

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 968**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**C07D 498/10** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2012 PCT/IB2012/055133**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.04.2013 WO13046136**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2012 E 12784701 (0)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2771337**

54 Título: **3-(pirimidin-4-il)-oxazolidin-2-onas como inhibidores de IDH mutante**

30 Prioridad:

**27.09.2011 US 201161539553 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**11.12.2017**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CHO, YOUNG SHIN;  
LEVELL, JULIAN ROY;  
TOURE, BAKARY-BARRY;  
YANG, FAN;  
CAFERRO, THOMAS;  
LEI, HUANGSHU;  
LENOIR, FRANCOIS;  
LIU, GANG;  
PALERMO, MARK G.;  
SHULTZ, MICHAEL DAVID;  
SMITH, TROY;  
COSTALES, ABRAN Q.;  
PFISTER, KEITH BRUCE;  
SENDZIK, MARTIN;  
SHAFER, CYNTHIA;  
SUTTON, JAMES y  
ZHAO, QIAN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 645 968 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**

3-(pirimidin-4-il)-oxazolidin-2-onas como inhibidores de IDH mutante

Campo de la invención

5 La presente invención se dirige a nuevos compuestos novedosos de 3-pirimidinil-4-il-oxazolidin-2-ona, composiciones que contienen estos compuestos, tales compuestos para su uso en la inhibición de proteínas IDH mutantes que tienen una actividad neomórfica y para su uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con dichas proteínas IDH mutantes, que incluyen, pero no se limitan a, trastornos de proliferación celular, tales como cáncer.

Antecedentes de la invención

10 La isocitrato deshidrogenasa (IDH) es una familia clave de enzimas que se encuentran en el metabolismo celular. Son NADP<sup>+</sup>/NAD<sup>+</sup> y oxidorreductasas dependientes de metales de la clase de enzimas EC 1.1.1.42. Las proteínas de tipo salvaje catalizan la descarboxilación oxidativa de isocitrato a alfa-cetoglutarato que genera dióxido de carbono y NADPH/NADH en el proceso. También se sabe que convierten el oxalosuccinato en alfa-cetoglutarato. Se han identificado mutaciones en IDH1 (citósólico) e IDH2 (mitocondrial) en múltiples tipos de cáncer, incluidos, entre otros, glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores neuroectodérmicos supratentoriales primordiales, leucemia mieloide aguda (LMA), cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de colon, condrosarcoma, colangiocarcinoma, linfoma periférico de células T y melanoma. (Véase L. Deng et al., Trends Mol. Med., 2010, 16, 387; T. Shibata et al., Am. J. Pathol., 2011, 178(3), 1395; Gaal et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; Hayden et al., Cell Cycle, 2009; Balss et al., Acta Neuropathol., 2008). Las mutaciones se han encontrado en o cerca de los residuos clave en el sitio activo: G97D, R100, R132, H133Q y A134D para IDH1, y R140 y R172 para IDH2. (Véase L. Deng et al., Nature, 2009, 462, 739. L. Sellner et al., Eur. J. Haematol., 2011, 85, 457).

25 Se muestra que estas formas mutantes de IDH tienen una actividad neomórfica (también conocida como ganancia de actividad funcional), reduciendo el alfa-cetoglutarato a 2-hidroxi-glutarato (2-HG). (Véase P.S. Ward et al., Cancer Cell, 2010, 17, 225). En general, la producción de 2-HG es enantiospecífica, dando como resultado la generación del enantiómero D (también conocido como R enantiómero o R-2-HG). Las células normales tienen bajos niveles nativos de 2-HG, mientras que las células que albergan estas mutaciones en IDH1 o IDH2 muestran niveles significativamente elevados de 2-HG. Se han detectado altos niveles de 2-HG en los tumores que albergan las mutaciones. Por ejemplo, se han detectado altos niveles de 2-HG en el plasma de pacientes con IDH mutante que contienen LMA. (Véase S. Gross et al., J. Exp. Med., 2010, 207 (2), 339). Los altos niveles de 2-HG están altamente asociados con la tumorigénesis.

30 El IDH2 mutante también está asociado con el raro trastorno neurometabólico D-2-hidroxi-glutarico tipo II (D-2-HGA tipo II). Se encontraron mutaciones germinales en R140 en IDH2 en 15 puntos con D-2-HGA tipo II. Los pacientes que tienen este trastorno también tienen niveles consistentemente mayores de D-2-HG en su orina, plasma y líquido cefalorraquídeo. (Véase Kranendijk, M. et al., Science, 2010, 330, 336). Finalmente, se ha demostrado que los pacientes con enfermedad de Ollier y el síndrome de Mafucci (dos trastornos raros que predisponen a tumores cartilaginosos) son mosaicos somáticos para IDH1 y 2 mutaciones y exhiben altos niveles de D-2-HG. (Ver Amary et al., Nature Genetics, 2011 and Pansuriya et al., Nature Genetics, 2011).

Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores de moléculas pequeñas de proteínas IDH mutantes que tengan una actividad neomórfica para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con estas proteínas.

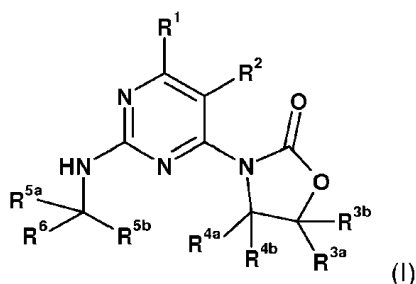
40 El documento WO 2008/080937 A1 se refiere a pirimidinas 2-sustituidas, en particular para la terapia o el tratamiento del cáncer.

El documento WO 01/60816 A1 se refiere a inhibidores de pirimidina quinasa para tratar la enfermedad o síntomas de la enfermedad.

El documento WO 2010/090290 A1 se refiere a derivados de aminopirazina en medicina.

Resumen de la invención

45 En un aspecto, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> se definen aquí.

5 En un segundo aspecto, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En un tercer aspecto, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un inhibidor de una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica tal como la reducción de alfa-cetoglutarato a 2-hidroxioglutarato (actividad neomórfica 2-HG). Adecuadamente, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un inhibidor de IDH1 mutante que tiene una actividad neomórfica, tal como actividad neomórfica 2-HG, y/o IDH2 mutante que tiene una actividad neomórfica, tal como la actividad neomórfica 2-HG. Esta invención proporciona además un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un inhibidor de IDH1 que tiene una mutación en el residuo 97, 100 o 132, por ejemplo, G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L y R132V; y/o un inhibidor de IDH2 que tiene una mutación en el residuo 140 o 172, por ejemplo R172K, R172M, R172S, R172G y R172W.

20 En un cuarto aspecto, esta invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica. En una realización, la enfermedad o trastorno es un trastorno de proliferación celular, tal como cáncer. En otra realización, el cáncer es cáncer cerebral, tal como glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma y tumores neuroectodérmicos supratentoriales primordiales (pNET); leucemia, como la leucemia mieloide aguda (LMA), el síndrome mielodisplásico y la leucemia mieloide crónica (CML); cáncer de piel, incluido el melanoma; cáncer de próstata; cáncer de tiroides; cáncer de colon; cáncer de pulmón; sarcoma, que incluye el condrosarcoma central, el condroma central y el periostio; y fibrosarcoma. En otra realización, la enfermedad o trastorno es aciduria D-2-hidroxi-glutárica.

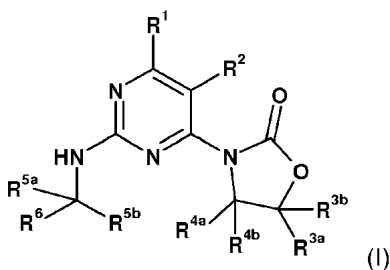
25 En un quinto aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con otro agente terapéutico.

Estos y otros aspectos de la presente invención se describen adicionalmente en la siguiente descripción detallada de la invención.

30 Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a un compuesto de fórmula (I)

Un compuesto de fórmula (I)



35

en el que:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, arilo, heteroarilo o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido,

en el que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo y NH<sub>2</sub>;

R<sup>3a</sup> es hidrógeno, deuterio, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o bencilo y

R<sup>3b</sup> es hidrógeno, deuterio o alquilo C<sub>1-6</sub>; o

- 5 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se unen entre sí formando un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido,

en el que dichos anillos cicloalquilo y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, oxo, NH<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>;

- 10 R<sup>4a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o metilen-dibenceno,

en el que dichos anillos de fenilo, bencilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocíclico de 5-6 miembros, fenoxi, -COOR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NHC(O)R<sup>b</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup> y

- 15 R<sup>4b</sup> es hidrógeno, deuterio o alquilo C<sub>1-3</sub>; o

R<sup>4b</sup> es hidrógeno, deuterio o alquilo C<sub>1-3</sub>; o

R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se unen entre sí formando un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido,

- 20 en el que dichos anillos cicloalquilo y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, oxo, NH<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>,

siempre que solo uno de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> y R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> estén unidos formando un anillo;

R<sup>5a</sup> es hidrógeno o deuterio;

R<sup>5b</sup> es hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, CD<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F o CHF<sub>2</sub> y

