 5-etil-3-metilimidazolidina-2,4-diona (63 mg) descrita en el ejemplo de preparación 215, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (113 mg).

EM (ESI) m/z: 436 (M+H)⁺.

Ejemplo 569

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-etil-3-metilimidazolidina-2,4-diona

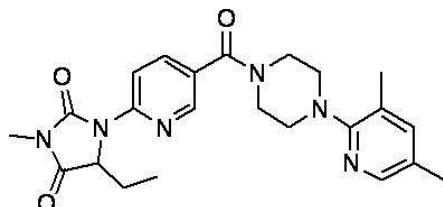


20 Usando 4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (157 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y 5-etil-3-metilimidazolidina-2,4-diona (63 mg) descrita en el ejemplo de preparación 215, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (114 mg).

EM (ESI) m/z: 454 (M+H)⁺.

Ejemplo 570

25 Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-etil-3-metilimidazolidina-2,4-diona

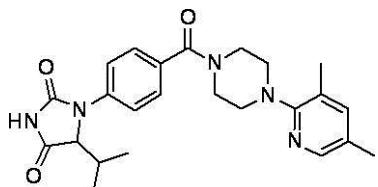


Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y 5-etil-3-metilimidazolidina-2,4-diona (63 mg) descrita en el ejemplo de preparación 215, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (95 mg).

EM (ESI) m/z: 437 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 571

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-isopropilimidazolidina-2,4-diona

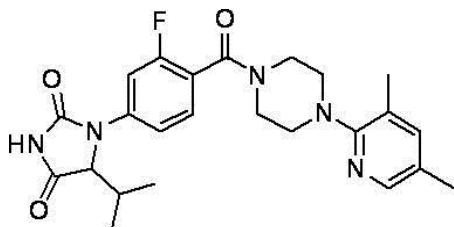


10 Usando (4-bromofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (225 mg) descrita en el ejemplo de preparación 165 y 5-isopropil-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona (157 mg) descrita en el ejemplo de preparación 209, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (169 mg) a través de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-isopropil-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona.

EM (ESI) m/z: 436 (M+H)⁺.

Ejemplo 572

15 Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-isopropilimidazolidina-2,4-diona

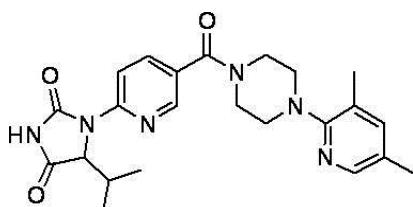


20 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (235 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y 5-isopropil-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona (157 mg) descrita en el ejemplo de preparación 209, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (144 mg) a través de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-isopropil-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona.

EM (ESI) m/z: 454 (M+H)⁺.

Ejemplo 573

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-isopropilimidazolidina-2,4-diona

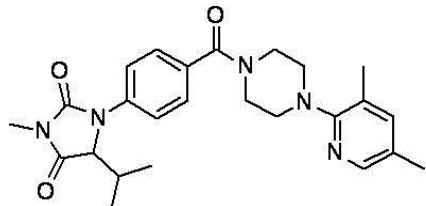


25 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (225 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y 5-isopropil-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona (157 mg) descrita en el ejemplo de preparación 209, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (138 mg) a través de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-isopropil-3-(4-metoxibencil)imidazolidina-2,4-diona.

EM (ESI) m/z: 437 (M+H)⁺.

Ejemplo 574

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-5-isopropil-3-metilimidazolidina-2,4-diona

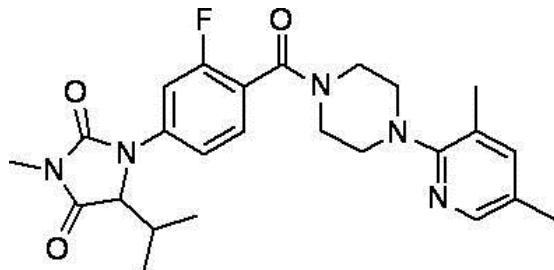


5 Usando (4-bromofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 165 y 5-isopropil-3-metilimidazolidina-2,4-diona (69 mg) descrita en el ejemplo de preparación 216, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (95 mg).

EM (ESI) m/z: 450 (M+H)⁺.

Ejemplo 575

10 Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5-isopropil-3-metilimidazolidina-2,4-diona

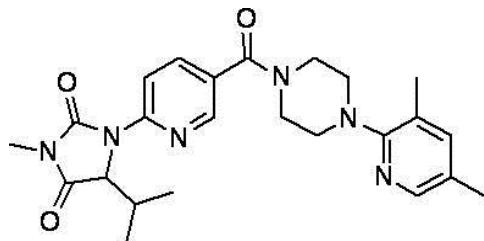


Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (157 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y 5-isopropil-3-metilimidazolidina-2,4-diona (69 mg) descrita en el ejemplo de preparación 216, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (111 mg).

15 EM (ESI) m/z: 468 (M+H)⁺.

Ejemplo 576

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5-isopropil-3-metilimidazolidina-2,4-diona

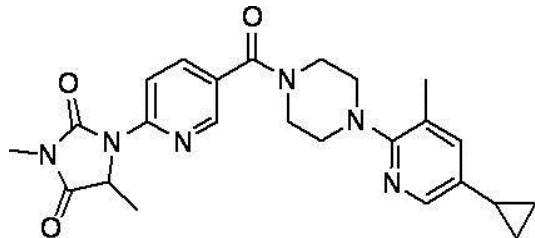


20 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y 5-isopropil-3-metilimidazolidina-2,4-diona (69 mg) descrita en el ejemplo de preparación 216, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (99 mg).

EM (ESI) m/z: 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 577

Síntesis de 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

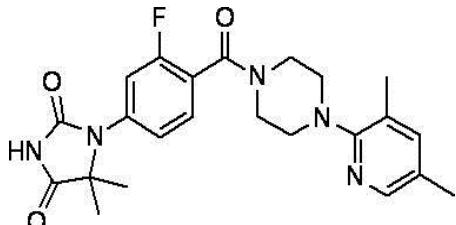


- 5 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (100 mg) descrita en el ejemplo de preparación 144 y 3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (64 mg) descrita en el ejemplo de preparación 217, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (13 mg).

EM (ESI) m/z: 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 578

10 Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

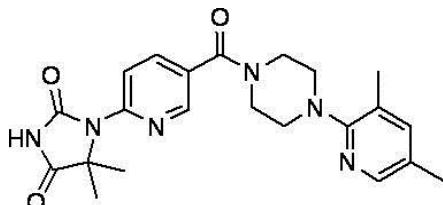


- 15 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (235 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y 3-(4-metoxibencil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (149 mg) descrita en el ejemplo de preparación 53, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (130 mg) a través de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-3-(4-metoxibencil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona.

EM (ESI) m/z: 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 579

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

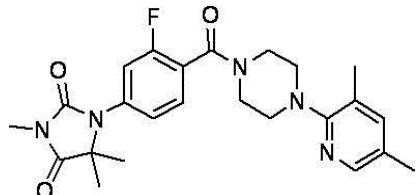


- 20 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (225 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y 3-(4-metoxibencil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (149 mg) descrita en el ejemplo de preparación 53, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 508, se obtuvo el compuesto del título (120 mg) a través de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-3-(4-metoxibencil)-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona.

EM (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 580

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona

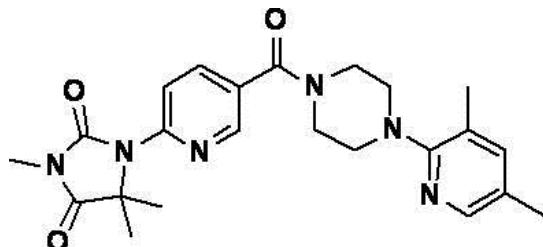


5 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (157 mg) descrita en el ejemplo de preparación 114 y 3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona (63 mg) descrita en el ejemplo de preparación 218, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (30 mg).

EM (ESI) m/z: 453 (M+H)⁺.

Ejemplo 581

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona

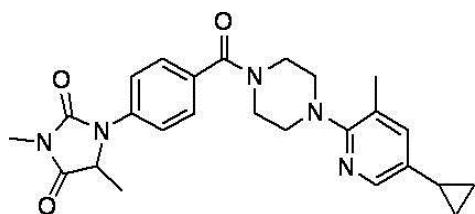


10 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 127 y 3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona (63 mg) descrita en el ejemplo de preparación 218, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (112 mg).

EM (ESI) m/z: 437 (M+H)⁺.

Ejemplo 582

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona

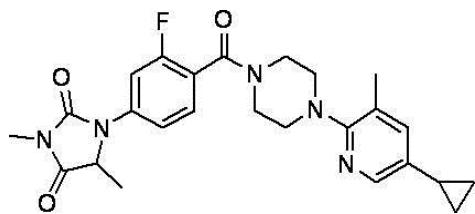


20 Usando (4-bromofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (160 mg) descrita en el ejemplo de preparación 185 y 3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (51 mg) descrita en el ejemplo de preparación 217, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (20 mg).

EM (ESI) m/z: 448 (M+H)⁺.

Ejemplo 583

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona



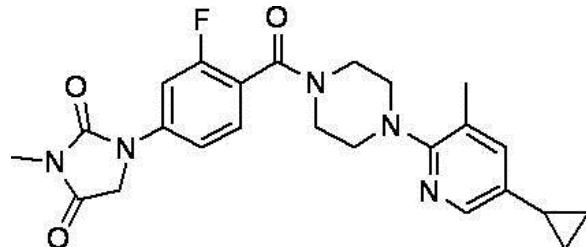
25

Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (167 mg) descrita en el ejemplo de preparación 121 y 3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (51 mg) descrita en el ejemplo de preparación 217, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (51 mg).

5 EM (ESI) m/z: 466 (M+H)⁺.

Ejemplo 584

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-3-metilimidazolidina-2,4-diona

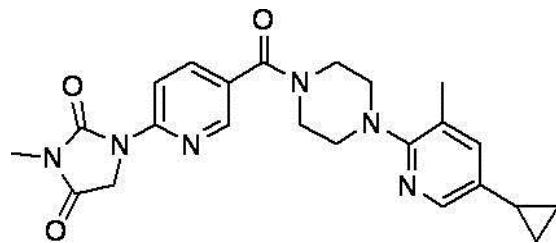


10 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (167 mg) descrita en el ejemplo de preparación 121 y 3-metilimidazolidina-2,4-diona (68 mg) descrita en el ejemplo de preparación 214, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (107 mg).

EM (ESI) m/z: 452 (M+H)⁺.

Ejemplo 585

Síntesis 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-3-metilimidazolidina-2,4-diona

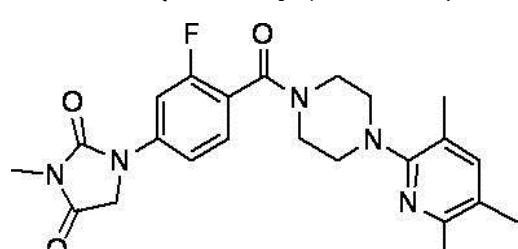


15 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (161 mg) descrita en el ejemplo de preparación 144 y 3-metilimidazolidina-2,4-diona (68 mg) descrita en el ejemplo de preparación 214, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (55 mg).

EM (ESI) m/z: 435 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 586

Síntesis de 1-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidina-2,4-diona

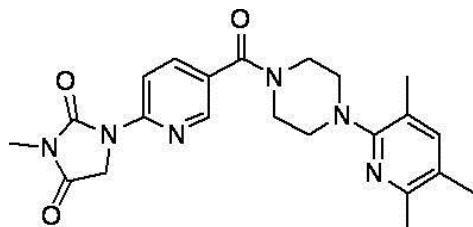


25 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (163 mg) descrita en el ejemplo de preparación 128 y 3-metilimidazolidina-2,4-diona (68 mg) descrita en el ejemplo de preparación 214, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (109 mg).

EM (ESI) m/z: 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 587

Síntesis de 3-metil-1-{5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}imidazolidina-2,4-diona

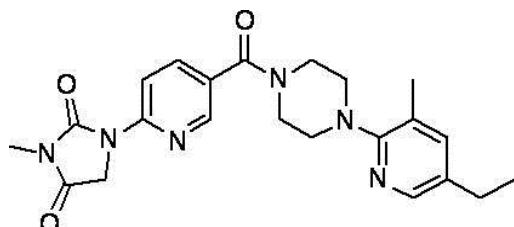


5 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (156 mg) descrita en el ejemplo de preparación 205 y 3-metilimidazolidina-2,4-diona (68 mg) descrita en el ejemplo de preparación 214, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (67 mg).

EM (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 588

Síntesis de 1-{5-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-3-metilimidazolidina-2,4-diona

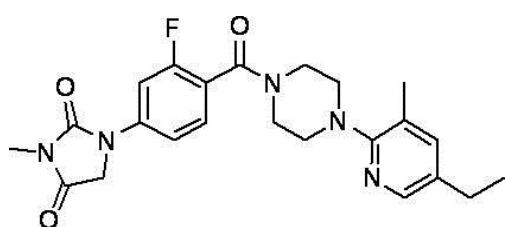


10 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (156 mg) descrita en el ejemplo de preparación 145 y 3-metilimidazolidina-2,4-diona (68 mg) descrita en el ejemplo de preparación 214, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (61 mg).

EM (ESI) m/z: 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 589

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-3-metilimidazolidina-2,4-diona

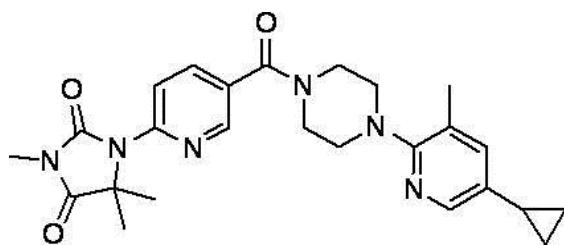


20 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (163 mg) descrita en el ejemplo de preparación 211 y 3-metilimidazolidina-2,4-diona (68 mg) descrita en el ejemplo de preparación 214, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (115 mg).

EM (ESI) m/z: 440 (M+H)⁺.

Ejemplo 590

Síntesis de 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona



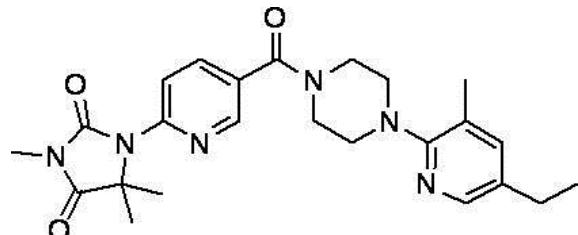
25

Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (161 mg) descrita en el ejemplo de preparación 144 y 3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona (63 mg) descrita en el ejemplo de preparación 218, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (84 mg).

5 EM (ESI) m/z: 463 (M+H)⁺.

Ejemplo 591

Síntesis de 1-{5-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona

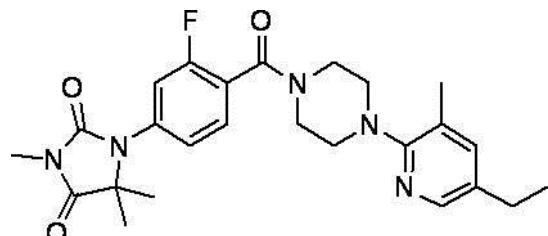


10 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (156 mg) descrita en el ejemplo de preparación 145 y 3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona (63 mg) descrita en el ejemplo de preparación 218, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (115 mg).

EM (ESI) m/z: 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 592

Síntesis de 1-{4-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona

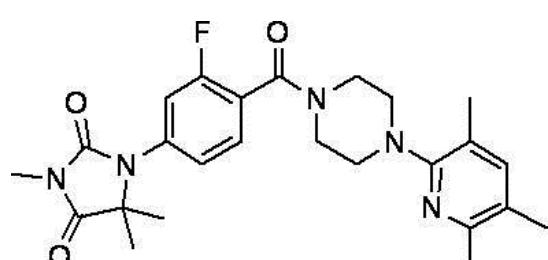


15 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (163 mg) descrita en el ejemplo de preparación 211 y 3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona (63 mg) descrita en el ejemplo de preparación 218, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (8 mg).

EM (ESI) m/z: 468 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 593

Síntesis de 1-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona

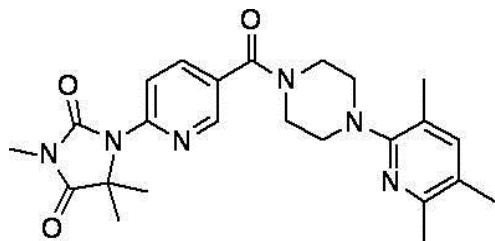


25 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (163 mg) descrita en el ejemplo de preparación 128 y 3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona (63 mg) descrita en el ejemplo de preparación 218, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (26 mg).

EM (ESI) m/z: 468 (M+H)⁺.

Ejemplo 594

Síntesis de 3,5,5-trimetil-1-{5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}imidazolidina-2,4-diona

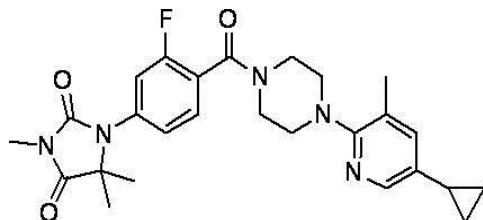


5 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (156 mg) descrita en el ejemplo de preparación 205 y 3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona (63 mg) descrita en el ejemplo de preparación 218, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (114 mg).

EM (ESI) m/z: 451 (M+H)⁺.

Ejemplo 595

10 Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona



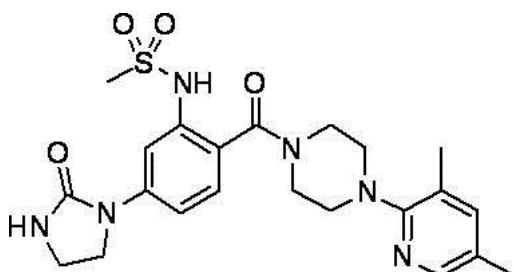
15 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (167 mg) descrita en el ejemplo de preparación 121 y 3,5,5-trimetilimidazolidina-2,4-diona (63 mg) descrita en el ejemplo de preparación 218, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (20 mg).

EM (ESI) m/z: 480 (M+H)⁺.

título

Ejemplo 597

Síntesis de N-[2-{4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil}-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]metanosulfonamida



20 Un producto producido por desacetilación que simultáneamente procedió durante la síntesis de N-{5-(3-acetil-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}metanosulfonamida descrita en el ejemplo 596 se purificó por chromatografía de columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (24 mg).

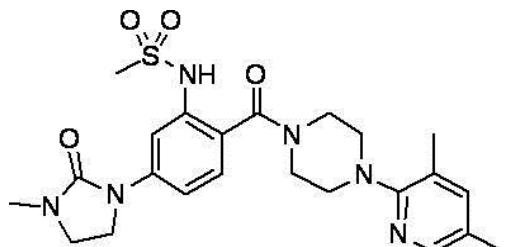
EM (ESI) m/z: 473 (M+H)⁺.

título

Ejemplo 599

Síntesis de il)fenil]metanosulfonamida

N-[2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-

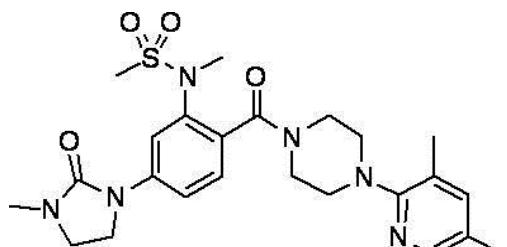


- 5 Usando N-[5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil]metanosulfonamida (187 mg) descrita en el ejemplo de preparación 226 y 1-metilimidazolidin-2-ona (40 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (52 mg).

EM (ESI) m/z: 487 (M+H)⁺.

Ejemplo 600

10 Síntesis de N-[2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]-N-metilmethanesulfonamida



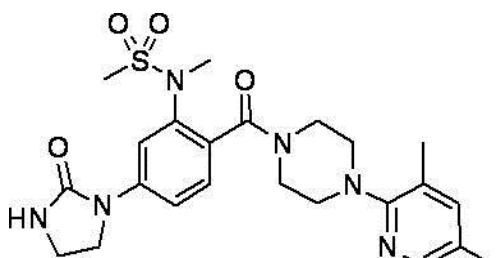
- 15 Usando N-[5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil]-N-metilmethanesulfonamida (130 mg) descrita en el ejemplo de preparación 227 y 1-metilimidazolidin-2-ona (27 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (95 mg).

EM (ESI) m/z: 501 (M+H)⁺.

Ejemplo 601

Síntesis de metilmethanesulfonamida

N-[2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil]-N-



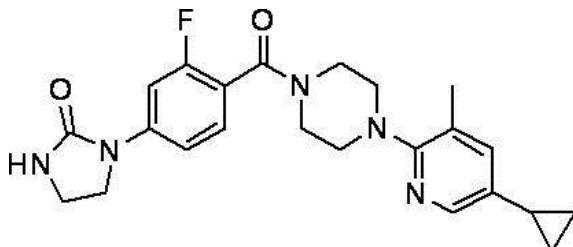
- 20 A una mezcla de N-[5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil]-N-metilmethanesulfonamida (540 mg) descrita en el ejemplo de preparación 227 y 1-acetilimidazolidin-2-ona (144 mg), carbonato de cesio (731 mg), yoduro de cobre (I) (107 mg), se agregaron dioxano (3 ml) y N,N'-dimetiletilendiamina (121 µl), y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 8 horas. Después de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó, se añadieron metanol (2 ml) y solución de hidróxido de sodio acuoso 1N (1,7 ml) al residuo obtenido, y la mezcla se agitó a 40°C durante 3 horas. Después de enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (330 mg).

EM (ESI) m/z: 487 (M+H)⁺.

- 30 título

Ejemplo 603

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}imidazolidin-2-ona

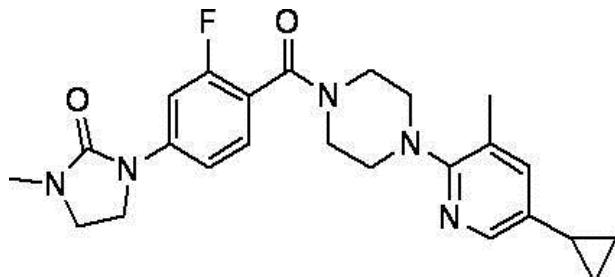


5 Un producto producido por desacetilación que simultáneamente procedió durante la síntesis de 1-acetil-3-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}imidazolidin-2-ona descrita en ejemplo 602 se purificó por chromatografía de columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (26 mg).

EM (ESI) m/z: 424 (M+H)⁺.

Ejemplo 604

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-3-metilimidazolidin-2-ona



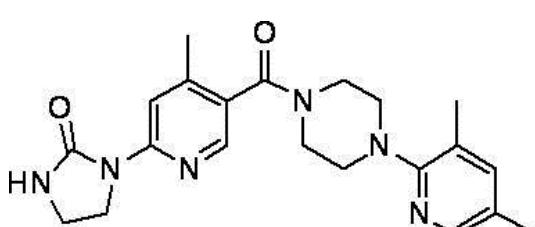
10 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (209 mg) descrita en el ejemplo de preparación 121 y metilimidazolidin-2-ona (50 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (104 mg).

EM (ESI) m/z: 438(M+H)⁺.

15 título

Ejemplo 606

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}imidazolidin-2-ona

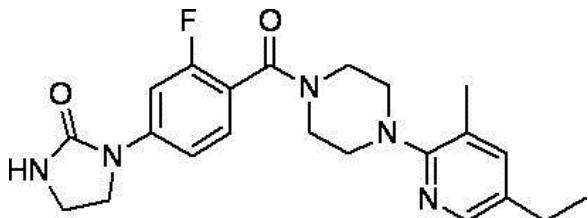


20 Un producto producido por desacetilación que simultáneamente procedió durante la síntesis de 1-acetil-3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}imidazolidin-2-ona descrita en el ejemplo 605 se purificó por chromatografía de columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (28 mg).

EM(ESI)m/z: 395(M+H)⁺.

Ejemplo 608

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}imidazolidin-2-ona

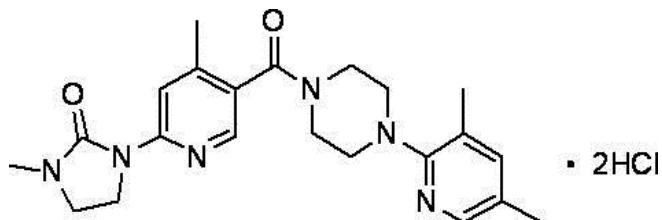


5 Un producto producido por desacetilación que simultáneamente procedió durante la síntesis de 1-acetil-3-{4-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}imidazolidin-2-ona descrita en el ejemplo 607 se purificó por chromatografía de columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (32 mg).

EM(ESI)m/z: 412(M+H)⁺.

Ejemplo 609

10 Síntesis de dihidrocloruro de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}-3-metilimidazolidin-2-ona

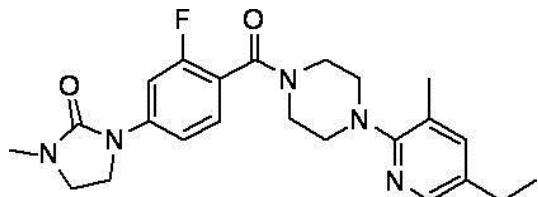


15 Usando (6-bromo-4-metilpiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (195 mg) descrita en el ejemplo de preparación 228 y 1-metilimidazolidin-2-ona (75 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 511, se obtuvo 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}-3-metilimidazolidin-2-ona (160 mg). La 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-4-metilpiridin-2-il}-3-metilimidazolidin-2-ona (160 mg) obtenida se disolvió en acetato de etilo, se añadió cloruro de hidrógeno 4N/acetato de etilo (0,2 ml), y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (98 mg).

EM(ESI)m/z: 409(M+H)⁺.

Ejemplo 610

20 Síntesis de 1-{4-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}-3-metilimidazolidin-2-ona

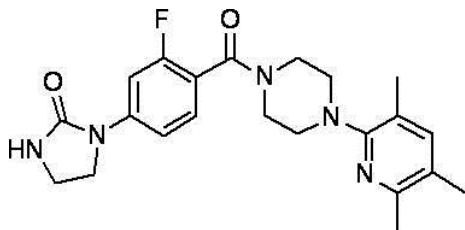


Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (203 mg) descrita en el ejemplo de preparación 211 y 1-metilimidazolidin-2-ona (60 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 511, se obtuvo el compuesto del título (86 mg).

25 EM(ESI)m/z: 426(M+H)⁺.

Ejemplo 612

Síntesis de 1-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona

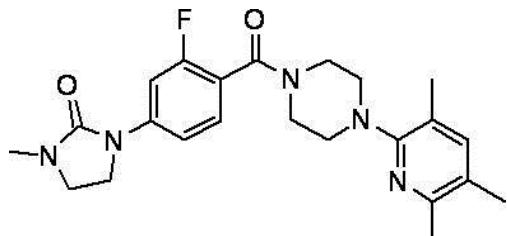


- 5 A 1-acetyl-3-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (140 mg) descrita en el ejemplo 611 se añadió metanol (1 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (0,46 ml) y la mezcla se agitó a 40°C por 2 horas. Después del enfriar, se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó, se añadieron diisopropil éter y acetato de etilo, y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (115 mg).

EM (ESI) m/z: 411(M+H)⁺.

Ejemplo 613

Síntesis de 1-{3-fluoro-4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona

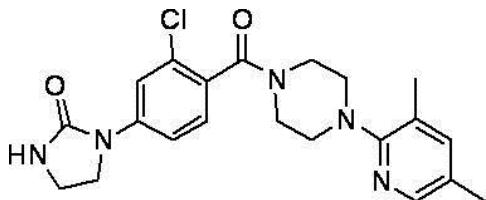


- 15 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (203 mg) descrita en el ejemplo de preparación 128 y 1-metilimidazolidin-2-ona (60 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 511, se obtuvo el compuesto del título (17 mg).

EM(ESI)m/z: 426(M+H)⁺.

Ejemplo 615

Síntesis de 1-{3-cloro-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona

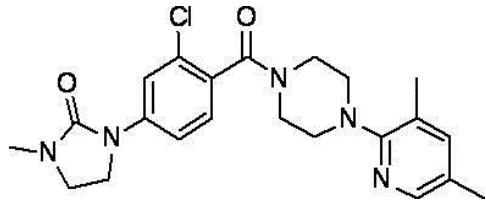


- 20 Un producto producido por desacetilación que simultáneamente procedió durante la síntesis de 1-acetyl-3-{3-cloro-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona descrita en el ejemplo 614 se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (37 mg).

EM(ESI)m/z: 414(M+H)⁺.

Ejemplo 616

25 Síntesis de 1-{3-cloro-4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona

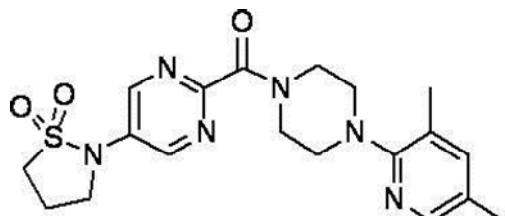


Usando (4-bromo-2-clorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (204 mg) descrita en el ejemplo de preparación 119 y 1-metilimidazolidin-2-ona (60 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 511, se obtuvo el compuesto del título (13 mg).

EM(ESI)m/z: 428(M+H)⁺.

5 Ejemplo 618

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)pirimidin-2-il]metanona

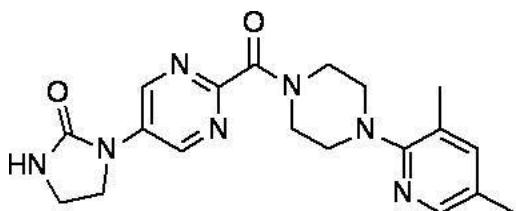


10 Usando (5-bromopirimidin-2-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (188 mg) descrita en el ejemplo de preparación 229 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (61 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 4, se obtuvo el compuesto del título (114 mg).

EM(ESI)m/z: 417(M+H)⁺.

Ejemplo 620

Síntesis de 1-{2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]pirimidin-5-il}imidazolidin-2-ona



15 Un producto producido por desacetilación que simultáneamente procedió durante la síntesis de 1-acetyl-3-{2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]pirimidin-5-il}imidazolidin-2-ona descrita en el ejemplo 619 se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (58 mg).

EM(ESI)m/z: 382(M+H)⁺.

Ejemplo 621

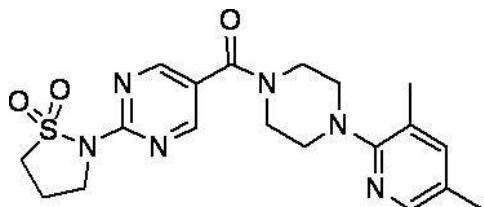
20 Síntesis de 1-{2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]pirimidin-5-il}-3-metilimidazolidin-2-ona



Usando (5-bromopirimidin-2-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (188 mg) descrita en el ejemplo de preparación 229 y 1-metilimidazolidin-2-ona (50 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (80 mg).

25 EM(ESI)m/z: 396(M+H)⁺.

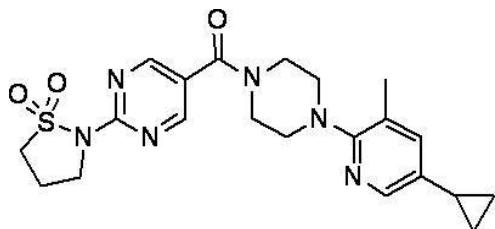
Ejemplo 626

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)pirimidin-5-il]metanona

5 Usando 2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)pirimidina-5-carboxilato de metilo (100 mg) descrito en el ejemplo de preparación 231 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (74 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (28 mg).

EM(ESI)m/z: 417(M+H)⁺.

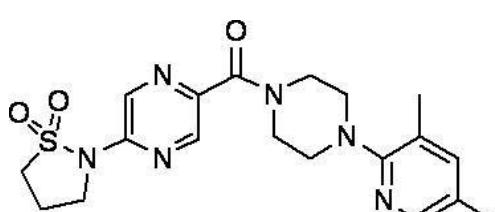
Ejemplo 627

Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)pirimidin-5-il]metanona

10 Usando 2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)pirimidina-5-carboxilato de metilo (85 mg) descrito en el ejemplo de preparación 231 y 1-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina (72 mg) descrita en el ejemplo de preparación 83 y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (10 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

Ejemplo 629

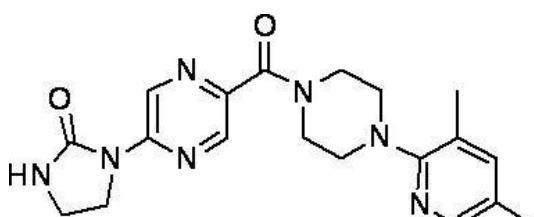
Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)pirazin-2-il]metanona

20 Usando (5-bromopirazin-2-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (49 mg) descrita en el ejemplo de preparación 232 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (16 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (28 mg).

EM(ESI)m/z: 417(M+H)⁺.

Ejemplo 631

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]pirazin-2-il}imidazolidin-2-ona



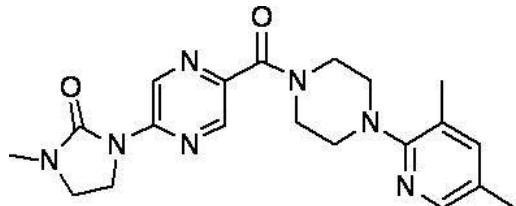
25 Un producto producido por desacetilación que simultáneamente procedió durante la síntesis de 1-acetyl-3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]pirazin-2-il}imidazolidin-2-ona descrita en el ejemplo 630 se purificó por

cromatografía de columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (23 mg).

EM(ESI)m/z: 382(M+H)⁺.

Ejemplo 632

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]pirazin-2-il}-3-metilimidazolidin-2-ona

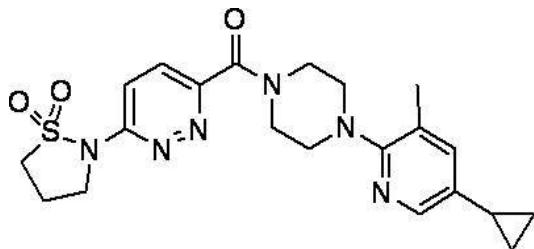


Usando (5-bromopirazin-2-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (188 mg) descrita en el ejemplo de preparación 232 y 1-metilimidazolidin-2-ona (50 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (122 mg).

EM(ESI)m/z: 396(M+H)⁺.

10 Ejemplo 636

Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridazin-3-il]metanona

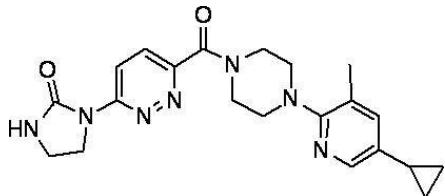


Usando (6-cloropiridazin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (179 mg) descrita en el ejemplo de preparación 233 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (61 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (88 mg).