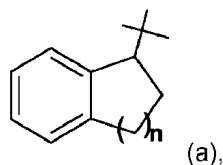
- 25 R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido,

en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1-3</sub> y -OR<sup>a</sup>,

en el que dicho arilo, heteroarilo, heterocíclico y cicloalquilo C<sub>3-10</sub> están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo; hidroxilo; ciano; nitro; alcoxi C<sub>1-4</sub>; haloalquilo C<sub>1-3</sub>; C<sub>1-3</sub> haloalcoxi; alquilo C<sub>1-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>; fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocíclico de 5-6 miembros, fenoxi, -COOR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NHC(O)R<sup>b</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>; heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>; heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, oxo, NH<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>; -CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; -OR<sup>a</sup>; -C(O)R<sup>a</sup>; -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -COOR<sup>a</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>; NHC(O)R<sup>a</sup>; -NHC(O)R<sup>b</sup>; -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -C(O)NHR<sup>b</sup>; y -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>; o

- 30
- 35

- 40 R<sup>5b</sup> y R<sup>6</sup> se unen entre sí formando un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido o un grupo opcionalmente sustituido de fórmula (a):



en el que n es 1, 2 o 3 y

- 45 dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y un grupo de fórmula (a) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocíclico de 5-6

miembros, benciloxi, -COOR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NHC(O)R<sup>b</sup>, y -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>;

cada R<sup>a</sup> es independientemente fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido,

5 en el que dicho fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>,

en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, -C(O)R<sup>b</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>; y

10 en el que dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub> está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>; y

cada R<sup>b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

15 "Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada monovalente que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se definen en la fórmula (I). Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramas. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo, y neopentilo) y hexilo.

20 "Alcoxi" se refiere a cualquier resto alquilo unido a través de un puente de oxígeno (es decir, un grupo alquilo -O-C<sub>1-3</sub> en el que alquilo C<sub>1-3</sub> es como se define aquí). Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi y propoxi.

25 "Ariilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo que tiene un anillo aromático. Los grupos ariilo son sistemas de anillos monocíclicos o sistemas de anillos bicíclicos. Anillo de ariilo monocíclico se refiere a fenilo. Los anillos de ariilo bicíclico se refieren a naftilo y a anillos en los que el fenilo está fusionado a un cicloalquilo C<sub>5-7</sub> o cicloalqueno C<sub>5-7</sub> como se define aquí. Los grupos ariilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se definen en la fórmula (I).

30 "Cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos. Por ejemplo, cicloalquilo C<sub>5-10</sub> se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se definen en la fórmula (I). Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y adamantanilo.

35 "Cicloalqueno" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo insaturado que tiene el número especificado de átomos de carbono y que tiene un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. Por ejemplo, cicloalqueno C<sub>5-7</sub> se refiere a un grupo cicloalqueno que tiene de 5 a 7 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los grupos cicloalqueno tienen un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. En otras realizaciones, los grupos cicloalqueno tienen más de un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. Los anillos de cicloalqueno no son aromáticos. Los grupos cicloalqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se definen en la fórmula (I).

40 "Halo" se refiere a los radicales halógeno fluoro, cloro, bromo y yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono dentro del grupo alquilo se reemplaza con halo. El número de sustituyentes halo incluye, pero no se limita a, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes. El haloalquilo incluye, pero no se limita a, monofluorometilo, difluoroetilo y trifluorometilo.

45 "Haloalcoxi" se refiere a un resto haloalquilo unido a través de un puente de oxígeno (es decir, un grupo haloalquilo -O-C<sub>1-3</sub> en el que el haloalquilo C<sub>1-3</sub> es como se define aquí). Un ejemplo de un grupo haloalcoxi es trifluorometoxi.

50 "Heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene de 1 a 5 heteroátomos. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se definen en la fórmula (I). Los grupos heteroarilo son sistemas de anillos monocíclicos o son sistemas de anillos bicíclicos condensados. Los anillos de heteroarilo monocíclicos tienen de 5 a 6 átomos en el anillo. Los anillos de heteroarilo bicíclico tienen de 8 a 10 átomos de miembro. Los anillos de heteroarilo bicíclicos incluyen aquellos sistemas de anillo en los que un anillo de heteroarilo está fusionado a un anillo de fenilo. Heteroarilo incluye, pero no se limita a, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,3,4-oxadiazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo), tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, furanzanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo (incluyendo 2-, 3- y 4-piridinilo), pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, trazinilo,

tetrazinilo, tetrazolilo, indonilo, isoindolilo, indolizino, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, benzopirano, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzofurano, benzotiazolilo, benzotieno, naftiridinilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo y similares.