15 EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

Ejemplo 638

Síntesis de 1-{6-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridazin-3-il}imidazolidin-2-ona

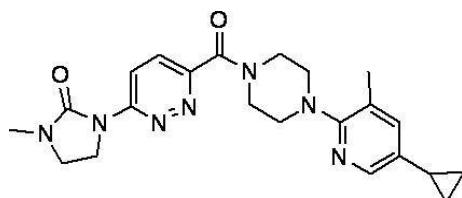


- 20 Usando (6-cloropiridazin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (179 mg) descrita en el ejemplo de preparación 233 y 1-acetilimidazolidin-2-ona (64 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 511, se obtuvo 1-acetil-3-{6-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridazin-3-il}imidazolidin-2-ona como un producto bruto (170 mg). Se añadieron metanol (1,2 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (0,57 ml) al producto bruto obtenido (170 mg) de 1-acetil-3-{6-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridazin-3-il}imidazolidin-2-ona, y la mezcla se agitó a 40°C durante 1 hora. Después del enfriamiento, se agregó agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por chromatografía de columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (48 mg).
- 25

EM (ESI) m/z: 408(M+H)⁺.

Ejemplo 639

Síntesis de 1-{6-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridazin-3-il}-3-metilimidazolidin-2-ona

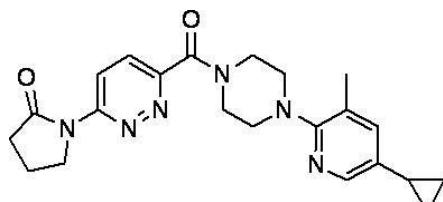


- 5 Usando (6-cloropiridazin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (179 mg) descrita en el ejemplo de preparación 233 y 1-metilimidazolidin-2-ona (50 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (92 mg).

EM(ESI)m/z: 422(M+H)⁺.

Ejemplo 644

Síntesis de 1-{6-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridazin-3-il}pirrolidin-2-ona

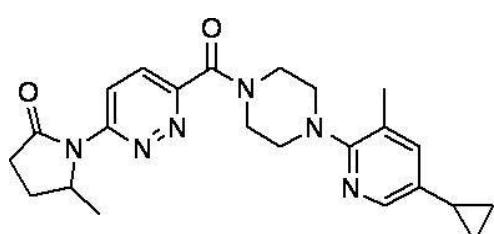


- 10 Usando (6-cloropiridazin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (107 mg) descrita en el ejemplo de preparación 233 y pirrolidin-2-ona (26 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (11 mg).

EM(ESI)m/z: 407(M+H)⁺.

Ejemplo 645

Síntesis de 1-{6-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridazin-3-il}-5-metilpirrolidin-2-ona



- 20 Usando (6-cloropiridazin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (107 mg) descrita en el ejemplo de preparación 233 y 5-metilpirrolidin-2-ona (30 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (14 mg).

EM(ESI)m/z: 421(M+H)⁺.

Ejemplo 648

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]pirazin-2-il}-5-metilpirrolidin-2-ona

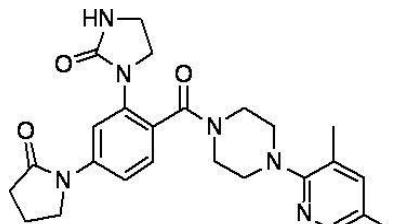


- 25 Usando (5-bromopirazin-2-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (113 mg) descrita en el ejemplo de preparación 232 y 5-metilpirrolidin-2-ona (36 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (38 mg).

EM(ESI)m/z: 395(M+H)⁺.

Ejemplo 649

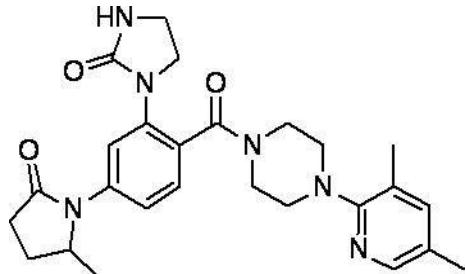
Síntesis de 1-[2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]imidazolidin-2-ona



- 5 A una mezcla de 1-acetil-3-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (228 mg) descrita en el ejemplo de preparación 234, pirrolidin-2-ona (64 mg), fosfato de tripotasio (149 mg), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo (52 mg) y 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (24 mg) se agregó terc-butanol (1,5 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y se añadieron metanol (1,6 ml), solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (0,75 ml) se añadieron al producto bruto obtenido de 1-acetil-3-[2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]imidazolidin-2-ona, y la mezcla se agitó a 40°C durante 3 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (69 mg).
- 10
- 15 EM(ESI)m/z: 463(M+H)⁺.

Ejemplo 651

Síntesis de 1-[2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)fenil]imidazolidin-2-ona

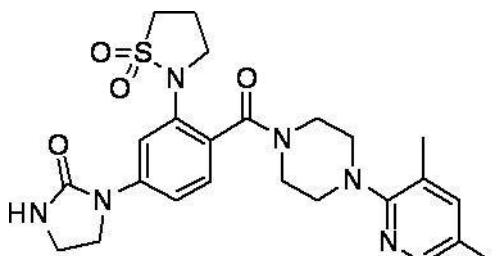


- 20 Usando 1-acetil-3-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (228 mg) descrita en el ejemplo de preparación 234 y 5-metilpirrolidin-2-ona (74 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 649, se obtuvo el compuesto del título (31 mg).

EM(ESI)m/z: 477(M+H)⁺.

Ejemplo 652

- 25 Síntesis de 1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]imidazolidin-2-ona

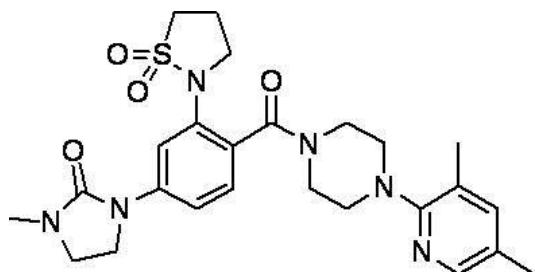


Usando [4-bromo-2-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (247 mg) descrita en el ejemplo de preparación 166 y 1-acetilimidazolidin-2-ona (96 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 638, se obtuvo el compuesto del título (40 mg).

- 30 EM(ESI)m/z: 499(M+H)⁺.

Ejemplo 653

Síntesis de 1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]-3-metilimidazolidin-2-ona

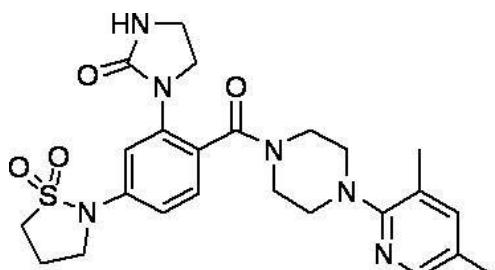


- 5 Usando [4-bromo-2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (247 mg) descrita en el ejemplo de preparación 166 y 1-metilimidazolidin-2-ona (60 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (35 mg).

EM(ESI)m/z: 513(M+H)⁺.

Ejemplo 654

- 10 Síntesis de 1-[2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]imidazolidin-2-ona

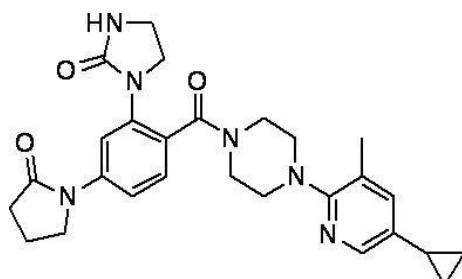


- 15 Usando 1-acetyl-3-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (117 mg) descrita en el ejemplo de preparación 234 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (47 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 649, se obtuvo el compuesto del título (36 mg).

EM(ESI)m/z: 499(M+H)⁺.

Ejemplo 655

Síntesis de 1-[2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]imidazolidin-2-ona

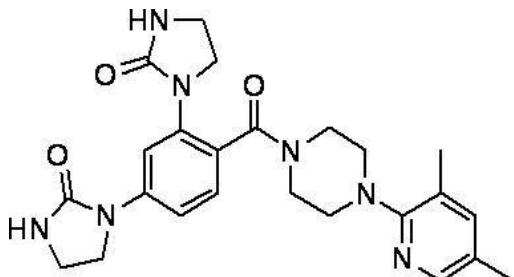


- 20 Usando 1-acetyl-3-{5-cloro-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (165 mg) descrita en el ejemplo de preparación 236 y pirrolidin-2-ona (44 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 649, se obtuvo el compuesto del título (75 mg).

EM(ESI)m/z: 489(M+H)⁺.

Ejemplo 657

Síntesis de [2,4-bis(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

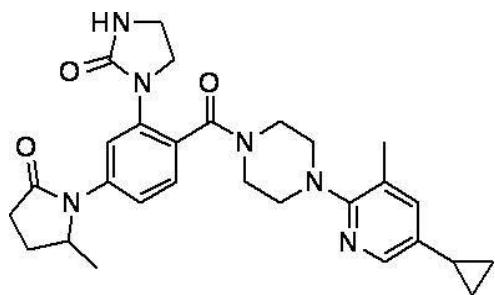


- 5 Usando (2,4-dibromofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (258 mg) descrita en el ejemplo de preparación 237 y 1-acetilimidazolidin-2-ona (219 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 638, se obtuvo el compuesto del título (71 mg).

EM(ESI)m/z: 464(M+H)⁺.

Ejemplo 658

- 10 Síntesis de 1-[2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)fenil]imidazolidin-2-ona

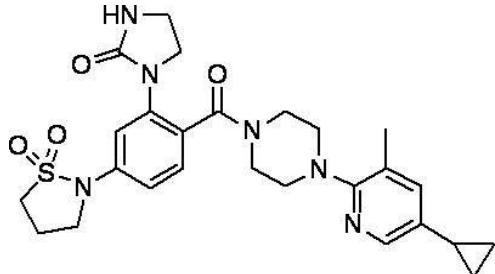


Usando 1-acetil-3-{5-cloro-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (239 mg) descrita en el ejemplo de preparación 236 y 5-metilpirrolidin-2-ona (74 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 649, se obtuvo el compuesto del título (67 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 503(M+H)⁺.

Ejemplo 659

- Síntesis de 1-[2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]imidazolidin-2-ona

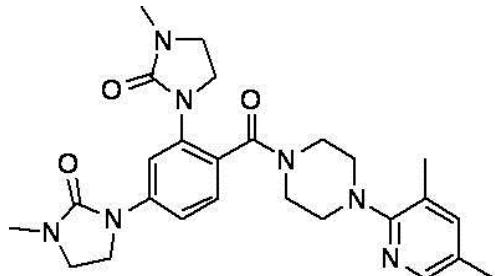


- 20 Usando 1-acetil-3-{5-cloro-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (152 mg) descrita en el ejemplo de preparación 236 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (57 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 649, se obtuvo el compuesto del título (47 mg).

EM(ESI)m/z: 525(M+H)⁺.

Ejemplo 660

Síntesis de [2,4-bis(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil][4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

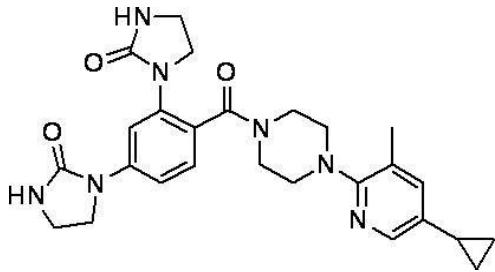


5 Usando (2,4-dibromofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (136 mg) descrita en el ejemplo de preparación 237 y 1-metilimidazolidin-2-ona (90 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (44 mg).

EM(ESI)m/z: 492(M+H)⁺.

Ejemplo 662

Síntesis de [2,4-bis(2-oxoimidazolidin-1-il)fenil][4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

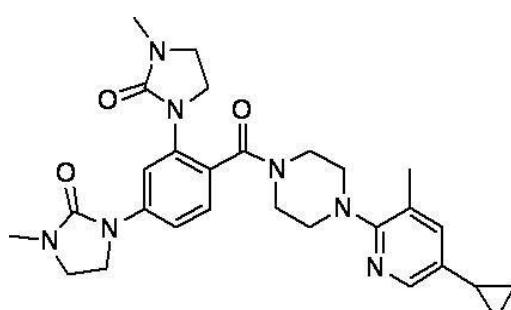


10 Usando [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](2,4-dibromofenil)metanona (250 mg) descrita en el ejemplo de preparación 238 y 1-acetilimidazolidin-2-ona (200 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 638, se obtuvo el compuesto del título (102 mg).

EM(ESI)m/z: 490(M+H)⁺.

Ejemplo 663

Síntesis de [2,4-bis(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil][4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

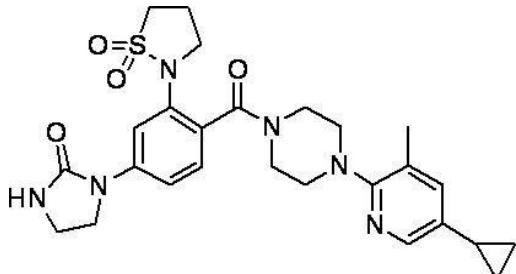


20 Usando [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](2,4-dibromofenil)metanona (238 mg) descrita en el ejemplo de preparación 238 y 1-metilimidazolidin-2-ona (149 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (66 mg).

EM(ESI)m/z: 518(M+H)⁺.

Ejemplo 664

Síntesis de 1-[4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]imidazolidin-2-ona

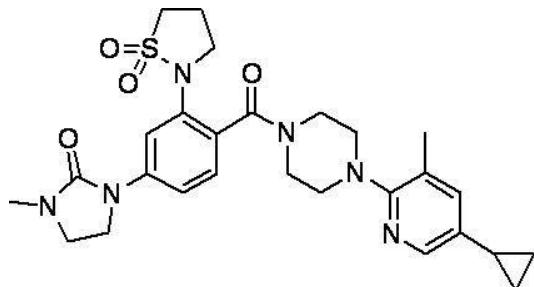


- 5 Usando [4-bromo-2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (223 mg) descrita en el ejemplo de preparación 240 y 1-acetilimidazolidin-2-ona (83 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 638, se obtuvo el compuesto del título (137 mg).

EM(ESI)m/z: 525(M+H)⁺.

Ejemplo 665

- 10 Síntesis de 1-[4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]-3-metilimidazolidin-2-ona

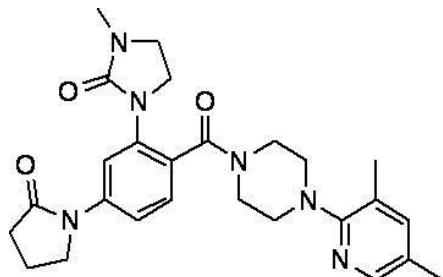


- 15 Usando [4-bromo-2-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (205 mg) descrita en el ejemplo de preparación 240 y 1-metilimidazolidin-2-ona (59 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (139 mg).

EM(ESI)m/z: 539(M+H)⁺.

Ejemplo 666

Síntesis de 1-[2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-3-metilimidazolidin-2-ona

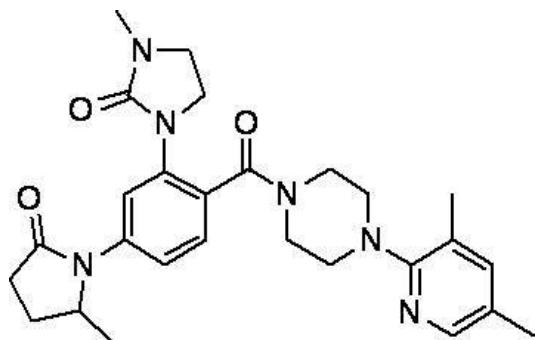


- 20 A una mezcla de 1-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona (116 mg) descrita en el ejemplo de preparación 241, pirrolidin-2-ona (35 mg), fosfato de tripotasio (81 mg), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo (28 mg) y 2-di-terc-butilfosfino-3,4,5,6-tetrametil-2',4',6'-trisisopropil-1,1'-bifenilo (13 mg) se agregó terc-butanol (1,5 ml), y la mezcla se agitó con calentamiento bajo reflujo durante 8 horas. Después del enfriamiento, se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. 25 El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: metanol) para dar el compuesto del título (62 mg).

EM(ESI)m/z: 477(M+H)⁺.

Ejemplo 667

Síntesis de 1-[2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)fenil]-3-metilimidazolidin-2-ona

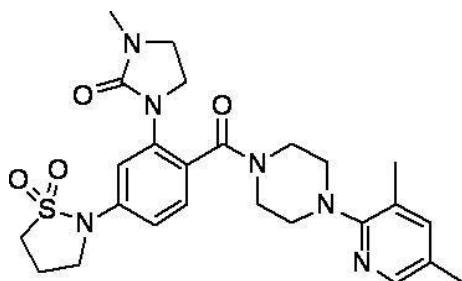


- 5 Usando 1-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona (116 mg) descrita en el ejemplo de preparación 241 y 5-metilpirrolidin-2-ona (40 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 666, se obtuvo el compuesto del título (17 mg).

EM(ESI)m/z: 491(M+H)⁺.

Ejemplo 668

- 10 Síntesis de 1-[2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]-3-metilimidazolidin-2-ona

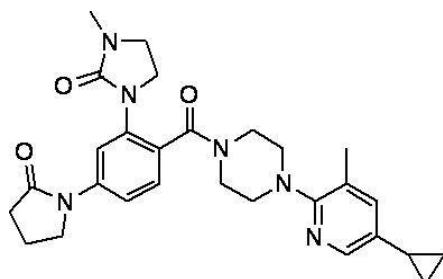


- 15 Usando 1-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona (85 mg) descrita en el ejemplo de preparación 241 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (36 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 666, se obtuvo el compuesto del título (45 mg).

EM(ESI)m/z: 513(M+H)⁺.

Ejemplo 669

- Síntesis de 1-[2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-3-metilimidazolidin-2-ona

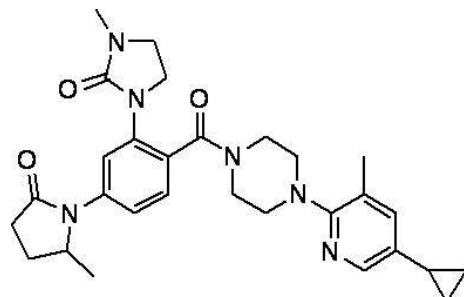


- 20 Usando 1-{5-cloro-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona (82 mg) descrita en el ejemplo de preparación 242 y pirrolidin-2-ona (23 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 666, se obtuvo el compuesto del título (43 mg).

EM(ESI)m/z: 503(M+H)⁺.

Ejemplo 670

Síntesis de 1-[2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)fenil]-3-metilimidazolidin-2-ona

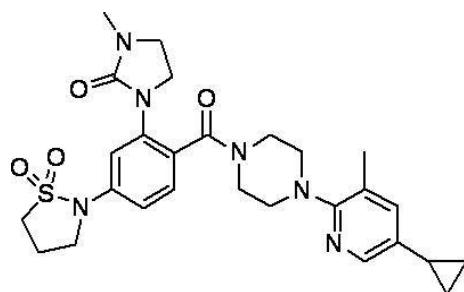


- 5 Usando 1-{5-cloro-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona (84 mg) descrita en el ejemplo de preparación 242 y 5-metilpirrolidin-2-ona (27,4 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 666, se obtuvo el compuesto del título (8 mg).

EM(ESI)m/z: 517(M+H)⁺.

Ejemplo 671

- 10 Síntesis de 1-[2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)fenil]-3-metilimidazolidin-2-ona

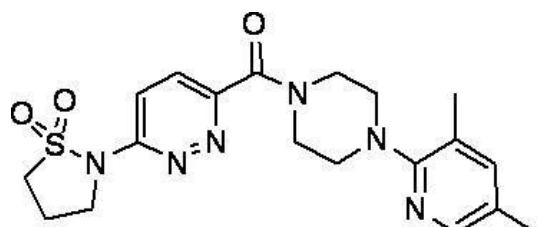


- 15 Usando 1-{5-cloro-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona (79 mg) descrita en el ejemplo de preparación 242 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (32 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 666, se obtuvo el compuesto del título (36 mg).

EM(ESI)m/z: 539(M+H)⁺.

Ejemplo 675

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)piridazin-3-il]metanona

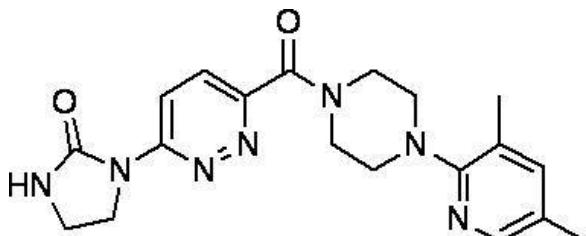


- 20 Usando (6-cloropiridazin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 230 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (66 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (70 mg).

EM(ESI)m/z: 417(M+H)⁺.

Ejemplo 676

Síntesis de 1-{6-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridazin-3-il}imidazolidin-2-ona

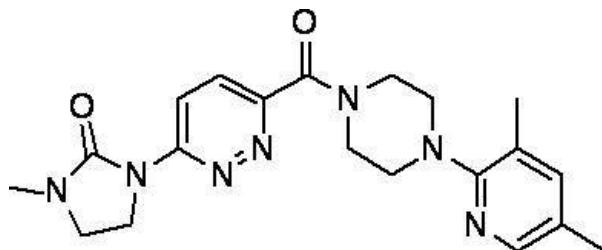


5 Usando (6-cloropiridazin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 230 y 1-acetilimidazolidin-2-ona (87 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 638, se obtuvo el compuesto del título (21 mg).

EM(ESI)m/z: 382(M+H)⁺.

Ejemplo 677

Síntesis de 1-{6-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridazin-3-il}-3-metilimidazolidin-2-ona



10 Usando (6-cloropiridazin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 230 y 1-metilimidazolidin-2-ona (68 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (62 mg).

EM(ESI)m/z: 396(M+H)⁺.

15 Ejemplo 678

Síntesis de 1-{6-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridazin-3-il}pirrolidin-2-ona

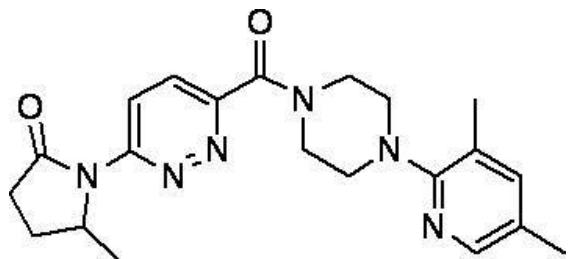


20 Usando (6-cloropiridazin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 230 y pirrolidin-2-ona (46 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (16 mg).

EM(ESI)m/z: 381(M+H)⁺.

Ejemplo 679

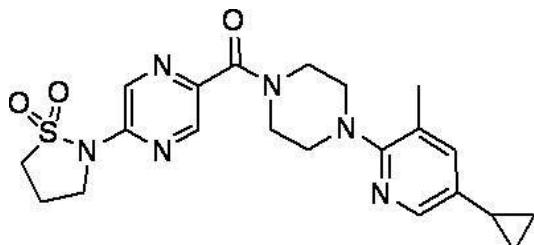
Síntesis de 1-{6-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridazin-3-il}-5-metilpirrolidin-2-ona



5 Usando (6-cloropiridazin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 230 y 5-metilpirrolidin-2-ona (54 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (18 mg).

EM(ESI)m/z: 395(M+H)⁺.

Ejemplo 681

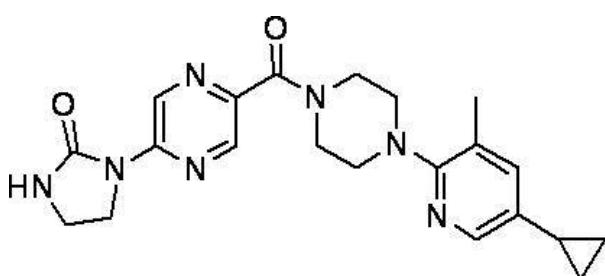
Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)pirazin-2-il]metanona

10 Usando (5-bromopirazin-2-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 243 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (54 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (109 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

Ejemplo 682

Síntesis de 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]pirazin-2-il}imidazolidin-2-ona

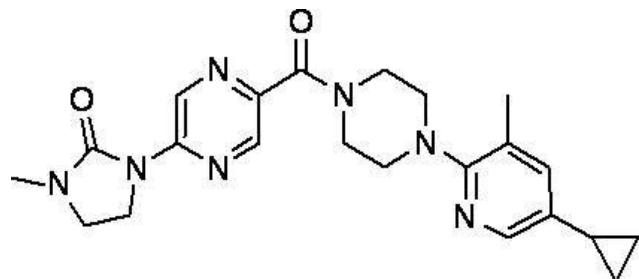


20 Usando (5-bromopirazin-2-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 243 y 1-acetilimidazolidin-2-ona (72 mg) y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 638, se obtuvo el compuesto del título (78 mg).

EM(ESI)m/z: 408(M+H)⁺.

Ejemplo 683

Síntesis de 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]pirazin-2-il}-3-metilimidazolidin-2-ona

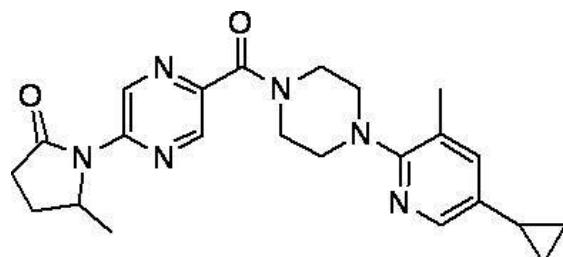


5 Usando (5-bromopirazin-2-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 243 y 1-metilimidazolidin-2-ona (56 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 536, se obtuvo el compuesto del título (86 mg).

EM(ESI)m/z: 422(M+H)⁺.

Ejemplo 687

Síntesis de 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]pirazin-2-il}-5-metilpirrolidin-2-ona

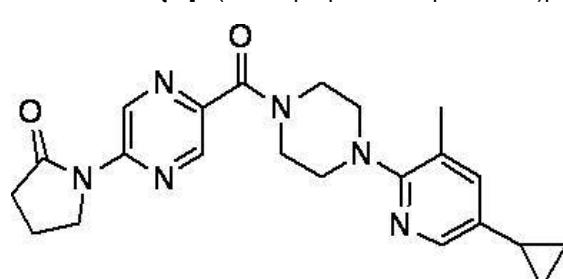


10 Usando (5-bromopirazin-2-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 243 y 5-metilpirrolidin-2-ona (44 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (42 mg).

EM(ESI)m/z: 421(M+H)⁺.

Ejemplo 688

Síntesis de 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]pirazin-2-il}pirrolidin-2-ona

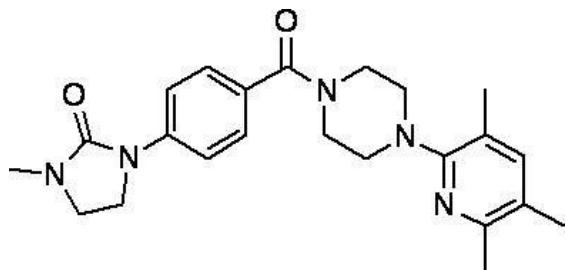


20 Usando (5-bromopirazin-2-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (100 mg) descrita en el ejemplo de preparación 243 y pirrolidin-2-ona (25 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (2 mg).

EM(ESI)m/z: 407(M+H)⁺.

Ejemplo 695

Síntesis de 1-metil-3-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona

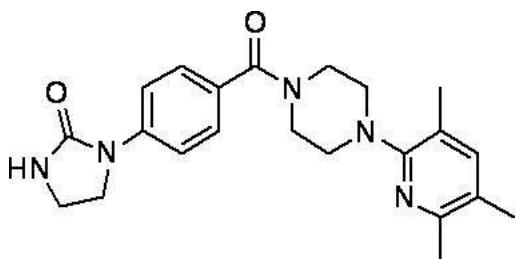


5 Usando (4-yodofenil)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (435 mg) descrita en el ejemplo de preparación 120 y 1-metilimidazolidin-2-ona (120 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (369 mg).

EM(ESI)m/z: 408(M+H)⁺.

Ejemplo 697

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona

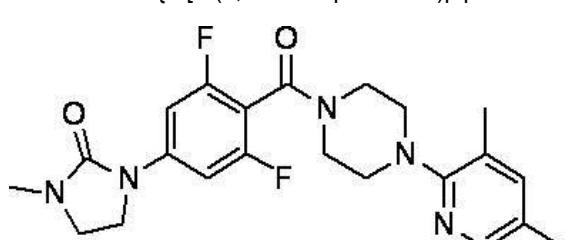


10 Usando 1-acetil-3-{4-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (932 mg) descrita en el ejemplo 696, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (826 mg).

EM(ESI)m/z: 394(M+H)⁺.

Ejemplo 698

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}-3-metilimidazolidin-2-ona

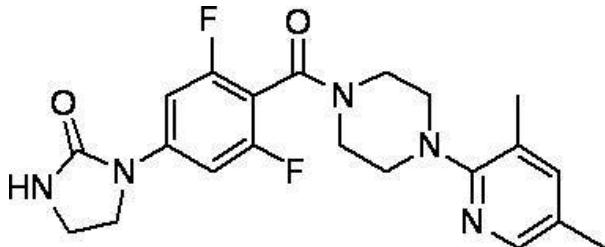


20 Usando (4-bromo-2,6-difluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (410 mg) descrita en el ejemplo de preparación 111 y 1-metilimidazolidin-2-ona (120 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (367 mg).

EM(ESI)m/z: 430(M+H)⁺.

Ejemplo 700

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}imidazolidin-2-ona

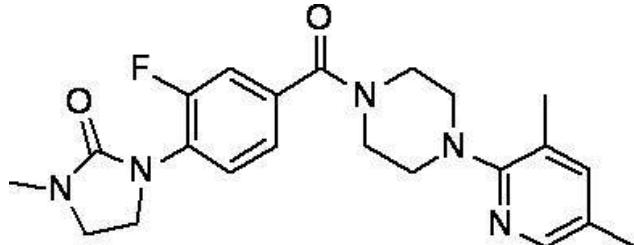


5 Usando 1-acetyl-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3,5-difluorofenil}imidazolidin-2-ona (693 mg) descrita en el ejemplo 699, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (562 mg).

EM(ESI)m/z: 416(M+H)⁺.

Ejemplo 702

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-2-fluorofenil}-3-metilimidazolidin-2-ona

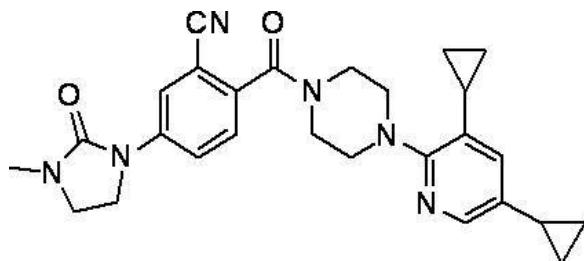


10 Usando (4-bromo-3-fluorofenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (353 mg) descrita en el ejemplo de preparación 125 y 1-metilimidazolidin-2-ona (108 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (243 mg).

EM(ESI)m/z: 412(M+H)⁺.

Ejemplo 704

Síntesis de 2-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo

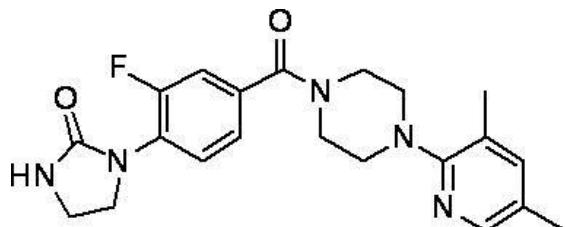


20 Usando 5-bromo-2-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (451 mg) descrito en el ejemplo de preparación 245 y 1-metilimidazolidin-2-ona (120 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (377 mg).

EM(ESI)m/z: 471(M+H)⁺.

Ejemplo 706

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-2-fluorofenil}imidazolidin-2-ona

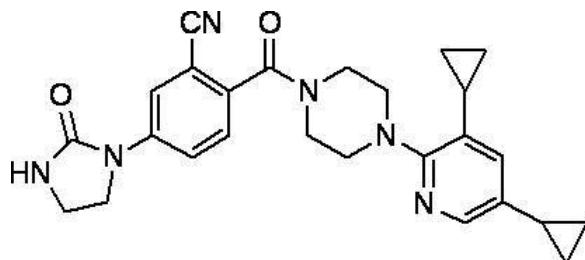


5 Usando 1-acetil-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-2-fluorofenil}imidazolidin-2-ona (473 mg) descrita en el ejemplo 703, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (362 mg).

EM(ESI)m/z: 398(M+H)⁺.

Ejemplo 707

Síntesis de 2-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo

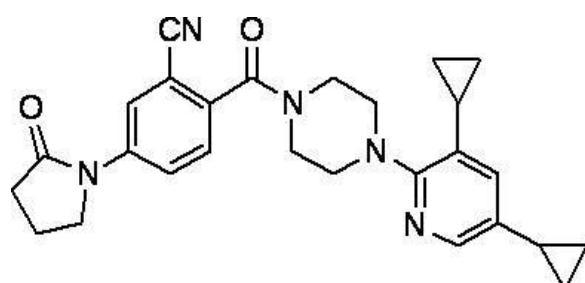


10 Usando 5-(3-acetyl-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (499 mg) descrito en el ejemplo 705, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (373 mg).

EM(ESI)m/z: 457(M+H)⁺.

Ejemplo 708

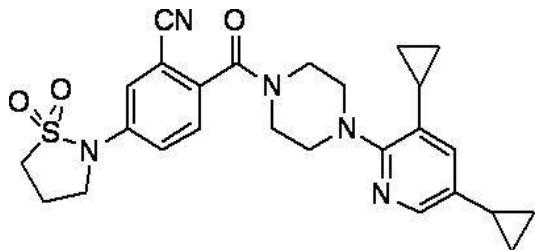
Síntesis de 2-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo



20 Usando 5-bromo-2-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (451 mg) descrito en el ejemplo de preparación 245 y pirrolidin-2-ona (115 µl), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (440 mg).

EM(ESI)m/z: 456(M+H)⁺.

Ejemplo 709

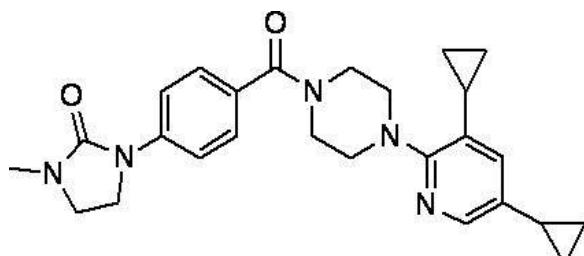
Síntesis de 2-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)benzonitrilo

5 Usando 5-bromo-2-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (451 mg) descrito en el ejemplo de preparación 245 y 1,1-díoxido de isotiazolidina (158 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (443 mg).

EM(ESI)m/z: 492(M+H)⁺.

Ejemplo 711

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona

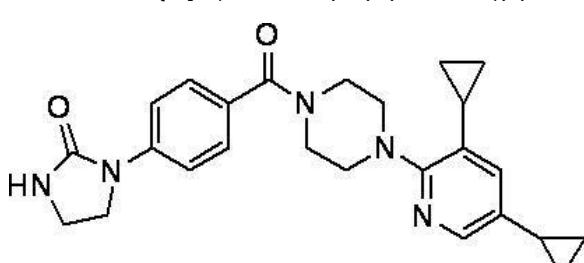


10 Usando [4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (473 mg) descrita en el ejemplo de preparación 186 y 1-metilimidazolidin-2-ona (120 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (336 mg).

EM(ESI)m/z: 446(M+H)⁺.

Ejemplo 713

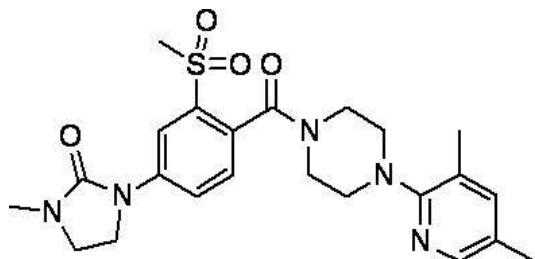
Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona



20 Usando 1-acetil-3-{4-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (908 mg) descrita en el ejemplo 712, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (813 mg).

Ejemplo 715

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}-3-metilimidazolidin-2-ona

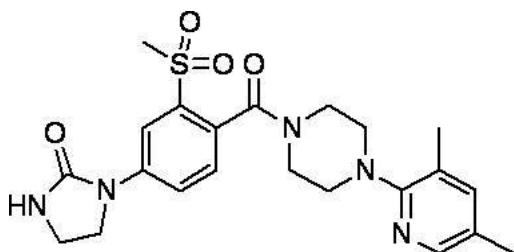


5 Usando (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (452 mg) descrita en el ejemplo de preparación 112 y 1-metilimidazolidin-2-ona (120 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (370 mg).

EM(ESI)m/z: 472(M+H)⁺.

Ejemplo 717

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}imidazolidin-2-ona

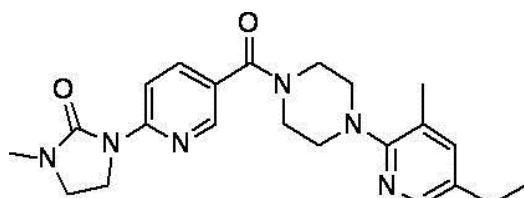


10 Usando 1-acetil-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}imidazolidin-2-ona (968 mg) descrita en el ejemplo 716, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (745 mg).

EM(ESI)m/z: 458(M+H)⁺.

Ejemplo 719

Síntesis de 1-{5-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}-3-metilimidazolidin-2-ona



20 Usando (6-bromopiridin-3-il)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (389 mg) descrita en el ejemplo de preparación 145 y 1-metilimidazolidin-2-ona (120 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (313 mg).

EM(ESI)m/z: 409(M+H)⁺.

Ejemplo 723

Síntesis de 1-{5-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}imidazolidin-2-ona



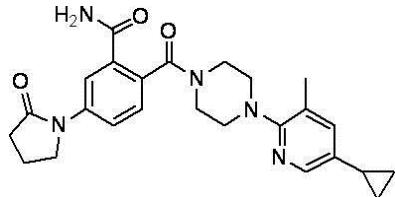
25 Usando 1-acetil-3-{5-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}imidazolidin-2-ona (622 mg) descrita en el ejemplo 720, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el

compuesto del título (486 mg).

EM(ESI)m/z: 395(M+H)⁺.

Ejemplo 724

Síntesis de 2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida



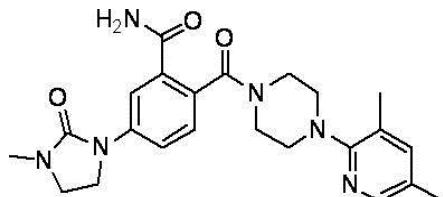
5

Usando 2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (430 mg) descrito en el ejemplo 384, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 722, se obtuvo el compuesto del título (322 mg).

EM(ESI)m/z: 448(M+H)⁺.

Ejemplo 725

Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)benzamida

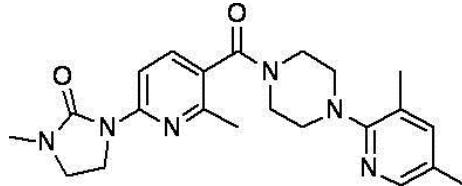


Usando 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo (270 mg) descrito en el ejemplo 436, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 722, se obtuvo el compuesto del título (228 mg).

EM(ESI)m/z: 437(M+H)⁺.

Ejemplo 726

Síntesis de 1-[5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il]-3-metilimidazolidin-2-ona



Usando (6-bromo-2-metilpiridin-3-il)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (234 mg) descrita en el ejemplo 247 y 1-metilimidazolidin-2-ona (72 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (190 mg).

EM(ESI)m/z: 409(M+H)⁺.

Ejemplo 728

Síntesis de 1-[4-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil]-3-metilimidazolidin-2-ona

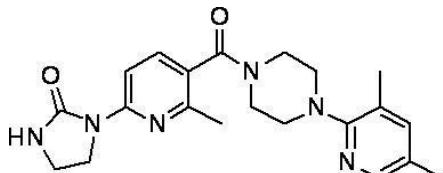


Usando [4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (348 mg) descrita en el ejemplo de preparación 133 y 1-metilimidazolidin-2-ona (96 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (278 mg).

EM(ESI)m/z: 408(M+H)⁺.

Ejemplo 729

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il}imidazolidin-2-ona

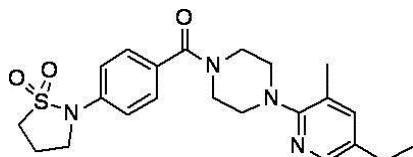


- 5 Usando 1-acetil-3-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il}imidazolidin-2-ona (430 mg) descrita en el ejemplo 727, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (385 mg).

EM(ESI)m/z: 395(M+H)⁺.

Ejemplo 731

- 10 Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)fenil][4-(5-etyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

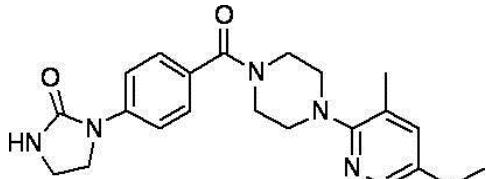


Usando [4-(5-etyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (435 mg) descrita en el ejemplo de preparación 133 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (158 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (310 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 429(M+H)⁺.

Ejemplo 732

Síntesis de 1-{4-[4-(5-etyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona

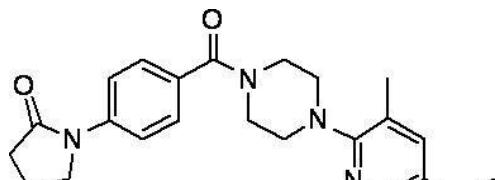


- 20 Usando 1-acetil-3-{4-[4-(5-etyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (753 mg) descrita en el ejemplo 730, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (686 mg).

EM(ESI)m/z: 394(M+H)⁺.

Ejemplo 733

Síntesis de 1-{4-[4-(5-etyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}pirrolidin-2-ona

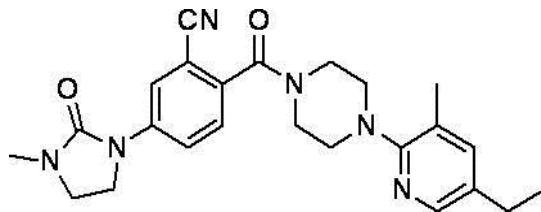


- 25 Usando [4-(5-etyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il](4-yodofenil)metanona (435 mg) descrita en el ejemplo de preparación 133 y pirrolidin-2-ona (115 µl), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (234 mg).

EM(ESI)m/z: 393(M+H)⁺.

Ejemplo 735

Síntesis de 2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo

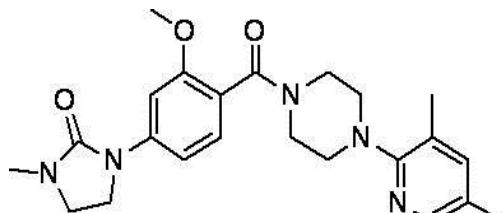


5 Usando 5-bromo-2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (827 mg) descrito en el ejemplo de preparación 246 y 1-metilimidazolidin-2-ona (240 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (742 mg).

EM(ESI)m/z: 433(M+H)⁺.

Ejemplo 737

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metoxifenil}-3-metilimidazolidin-2-ona

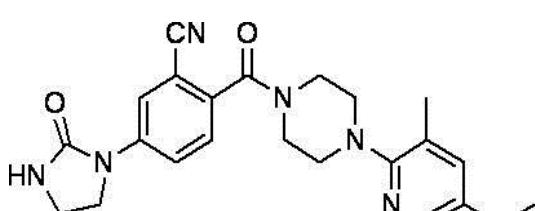


10 Usando (4-bromo-2-metoxifenil)[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (404 mg) descrita en el ejemplo de preparación 252 y 1-metilimidazolidin-2-ona (120 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (347 mg).

EM(ESI)m/z: 424(M+H)⁺.

Ejemplo 738

Síntesis de 2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo

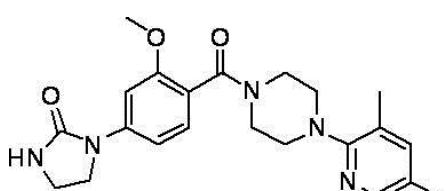


20 Usando 5-(3-acetyl-2-oxoimidazolidin-1-il)-2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (726 mg) descrito en el ejemplo 736, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (616 mg).

EM(ESI)m/z: 419(M+H)⁺.

Ejemplo 740

Síntesis de 1-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metoxifenil}imidazolidin-2-ona

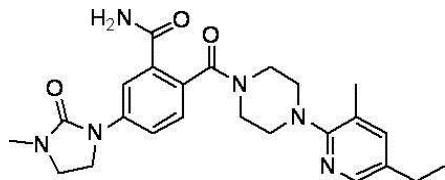


25 Usando 1-acetyl-3-{4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metoxifenil}imidazolidin-2-ona (450 mg) descrita en el ejemplo 739, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (405 mg).

EM(ESI)m/z: 410(M+H)⁺.

Ejemplo 742

Síntesis de 2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)benzamida

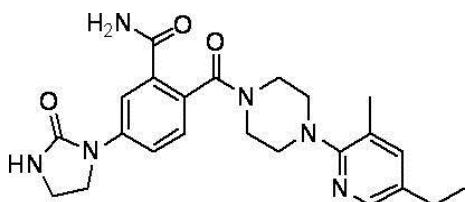


- 5 Usando 2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo (530 mg) descrito en el ejemplo 735, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 722, se obtuvo el compuesto del título (419 mg).

EM(ESI)m/z: 451(M+H)⁺.

Ejemplo 744

10 Síntesis de 2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)benzamida

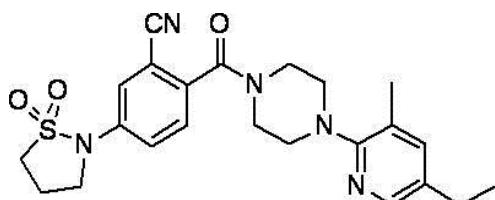


Usando 2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo (611 mg) descrito en el ejemplo 738, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 722, se obtuvo el compuesto del título (313 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 437(M+H)⁺.

Ejemplo 745

Síntesis de 5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo

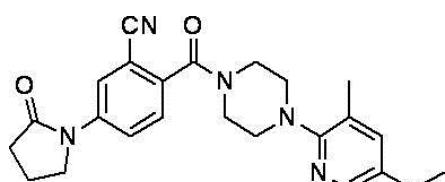


- 20 Usando 5-bromo-2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (1,24 g) descrito en el ejemplo de preparación 246 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (0,47 g), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (1,26 g).

EM(ESI)m/z: 454(M+H)⁺.

Ejemplo 746

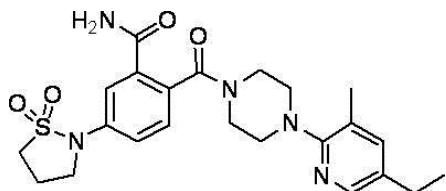
Síntesis de 2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo



- 25 Usando 5-bromo-2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (827 mg) descrito en el ejemplo de preparación 246 y pirrolidin-2-ona (230 μl), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (817 mg).

EM(ESI)m/z: 418(M+H)⁺.

Ejemplo 747

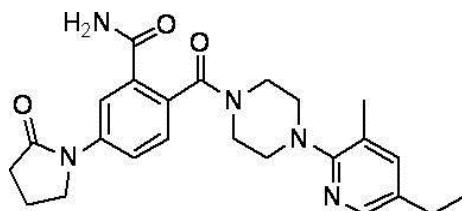
Síntesis de 5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzamida

5 Usando 5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (500 mg) descrito en el ejemplo 745, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 722, se obtuvo el compuesto del título (491 mg).

EM(ESI)m/z: 472(M+H)⁺.

Ejemplo 748

Síntesis de 2-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida

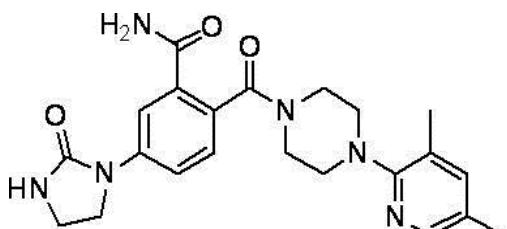


10 Usando 2-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (545 mg) descrito en el ejemplo 746, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 722, se obtuvo el compuesto del título (529 mg).

EM(ESI)m/z: 436(M+H)⁺.

Ejemplo 753

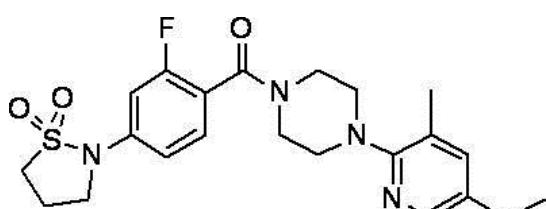
Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)benzamida



20 Usando 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxoimidazolidin-1-il)benzonitrilo (452 mg) descrito en el ejemplo 434, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 722, se obtuvo el compuesto del título (429 mg).

EM(ESI)m/z: 423(M+H)⁺.

Ejemplo 754

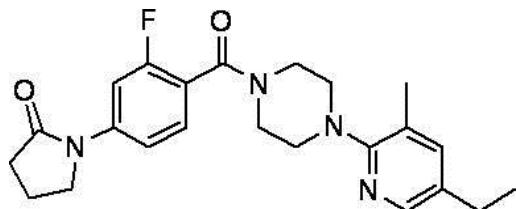
Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-fluorofenil][4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

25 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (406 mg) descrita en el ejemplo de preparación 211 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (158 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (386 mg).

EM(ESI)m/z: 447(M+H)⁺.

Ejemplo 755

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}pirrolidin-2-ona

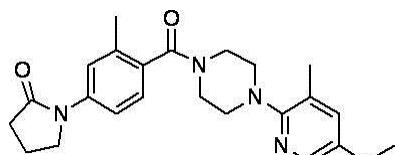


- 5 Usando (4-bromo-2-fluorofenil)[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (406 mg) descrita en el ejemplo de preparación 211 y pirrolidin-2-ona (115 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (350 mg).

EM(ESI)m/z: 411(M+H)⁺.

Ejemplo 758

10 Síntesis de 1-{4-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metilfenil}pirrolidin-2-ona



Usando (4-bromo-2-metilfenil)[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (402 mg) descrita en el ejemplo de preparación 253 y pirrolidin-2-ona (115 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (356 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 407(M+H)⁺.

Ejemplo 759

Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metilfenil][4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

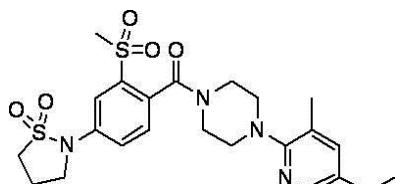


- 20 Usando (4-bromo-2-metilfenil)[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (402 mg) descrita en el ejemplo de preparación 253 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (158 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (304 mg).

EM(ESI)m/z: 443(M+H)⁺.

Ejemplo 760

25 Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metanosulfonilfenil][4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

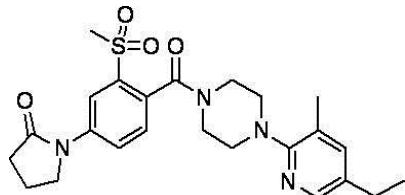


Usando (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (466 mg) descrita en el ejemplo de preparación 254 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (158 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (274 mg).

- 30 EM(ESI)m/z: 507(M+H)⁺.

Ejemplo 761

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}pirrolidin-2-ona

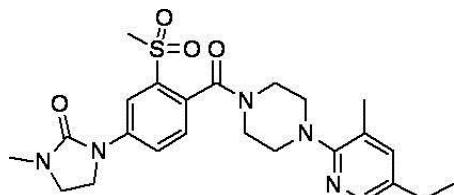


- 5 Usando (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (466 mg) descrita en el ejemplo de preparación 254 y pirrolidin-2-ona (115 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (420 mg).

EM(ESI)m/z: 471(M+H)⁺.

Ejemplo 762

Síntesis de 1-{4-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}-3-metilimidazolidin-2-ona

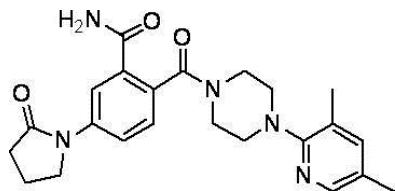


- 10 Usando (4-bromo-2-metanosulfonilfenil)[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (466 mg) descrita en el ejemplo de preparación 254 y 1-metilimidazolidin-2-ona (120 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 1, se obtuvo el compuesto del título (412 mg).

EM(ESI)m/z: 486(M+H)⁺.

Ejemplo 764

Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida



- 20 Usando 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (2,65 g) descrito en el ejemplo 381, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 722, se obtuvo el compuesto del título (2,97 g).

EM(ESI)m/z: 422(M+H)⁺.

Ejemplo 765

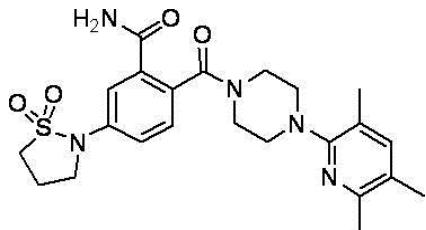
Síntesis de 1-{4-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}imidazolidin-2-ona



- 25 Usando 1-acetyl-3-{4-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-metanosulfonilfenil}imidazolidin-2-ona (786 mg) descrita en el ejemplo 763, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (689 mg).

EM(ESI)m/z: 472(M+H)⁺.

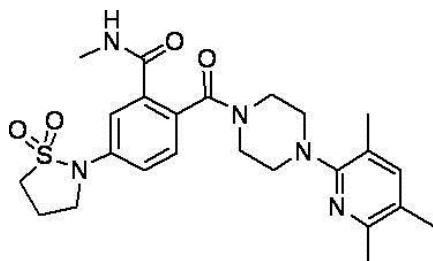
Ejemplo 767

Síntesis de 5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzamida

5 Usando 5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (1,32 g) descrito en el ejemplo 268, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 722, se obtuvo el compuesto del título (488 mg).

EM(ESI)m/z: 472(M+H)⁺.

Ejemplo 770

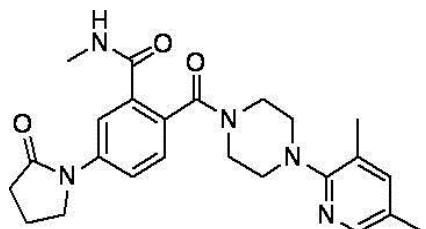
Síntesis de 5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-N-metil-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzamida

10 N,N-di-terc-butiloxicarbonil-5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzamida (202 mg) descrita en el ejemplo 768 se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió solución de metilamina tetrahidrofurano 2 mol/l (180 µl), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (cloroformo: metanol) para dar el compuesto del título (109 mg).

EM(ESI)m/z: 486(M+H)⁺.

Ejemplo 771

Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-N-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida

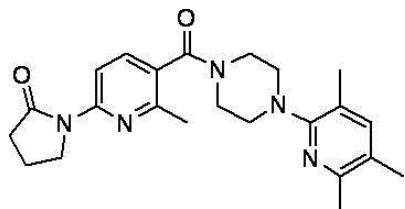


20 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (187 mg) descrita en el ejemplo 769 y solución de metilamina tetrahidrofurano 2 mol/l (180 µl), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (71 mg).

EM(ESI)m/z: 436(M+H)⁺.

Ejemplo 772

Síntesis de 1-{6-metil-5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}pirrolidin-2-ona

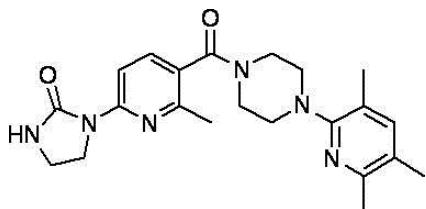


5 Usando (6-bromo-2-metilpiridin-3-il)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (145 mg) descrita en el ejemplo de preparación 248 y pirrolidin-2-ona (41 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (148 mg).

EM(ESI)m/z: 408(M+H)⁺.

Ejemplo 773

Síntesis de 1-{6-metil-5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}imidazolidin-2-ona

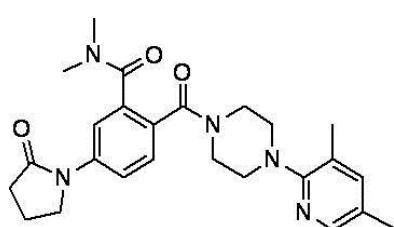


10 Usando 1-acetyl-3-{6-metil-5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}imidazolidin-2-ona (161 mg) descrita en el ejemplo 691, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (143 mg).

EM(ESI)m/z: 409(M+H)⁺.

Ejemplo 774

Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-N,N-dimetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida

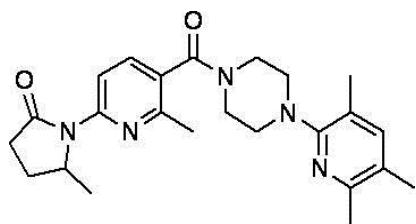


20 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (186 mg) descrita en el ejemplo 769 y solución de dimetilamina tetrahidrofurano 2 mol/l (180 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (60 mg).

EM(ESI)m/z: 450(M+H)⁺.

Ejemplo 775

Síntesis de 5-metil-1-{6-metil-5-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]piridin-2-il}pirrolidin-2-ona

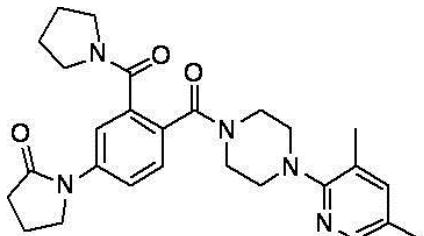


25 Usando (6-bromo-2-metilpiridin-3-il)[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (145 mg) descrita en el ejemplo de preparación 248 y 5-metilpirrolidin-2-ona (54 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (130 mg).

EM(ESI)m/z: 422(M+H)⁺.

Ejemplo 776

Síntesis de 1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]pirrolidin-2-ona

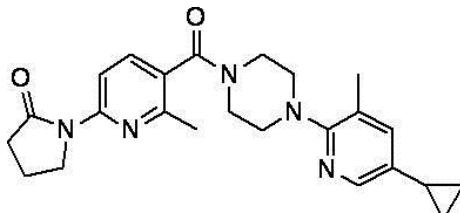


- 5 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (249 mg) descrita en el ejemplo 769 y pirrolidina (40 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (138 mg).

EM(ESI)m/z: 476(M+H)⁺.

Ejemplo 778

10 Síntesis de 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il}pirrolidin-2-ona

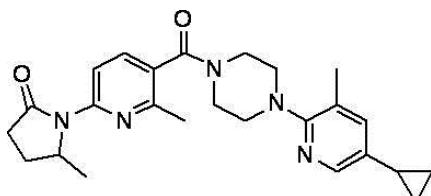


Usando (6-bromo-2-metilpiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 249 y pirrolidin-2-ona (41 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (137 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 420(M+H)⁺.

Ejemplo 779

Síntesis de 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il}-5-metilpirrolidin-2-ona

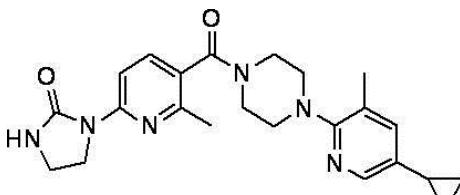


- 20 Usando (6-bromo-2-metilpiridin-3-il)[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (150 mg) descrita en el ejemplo de preparación 249 y 5-metilpirrolidin-2-ona (54 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (138 mg).

EM(ESI)m/z: 434(M+H)⁺.

Ejemplo 780

Síntesis de 1-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il}imidazolidin-2-ona

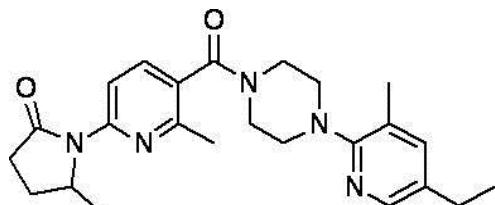


Usando 1-acetyl-3-{5-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il}imidazolidin-2-ona (170 mg) descrita en el ejemplo 692, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (134 mg).

EM(ESI)m/z: 421(M+H)⁺.

5 Ejemplo 781

Síntesis de 1-{5-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il}-5-metilpirrolidin-2-ona



Usando (6-bromo-2-metilpiridin-3-il)[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (145 mg) descrita en el ejemplo de preparación 250 y 5-metilpirrolidin-2-ona (54 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (125 mg).

EM(ESI)m/z: 422(M+H)⁺.

Ejemplo 782

Síntesis de 1-{5-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il}imidazolidin-2-ona

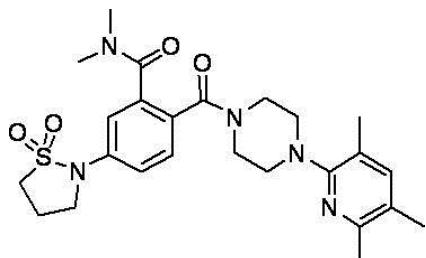


15 Usando 1-acetyl-3-{5-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il}imidazolidin-2-ona (173 mg) descrita en el ejemplo 693, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (151 mg).

EM(ESI)m/z: 409(M+H)⁺.

Ejemplo 783

20 Síntesis de 5-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-isotiazolidin-2-il)-N,N-dimetil-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzamida

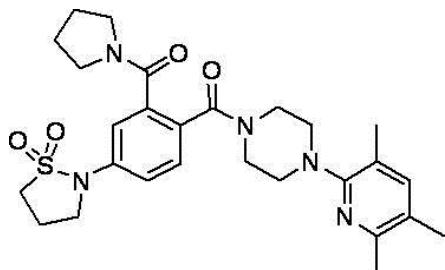


25 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-5-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzamida (202 mg) descrita en el ejemplo 768 y solución de dimetilamina tetrahidrofurano 2 mol/l (180 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (65 mg).

EM(ESI)m/z: 500(M+H)⁺.

Ejemplo 784

Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-(pirrolidina-1-carbonil)fenil][4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

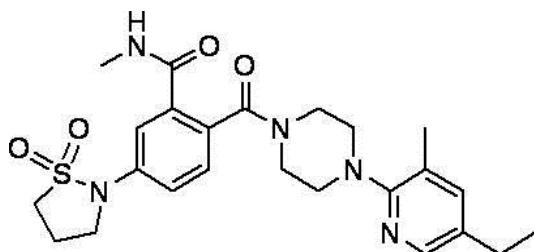


- 5 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzamida (202 mg) descrita en el ejemplo 768 y pirrolidina (30 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (127 mg).

EM(ESI)m/z: 526(M+H)⁺.

Ejemplo 786

- 10 Síntesis de 5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-N-metilbenzamida

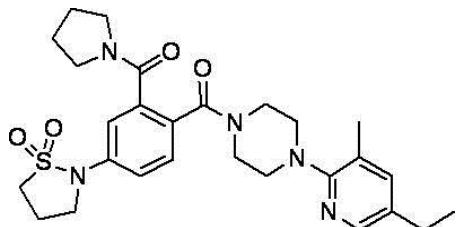


Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzamida (202 mg) descrita en el ejemplo 785 y solución de metilamina tetrahidrofurano 2 mol/l (180 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (96 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 486(M+H)⁺.

Ejemplo 787

Síntesis de [4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-(pirrolidina-1-carbonil)fenil][4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona

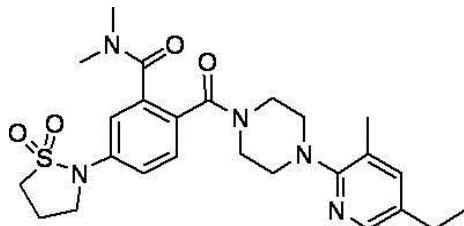


- 20 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzamida (202 mg) descrita en el ejemplo 785 y pirrolidina (30 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (118 mg).

EM(ESI)m/z: 526(M+H)⁺.

Ejemplo 788

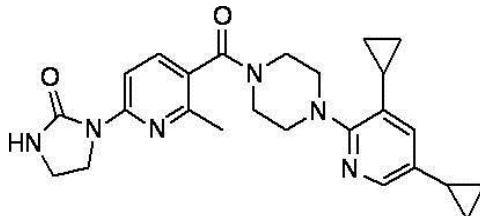
Síntesis de 5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-N,N-dimetilbenzamida



- 5 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzamida (202 mg) descrita en el ejemplo 785 y solución de dimetilamina tetrahidrofurano 2M (180 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (81 mg).
 EM(ESI)m/z: 500(M+H)⁺.

Ejemplo 789

10 Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il}imidazolidin-2-ona

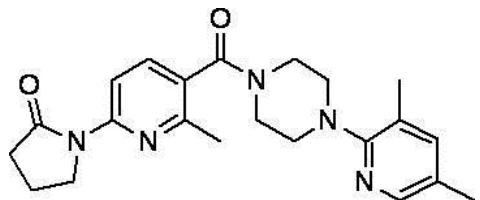


Usando (1-acetil-3-{5-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il}imidazolidin-2-ona (204 mg) descrita en el ejemplo 694, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 391, se obtuvo el compuesto del título (182 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 447(M+H)⁺.

Ejemplo 791

Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il}pirrolidin-2-ona

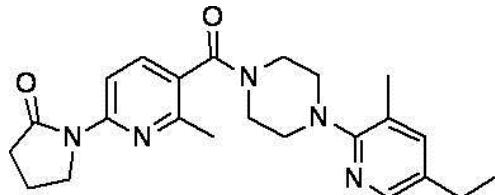


- 20 6-Amino-2-metilnicotinato de etilo (450 mg) y trietilamina (0,42 ml) se disolvieron en cloruro de metileno (5 ml), se añadió cloruro de 4-clorobutirilo (0,31 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadió salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. El disolvente se evaporó, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (acetato de etilo: hexano). El disolvente se evaporó y al residuo obtenido se añadieron N,N-dimetilformamida (3 ml) y carbonato ácido de sodio (420 mg), y la mezcla se agitó a 80°C. Despues de finalizada la reacción, a la mezcla de reacción se añadió salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó, se añadieron etanol (2 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (2 ml) al producto bruto obtenido (300 mg) de 2-metil-6-(2-oxopirrolidin-1-il)nicotinato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N, se añadió salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó para dar un producto bruto de ácido 2-metil-6-(2-oxopirrolidin-1-il)nicotínico. Usando el producto bruto obtenido (0,605 mmol) de ácido 2-metil-6-(2-oxopirrolidin-1-il)nicotínico y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (116 mg) descrito en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 93, se obtuvo el compuesto del título (9 mg).

EM(ESI)m/z: 394(M+H)⁺.

Ejemplo 792

Síntesis de 1-{5-[4-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il}pirrolidin-2-ona

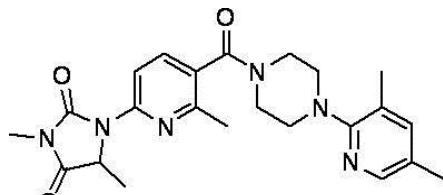


5 Utilizando un producto bruto (0,605 mmol) del ácido 2-metil-6-(2-oxopirrolidin-1-il)nicotínico que es un intermedio descrito en ejemplo 791, y 1-(5-ethyl-3-metilpiridin-2-il)piperazina (124 mg) descrita en el ejemplo de preparación 81, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 93, se obtuvo el compuesto del título (4 mg).

EM(ESI)m/z: 408(M+H)⁺.

Ejemplo 793

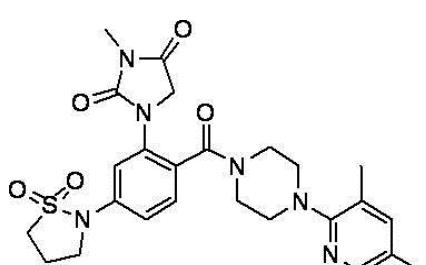
Síntesis de 1-{5-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il}-3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona



10 Usando 6-(3,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolidin-1-il)-2-metilnicotinato de metilo (19 mg) descrito en el ejemplo de preparación 255 y 1-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina (13 mg) descrita en el ejemplo de preparación 79, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 109, se obtuvo el compuesto del título (24 mg).

EM(ESI)m/z: 437(M+H)⁺.

Ejemplo 794

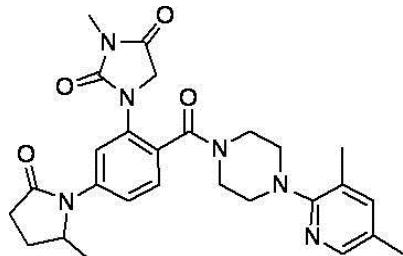
Síntesis de 1-[2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)fenil]-3-metilimidazolidina-2,4-diona

20 Usando 1-{5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidina-2,4-diona (149 mg) descrita en el ejemplo de preparación 256 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (61 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 666, se obtuvo el compuesto del título (66 mg).

EM(ESI)m/z: 527(M+H)⁺.

Ejemplo 795

Síntesis de 1-[2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)fenil]-3-metilimidazolidina-2,4-diona

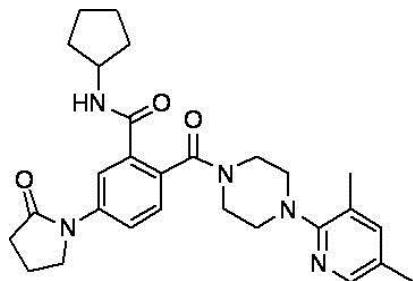


- 5 Usando 1-[5-cloro-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil]-3-metilimidazolidina-2,4-diona (155 mg) descrita en el ejemplo de preparación 256 y 5-metilpirrolidin-2-ona (52 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 666, se obtuvo el compuesto del título (21 mg).

EM(ESI)m/z: 505(M+H)⁺.

Ejemplo 800

10 Síntesis de N-ciclopentil-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida

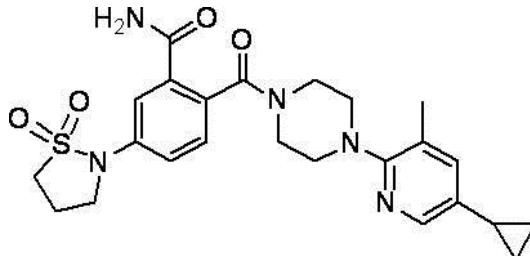


Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (187 mg) descrita en el ejemplo 769 y ciclopentilamina (36 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (87 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 490(M+H)⁺.

Ejemplo 803

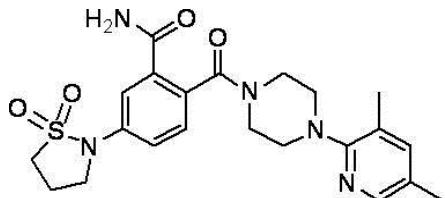
Síntesis de 2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida



- 20 Usando 2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-isotiazolidin-2-il)benzonitrilo (364 mg) descrito en el ejemplo 264, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 722, se obtuvo el compuesto del título (366 mg).

EM(ESI)m/z: 484(M+H)⁺.

Ejemplo 804

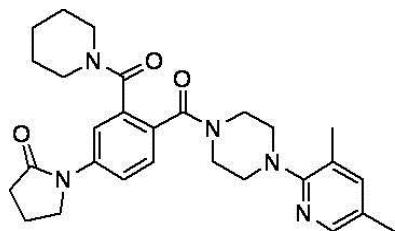
Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzamida

5 Usando 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzonitrilo (574 mg) descrito en el ejemplo 262, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 722, se obtuvo el compuesto del título (202 mg).

EM(ESI)m/z: 458(M+H)⁺.

Ejemplo 806

Síntesis de 1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(piperidina-1-carbonil)fenil]pirrolidin-2-ona

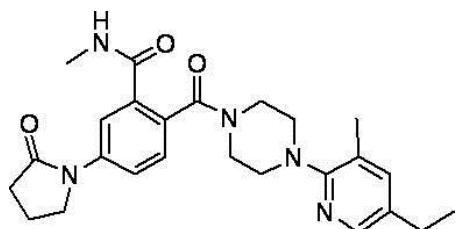


10 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (137 mg) descrita en el ejemplo 769 y piperidina (26 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (54 mg).

EM(ESI)m/z: 490(M+H)⁺.15 EM(ESI)m/z: 636(M+H)⁺.

Ejemplo 810

Síntesis de 2-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-N-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida

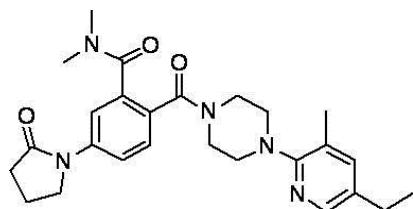


20 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (70 mg) descrita en el ejemplo 809 y solución de metilamina tetrahidrofurano 2 mol/l (220 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (7 mg).

EM(ESI)m/z: 450(M+H)⁺.

Ejemplo 811

Síntesis de 2-[4-(5-etil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-N,N-dimetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida



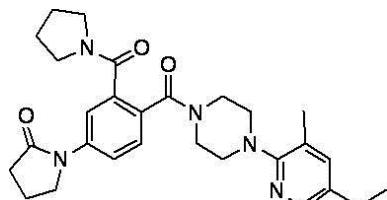
25

Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(5-ethyl-3-methylpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (70 mg) descrita en el ejemplo 809 y solución de dimetilamina tetrahidrofurano 2 mol/l (220 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (27 mg).

EM(ESI)m/z: 464(M+H)⁺.

5 Ejemplo 812

Síntesis de 1-[4-[4-(5-ethyl-3-methylpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]pirrolidin-2-ona

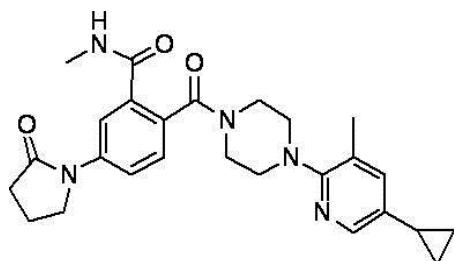


Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(5-ethyl-3-methylpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzil, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (33 mg).

10 EM(ESI)m/z: 490(M+H)⁺.

Ejemplo 815

Síntesis de 2-[4-(5-ciclopropil-3-methylpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-N-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida

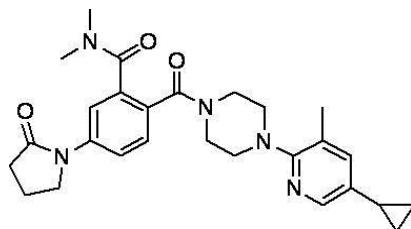


15 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(5-ciclopropil-3-methylpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (70 mg) descrita en el ejemplo 814 y solución de metilamina tetrahidrofurano 2 mol/l (216 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (18 mg).

EM(ESI)m/z: 462(M+H)⁺.

Ejemplo 816

Síntesis de 2-[4-(5-ciclopropil-3-methylpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-N,N-dimetil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida

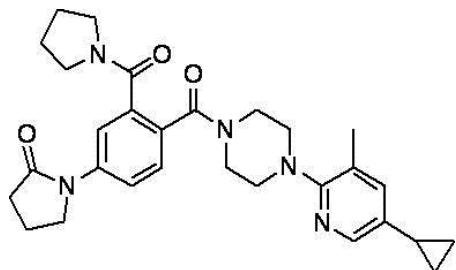


20 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(5-ciclopropil-3-methylpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (70 mg) descrita en el ejemplo 814 y solución de dimetilamina tetrahidrofurano 2 mol/l (216 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (27 mg).

EM(ESI)m/z: 476(M+H)⁺.

Ejemplo 817

Síntesis de 1-[4-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]pirrolidin-2-ona

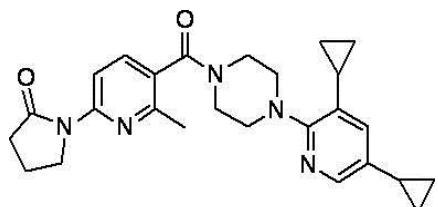


5 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (70 mg) descrita en el ejemplo 814 y pirrolidina (36 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (45 mg).

EM(ESI)m/z: 502(M+H)⁺.

Ejemplo 819

Síntesis de 1-[5-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il]pirrolidin-2-ona

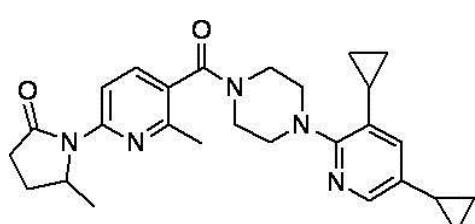


10 Usando (6-bromo-2-metilpiridin-3-il)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (100 mg) descrita en el ejemplo de preparación 251 y pirrolidin-2-ona (29 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (104 mg).

EM(ESI)m/z: 446(M+H)⁺.

Ejemplo 820

Síntesis de 1-[5-[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-6-metilpiridin-2-il]-5-metilpirrolidin-2-ona

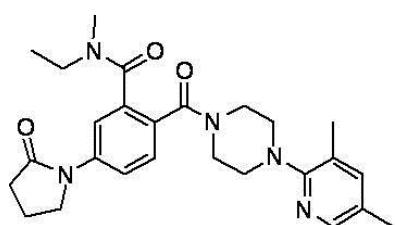


20 Usando (6-bromo-2-metilpiridin-3-il)[4-(3,5-diciclopropilpiridin-2-il)piperazin-1-il]metanona (100 mg) descrita en el ejemplo de preparación 251 y 5-metilpirrolidin-2-ona (34 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (61 mg).

EM(ESI)m/z: 460(M+H)⁺.

Ejemplo 821

Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-N-etyl-N-metil-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida

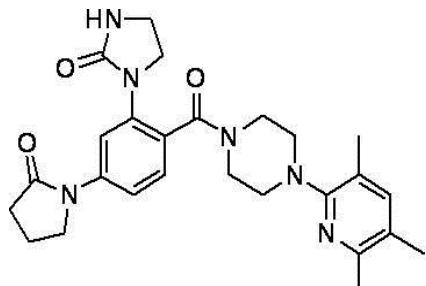


Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-oxopirrolidin-1-il)benzamida (150 mg) descrita en el ejemplo 769 y etil(metil)amina (86 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (33 mg).

EM(ESI)m/z: 464(M+H)⁺.

5 Ejemplo 825

Síntesis de 1-{5-(2-oxopirrolidin-1-il)-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona

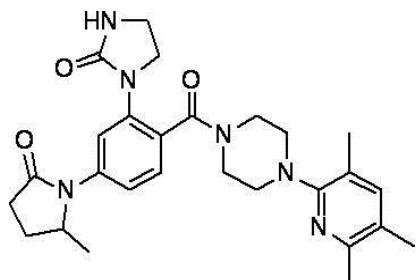


Usando 1-acetil-3-{5-cloro-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (188 mg) descrita en el ejemplo de preparación 258 y pirrolidin-2-ona (51 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 649, se obtuvo el compuesto del título (93 mg).

EM(ESI)m/z: 477(M+H)⁺.

Ejemplo 826

Síntesis de 1-{5-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona

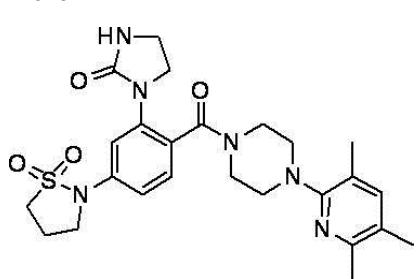


Usando 1-acetil-3-{5-cloro-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (182 mg) descrita en el ejemplo de preparación 258 y 5-metilpirrolidin-2-ona (58 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 649, se obtuvo el compuesto del título (36 mg).

EM(ESI)m/z: 491(M+H)⁺.

20 Ejemplo 827

Síntesis de 1-{5-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona

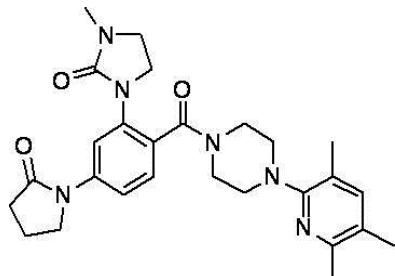


Usando 1-acetil-3-{5-cloro-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona (190 mg) descrita en el ejemplo de preparación 258 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (73 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 649, se obtuvo el compuesto del título (109 mg).

EM(ESI)m/z: 513(M+H)⁺.

Ejemplo 828

Síntesis de 1-metil-3-{5-(2-oxopirrolidin-1-il)-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}imidazolidin-2-ona

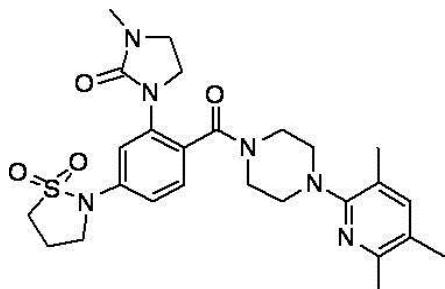


- 5 Usando 1-{5-cloro-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona (55 mg) descrita en el ejemplo de preparación 259 y pirrolidin-2-ona (16 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 666, se obtuvo el compuesto del título (30 mg).

EM(ESI)m/z: 491(M+H)⁺.

Ejemplo 829

- 10 Síntesis de 1-{5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona

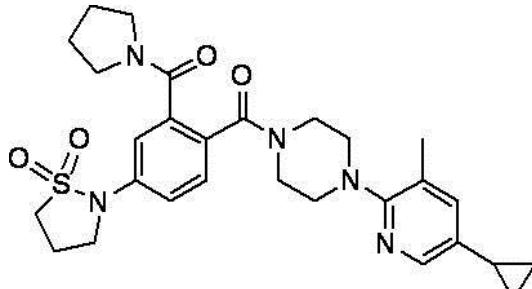


- 15 Usando 1-{5-cloro-2-[4-(3,5,6-trimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]fenil}-3-metilimidazolidin-2-ona (57 mg) descrita en el ejemplo de preparación 259 y 1,1-dióxido de isotiazolidina (24 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 666, se obtuvo el compuesto del título (28 mg).

EM(ESI)m/z: 527(M+H)⁺.

Ejemplo 830

- Síntesis de [4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]metanona

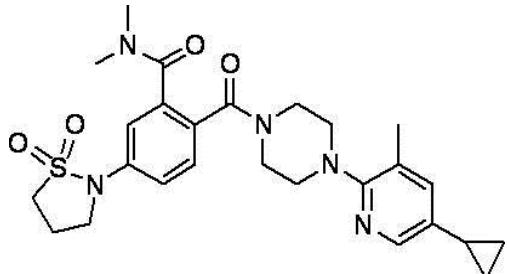


- 20 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)benzamida (90 mg) descrita en el ejemplo 805 y pirrolidina (13 µl), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (59 mg).

EM(ESI)m/z: 538(M+H)⁺.

Ejemplo 831

Síntesis de 2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

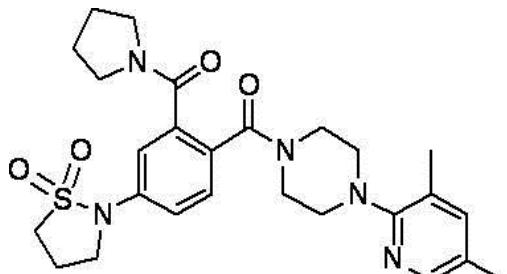


- 5 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzamida (100 mg) descrita en el ejemplo 805 y solución de dimetilamina tetrahidrofurano 2 mol/l (88 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (41 mg).

EM(ESI)m/z: 512(M+H)⁺.

Ejemplo 832

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-2-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]metanona

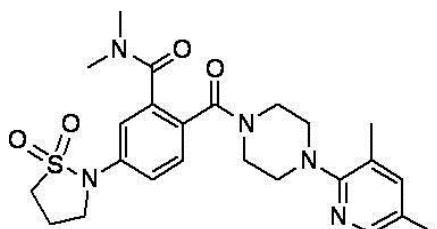


- 15 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzamida (100 mg) descrita en el ejemplo 808 y pirrolidina (15 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (56 mg).

EM(ESI)m/z: 512(M+H)⁺.

Ejemplo 833

Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)-N,N-dimetilbenzamida

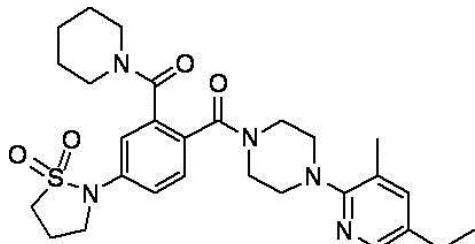


- 20 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidin-2-il)benzamida (115 mg) descrita en el ejemplo 808 y solución de dimetilamina tetrahidrofurano 2 mol/l (105 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (39 mg).

EM(ESI)m/z: 486(M+H)⁺.

Ejemplo 834

Síntesis de [4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-(piperidina-1-carbonil)fenil]metanona

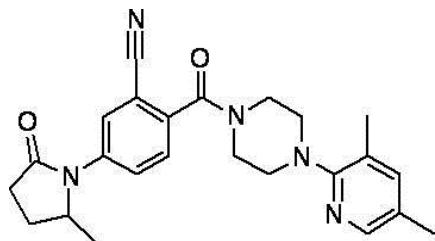


- 5 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-5-(1,1-dioxo-1*λ*⁶-isotiazolidin-2-il)-2-[4-(5-ethyl-3-methylpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzamida (192 mg) descrita en el ejemplo 785 y piperidina (34 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (86 mg).

EM(ESI)m/z: 540(M+H)⁺.

Ejemplo 835

- 10 Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo

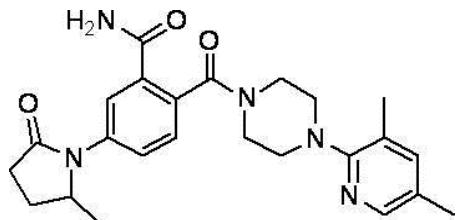


Usando 5-bromo-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]benzonitrilo (1 g) descrito en el ejemplo 187 y 5-metilpirrolidin-2-ona (372 mg), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 262, se obtuvo el compuesto del título (965 mg).

- 15 EM(ESI)m/z: 418(M+H)⁺.

Ejemplo 836

- Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)benzamida

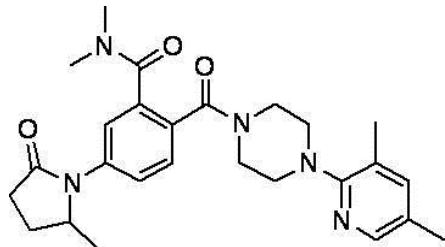


- 20 Usando 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)benzonitrilo (700 mg) descrito en el ejemplo 835, y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 722, se obtuvo el compuesto del título (684 mg).

EM(ESI)m/z: 436(M+H)⁺.

Ejemplo 838

Síntesis de 2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-N,N-dimetil-5-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)benzamida

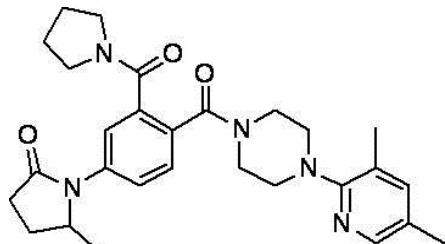


5 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)benzamida (70 mg) descrita en el ejemplo 837 y solución de dimetilamina tetrahidrofurano 2 mol/l (220 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (26 mg).

EM(ESI)m/z: 464(M+H)⁺.

Ejemplo 839

Síntesis de 1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-5-metilpirrolidin-2-ona

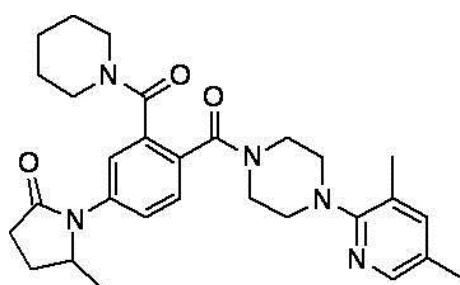


10 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)benzamida (70 mg) descrita en el ejemplo 837 y pirrolidina (36 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (38 mg).

EM(ESI)m/z: 490(M+H)⁺.

Ejemplo 840

Síntesis de 1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-(piperidina-1-carbonil)fenil]-5-metilpirrolidin-2-ona



20 Usando N,N-di-terc-butiloxicarbonil-2-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-5-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)benzamida (70 mg) descrita en el ejemplo 837 y piperidina (44 μ l), y por la reacción y tratamiento de la misma manera que en el ejemplo 770, se obtuvo el compuesto del título (34 mg).

EM(ESI)m/z: 504(M+H)⁺.

Ejemplo experimental 1

Acción de la célula THP-1 estimulada con TNF α humano en producción de proMMP-9

25 La célula TP-1 (línea celular de leucemia monocítica humana) se ajustó a 1×10^7 células/ml en un medio de cultivo (10% de suero fetal bovino/medio RPMI1640) y se dispuso en una multiplaca de 96 pocillos. Esto se equilibró bajo las condiciones de 37°C/5% de CO₂, y se añadió allí medio de cultivo que contenía TNF α humano (concentración final 10 ng/ml) y un compuesto de prueba. Después de la incubación bajo las condiciones de 37°C/5% de CO₂ durante 24 horas, el medio de cultivo se centrifugó y se recogió el sobrenadante de cultivo, que se sometió a la medición siguiente.

Cuantificación de proMMP-9 en el sobrenadante de cultivo

La concentración de proMMP-9 del sobrenadante de cultivo recogido se cuantificó usando un reactivo de medición comercialmente disponible (fabricado por GE Healthcare, MMP-9, Human, Biotrak ELISA System).

Cálculo de la tasa de supresión de proMMP-9

5 La tasa de supresión de proMMP-9 del compuesto de prueba se calculó a partir de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de supresión} = 100 - ((\text{Prueba} - \text{Mín}) / (\text{Máx} - \text{Mín})) \times 100$$

en donde Máx es la concentración de proMMP-9 del sobrenadante del cultivo inducida por estimulación con TNF α humano, sin la adición de un compuesto de prueba (agregado con disolvente solo)

10 Mín es la concentración de proMMP-9 del sobrenadante de cultivo sin la adición de un compuesto de prueba (agregado con disolvente solo) y sin estimulación con TNF α humano, y

Prueba es la concentración de proMMP-9 del sobrenadante de cultivo inducida por estimulación con TNF α humano cuando se agrega un compuesto de prueba.

15 Además, se calculó la concentración del compuesto de prueba necesaria para suprimir la producción de proMMP-9 por células THP-1 estimuladas con TNF α humano por 50% (valor de IC_{50}) a partir de 3 puntos de la tasa de supresión de proMMP-9 en las concentraciones del compuesto de prueba 10, 100 y 1.000 nmol/l.

Ejemplo experimental 2

Acción de la célula THP-1 en la producción de proMMP-2 tipo hemostático

20 La célula THP-1 (línea celular de leucemia monocítica humana) se ajustó a 1×10^7 células/ml en un medio de cultivo (10% de suero fetal bovino/medio RPMI1640) y se dispuso en una multiplaca de 96 pocillos. Esto se equilibró bajo las condiciones de 37°C/5% de CO $_2$, y se añadió un medio de cultivo que contenía un compuesto de prueba. Despues de la incubación bajo las condiciones de 37°C/5% de CO $_2$ durante 24 horas, el medio de cultivo se centrifugó y se recogió el sobrenadante de cultivo, que se sometió a la medición siguiente.

Cuantificación de proMMP-2 en el sobrenadante de cultivo

25 La concentración de proMMP-2 del sobrenadante de cultivo recogido se cuantificó usando un reactivo de medición comercialmente disponible (fabricado por GE Healthcare, MMP-2, Human, Biotrak ELISA System).

Cálculo de la tasa de supresión de proMMP-2

La tasa de supresión de proMMP-2 del compuesto de prueba se calculó a partir de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de supresión} = 100 - ((\text{Prueba} / \text{Cont}) \times 100)$$

30 en donde Cont es la concentración de proMMP-2 del sobrenadante de cultivo sin la adición de un compuesto de prueba (agregado con disolvente solo) y Prueba es la concentración de proMMP-2 del sobrenadante de cultivo con la adición de un compuesto de prueba.

Los resultados de los compuestos ilustrativos de la presente invención en los ejemplos experimentales 1 y 2 se muestran en las siguientes tablas 1 y 2.

Tabla 1

Compuestos ilustrativos	Ejemplo experimental 1	
	Supresión de la producción de proMMP-9 (IC_{50} , nM)	
130	44	
154	82	
245	73	
282	76	
416	10	

549	7
687	41

Tabla 2

Ejemplo experimental 2	
Compuestos ilustrativos	Supresión de la producción de MMP-2 (% de supresión, 2 μ M)
130	8,0
154	13,0

5 MMP-9 se produce como un proMMP-9 precursor por las células estimuladas, se activa en forma extracelular, y expresa la actividad fisiológica como MMP-9. Es decir, la evaluación de la supresión de proMMP-9 producido 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.

Ejemplo experimental 3

10 Acción supresora en modelo de artritis inducida por adyuvante en edema de pata posterior de ratas

Ratas anestesiadas (LEW, macho, 6 semanas de edad) se inmunizaron con M. Butyricum (5 mg/ml) en una dosis de 0,1 ml/cuerpo por administración subcutánea en el nacimiento del rabo. En el día 15, se midió el volumen de la pata posterior (aparato de medición del volumen del edema de la pata posterior, pletismómetro, fabricado por: Unicom (Yachiyo, Chiba, Japón) estándar: TK-101 serie No.:101 GH1), y las ratas se asignaron tal que cada grupo de prueba tuviese un volumen de pata posterior uniforme. El compuesto de prueba se administró oralmente una vez al día inmediatamente después de la asignación, del día 15 al día 20 en dosis de 3 y 30 mg/kg, y se midió el volumen de la pata posterior nuevamente el día 21. La cantidad de edema de la pata posterior fue la diferencia en la cantidad entre el volumen de la pata posterior en el día 15 y el del día 21.

15 20 Los resultados del compuesto ilustrativo de la presente invención en el ejemplo experimental 3 se muestran en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3

Compuesto administrado	Dosis	Volumen de edema de la pata posterior del grupo de enfermedad (administrado con disolvente)	volumen de edema de la pata posterior del grupo que recibe el compuesto
Ejemplo 11	10 mg/kg	0,63 \pm 0,13	0,24 \pm 0,10

Ejemplo experimental 4

Acción supresora en lesiones articulares de modelo de artrosis inducida por ácido monoyodoacético

25 30 35 Se inyectó solución de ácido monoyodoacético (0,3 mg/25 μ l) en la cavidad articular de la rodilla de la pata posterior derecha de ratas anestesiadas (LEW, macho, 7 semanas de edad). Se administró un compuesto de prueba una vez al día por vía oral inmediatamente después de la inyección de ácido monoyodoacético hasta el día 6 en una dosis de 10 mg/kg. El día 7, se extirpó la articulación de la rodilla de la pata posterior derecha de las ratas sacrificadas, y se fijó con solución de formalina neutra al 10%. Se preparó una muestra de patología de la articulación de la rodilla, se tñó con hematoxilina eosina y safranina O, y el estado de la lesión del cartílago articular se anotó bajo observación microscópica. Para las puntuaciones de lesiones articulares, los cambios en cada hallazgo patológico en el cóndilo medial de fémur y cóndilo medial de la tibia (tuberidad superficial del cartílago, erosión/úlcera/fibrilación, desorganización de condrocitos/desaparición/hipertrofia, reducción de tinción de safranina) se dividieron en leves, moderados y graves, de acuerdo con el método de Kobayashi et al. (Kobayashi K et al J. Vet. Med. Sci. 65, 1195 1199 2003), se indicaron en las puntuaciones de 1, 2 y 3, y se totalizaron. Además, un promedio de la puntuación del cóndilo medial del fémur y del cóndilo medial de la tibia se determinó y utilizó como una puntuación de lesiones

articulares.

Los resultados de los compuestos ilustrativos de la presente invención en ejemplo experimental 4 se muestran en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4

Compuesto administrado	Dosis	Puntuación de lesión articular del grupo de enfermedad (que recibió disolvente)	Puntuación de lesión de articular del grupo que recibió el compuesto.
Ejemplo 154	10 mg/kg	5,8±0,2	4,6±0,4

5

Ejemplo experimental 5

Acción supresora del incremento de peso de intestino grueso en modelo de colitis inducida por dinitrobenceno

10 Se inyectó una solución de dinitrobenceno (30 mg/0,1 ml) en el intestino grueso de ratas anestesiados (Wistar, macho, 6 semanas de edad). Se administró un compuesto de prueba por vía oral una vez al día desde el día anterior a la inyección de dinitrobenceno hasta el día 7 en una dosis de 30 mg/kg. El día 8, se aisló el intestino grueso de las ratas sacrificadas, y se midió su peso húmedo. El peso del intestino grueso se modificó al peso por 100 g de peso corporal de las ratas el día 8.

15 Los resultados del compuesto ilustrativo de la presente invención en el ejemplo experimental 5 se muestran en la tabla 5 a continuación.

15 Tabla 5

Grupo de prueba	Dosis	Peso del intestino grueso (g/100 g de peso corporal)
Grupo normal sin tratamiento		0,215±0,011
grupo de patología		0,633±0,041
Compuesto ilustrativo 11	10 mg/kg	0,509±0,051

20 Como es claro a partir de los resultados de las tablas 1 y 2, el compuesto de la presente invención tiene una acción supresora de producción de MMP-9 selectiva, y es un compuesto muy seguro que muestra expresión suprimida de efectos secundarios causados por la supresión de la producción de MMP-2. Además, ya que el compuesto de la presente invención tiene una acción supresora sobre el edema de pata posterior de un modelo de artritis inducida por adyuvante (tabla 3), enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide y similares, una acción supresora sobre el aumento del peso del intestino grueso de un modelo de colitis inducida por dinitrobenceno (tabla 5), y una acción supresora en la enfermedad inflamatoria del intestino (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) y lesión articular de modelos de artrosis inducida por ácido monoyodoacético (tabla 4), es útil como fármaco profiláctico y/o terapéutico para la artrosis.

25

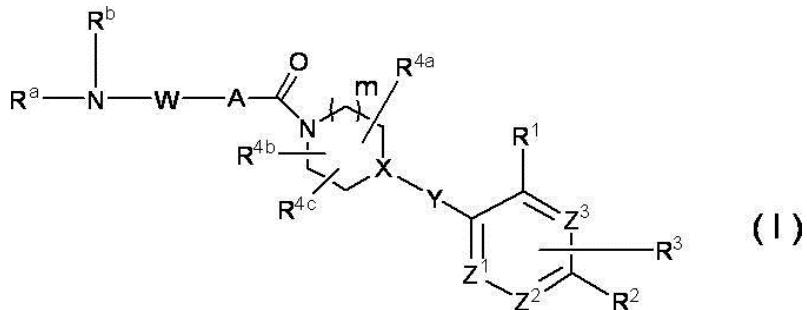
Aplicabilidad industrial

De acuerdo con la presente invención, se puede proporcionar un compuesto que tiene una acción supresora de la producción de MMP-9 selectiva, y un medicamento que contiene el mismo como un ingrediente activo.

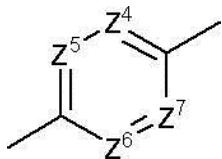
30

REIVINDICACIONES

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



donde A es un fenileno o un heteroarileno de 6 miembros representado por la siguiente fórmula



en donde Z^4 , Z^5 , Z^6 y Z^7 cada uno es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,

estos fenileno y heteroarileno se sustituyen opcionalmente con uno o los mismos o diferentes 2 o 3 sustituyentes seleccionados de

10 un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; nitrógeno; ciano; mercapto; alquilo de $C_1 - C_6$ opcionalmente sustituido con amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de $C_1 - C_6$, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o alcoxi de $C_1 - C_6$; alquenilo de $C_2 - C_6$; alquinilo de $C_2 - C_6$; cicloalquilo de $C_3 - C_6$ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o amino; arilo de $C_6 - C_{10}$ opcionalmente sustituido con el sustituyente B que se muestra a continuación; heteroarilo que contiene 1-6 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene 5-10 átomos que constituyen el anillo, que opcionalmente está sustituido con un sustituyente B que se muestra a continuación; alcoxi de $C_1 - C_6$ opcionalmente sustituido con amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de $C_1 - C_6$, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o alcoxi de $C_1 - C_6$; aciloxi de $C_2 - C_7$; alquilito de $C_1 - C_6$ en donde el resto alquilo se sustituye opcionalmente por un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; alquilsulfinilo de $C_1 - C_6$ en donde el resto alquilo se sustituye opcionalmente por un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo; cicloalquilito de $C_3 - C_6$; cicloalquilsulfinilo de $C_3 - C_6$; cicloalquilsulfonilo de $C_3 - C_6$; amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de $C_1 - C_6$ o cicloalquilo de $C_3 - C_6$; acilamino de $C_2 - C_7$ en donde el resto amino se sustituye opcionalmente por alquilo de $C_1 - C_6$; aminocarbonilo en donde el resto amino es opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de $C_1 - C_6$ o cicloalquilo de $C_3 - C_6$; alquilsulfonilamino de $C_1 - C_6$ en donde el resto amino se sustituye opcionalmente por alquilo de $C_1 - C_6$; cicloalquilsulfonilamino de $C_3 - C_6$ en donde el resto amino se sustituye opcionalmente por alquilo de $C_1 - C_6$; un grupo heterocíclico no aromático que contiene 1 - 4 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene 3 - 7 átomos que constituyen el anillo, que opcionalmente está sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, oxo, dioxo, alquilo de $C_1 - C_6$ o alcoxi de $C_1 - C_6$; y $R^1\text{-NH-CO-NH-}$ (donde R^1 es alquilo de $C_1 - C_6$ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; cicloalquilo de $C_3 - C_6$ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; un grupo heterocíclico no aromático, que contiene 1 - 4 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene 3 - 7 átomos que constituyen el anillo, que opcionalmente está sustituido con un átomo de halógeno; arilo de $C_6 - C_{10}$ opcionalmente sustituido con el sustituyente B que se muestra a continuación; o heteroarilo que contiene 1-6 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tienen 5 - 10 átomos que constituyen el anillo, que se sustituye opcionalmente por el sustituyente B que se muestra a continuación), el enlace derecho se une a carbonilo y el enlace izquierdo se une al sustituyente W, R^1 es alquilo de $C_1 - C_6$ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno; alquenilo de $C_2 - C_6$; alquinilo de $C_2 - C_6$; cicloalquilo de $C_3 - C_6$ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o amino;

R^2 es alquilo de $C_1 - C_6$ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alquenilo de $C_2 - C_6$; alquinilo de $C_2 - C_6$; cicloalquilo de $C_3 - C_6$ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o amino

40 R^3 es un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; alquilo de $C_1 - C_6$ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, alquenilo de $C_2 - C_6$; alquinilo de $C_2 - C_6$; cicloalquilo de $C_3 - C_6$ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o amino;

R^{4a} , R^{4b} y R^{4c} son átomos de hidrógeno,

W es un enlace, alquieno de $C_1 - C_6$ o cicloalquilideno de $C_3 - C_6$,

X es un átomo de nitrógeno (el átomo de nitrógeno se puede oxidar para formar N-óxido),

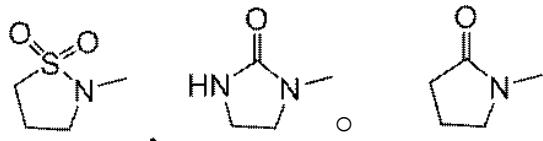
Y es un enlace,

m es 1 o 2,

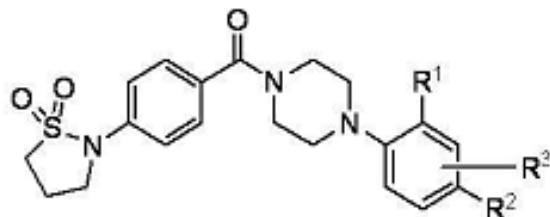
Z¹ es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,

5 Z² y Z³ son átomos de carbono;

R^a y R^b muestran, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un grupo cíclico que contiene nitrógeno que se muestra a continuación



10 que opcionalmente está sustituido con uno o los mismos o diferentes 2-6 sustituyentes, seleccionados entre oxo y alquilo de C₁ - C₆ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo o alcoxi de C₁ - C₆ cuando la fórmula (I) es



entonces R¹ y R² no son grupos metilo al mismo tiempo:

sustituyente B

15 un átomo de halógeno; un grupo hidroxilo; ciano; alquilo de C₁ - C₆ opcionalmente sustituido con amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁ - C₆, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o alcoxi de C₁ - C₆; cicloalquilo de C₃ - C₆ opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o amino; alcoxi de C₁ - C₆ opcionalmente sustituido con amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁ - C₆, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o alcoxi de C₁ - C₆; amino opcionalmente mono- o di-sustituido con alquilo de C₁ - C₆ o cicloalquilo de C₃ - C₆; aminocarbonilo en donde el resto amino es opcionalmente mono o di-sustituido con alquilo de C₁ - C₆ o cicloalquilo de C₃ - C₆; o carbonilo que está sustituido con un grupo heterocíclico no aromático que contiene 1-4 átomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre y que tiene 3-7 átomos que constituyen el anillo y opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, oxo, dioxo, alquilo de C₁ - C₆ o alcoxi de C₁ - C₆, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

20 2. El derivado de amida de acuerdo con la reivindicación 1, donde W es un enlace, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

25 3. El derivado de amida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el derivado de amida se selecciona entre:

[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazin-1-il][4-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-2-fluorofenil]metanona,

[4-(5-ciclopropil-3-metilpiridin-2-il)piperazin-1-il][6-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-il)-2-metilpiridin-3-il]metanona,

30 1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil]imidazolidin-2-ona, o

1-[4-[4-(3,5-dimetilpiridin-2-il)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil]-3,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona.

35 4. Una composición farmacéutica que comprende el derivado de amida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo y un aditivo farmacéuticamente aceptable.

5. Un medicamento para uso en la profilaxis y/o tratamiento de una enfermedad autoinmune o enfermedad inflamatoria intestinal que comprende el derivado de amida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

6. El medicamento para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la enfermedad autoinmune es la artritis

reumatoide, esclerosis múltiple o lupus eritematoso sistémico.

7. El medicamento para uso de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la enfermedad inflamatoria intestinal es la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.
- 5 8. Un medicamento para uso en la profilaxis y/o tratamiento de artrosis, que comprende el derivado de amida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.