5 "Heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

"Heterocíclico" se refiere a un anillo monocíclico o bicíclico saturado o insaturado de 3 a 11 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos. Los sistemas de anillos heterocíclicos no son aromáticos. Los grupos heterocíclicos que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Heterocíclico incluye sistemas de anillos en los que un átomo de azufre se oxida para formar SO o SO<sub>2</sub>. Los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se definen en la fórmula (I). Los grupos heterocíclicos son sistemas de anillos bicíclicos monocíclicos, espiro o fusionados o puenteados. Los anillos heterocíclicos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen oxanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,4-dioxano, morfolinilo, 1,4-ditiano, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolano, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolano, ditiolano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano, oxatiano, tiomorfolinilo, tetrahidrotiopirano-1,1-dióxido, 1,4-diazepano, y similares. Los sistemas de anillos heterocíclicos fusionados tienen de 8 a 11 átomos en el anillo e incluyen grupos en los que un anillo heterocíclico está fusionado a un anillo de fenilo, un anillo de heteroarilo u otro anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos fusionados incluyen 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, octahidro-pirrol[1,2-a]pirazinilo, octahidro-pirido [1,2-a]pirazinilo, octahidro-pirrol[3,4-c]pirrolilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazinilo y similares. Los ejemplos de grupos heterocíclicos puenteados incluyen 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 3,8-diaza-biciclo[4.2.0]octano y similares. Los ejemplos de grupos heterocíclicos espiro incluyen 4,7-diaza-espiro[2,5]octano y similares.

"Heterocíclico de 4-7 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico como se definió anteriormente, que tiene de 4 a 7 átomos en el anillo y que contiene de 1 a 4 heteroátomos.

25 "Heterocíclico de 5-6 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico como se definió anteriormente, que tiene 5 o 6 átomos en el anillo y que contiene de 1 a 4 heteroátomos.

"Opcionalmente sustituido" indica que un grupo, tal como un alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, fenilo y bencilo puede no estar sustituido o el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes como se definen en la fórmula (I).

30 "Oxo" se refiere a un grupo C=O.

"Farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto que es adecuado para uso farmacéutico. Sales y solvatos (por ejemplo, hidratos e hidratos de sales) de compuestos de la invención que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en los que el contraión o el disolvente asociado son farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y solvatos que tienen contraiones no farmacéuticamente aceptables o disolventes asociados están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para su uso como productos intermedios en la preparación de otros compuestos de la invención y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

"Sustituido" en referencia a un grupo tal como alquilo, fenilo, bencilo, heteroarilo y heterocíclico, indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo dentro del grupo se reemplazan con un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes definidos. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la disposición implícita de que dicha sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no experimenta espontáneamente transformación, por ejemplo, mediante hidrólisis, reorganización, ciclización o eliminación y que sea lo suficientemente robusta para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción). Cuando se establece que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más (según corresponda) los átomos dentro del grupo pueden estar sustituidos. Además, un átomo único dentro del grupo puede estar sustituido con más de un sustituyente siempre que tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes adecuados se definen para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.

El experto en la materia apreciará que pueden prepararse sales, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I). Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.

Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, cloreofionato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetonato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, sales de fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.

5 Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, mandélico ácido, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Las sales de adición básica farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.

10 Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

15 Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K), o haciendo reaccionar formas de bases libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo es deseable, cuando sea factible. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); and in "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

30 También se pueden preparar solvatos, que incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula (I). "Solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y un disolvente. Tales disolventes para el propósito de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, MeOH, EtOH y AcOH. Los solvatos en los que el agua es la molécula de solvente se denominan típicamente hidratos. Los hidratos incluyen composiciones que contienen cantidades estequiométricas de agua, así como también composiciones que contienen cantidades variables de agua.

35 Los compuestos de fórmula (I), que incluyen sales y solvatos de los mismos, pueden existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o mezclas de los mismos. El compuesto o sal o solvato del mismo también puede exhibir polimorfismo, es decir, la capacidad de producirse en diferentes formas cristalinas. Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como "polimorfos". Los polimorfos tienen la misma composición química pero difieren en el empaquetamiento, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas tales como la forma, la densidad, la dureza, la deformabilidad, la estabilidad y las propiedades de disolución. Los polimorfos típicamente exhiben diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, todos los cuales pueden usarse para identificación. Un experto en la técnica apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones usadas para cristalizar/recristalizar un compuesto de fórmula (I).

45 Los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros individuales o diastereómeros. Todas estas formas isoméricas se incluyen dentro de la presente invención, incluidas sus mezclas. Si el compuesto contiene un enlace doble, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

50 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) de un compuesto de fórmula (I) puede estar presente en racémico o enriquecido enantioméricamente, por ejemplo en la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-. En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene un exceso enantiomérico de al menos un 50%, un exceso enantiomérico de al menos un 60%, un exceso enantiomérico de al menos un 70%, un exceso enantiomérico de al menos un 80%, un exceso enantiomérico de al menos un 90%, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos un 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces dobles insaturados pueden, si es posible, estar presentes en forma cis- (Z)- o trans- (E)-.

55 En consecuencia, como se usa en este documento, un compuesto de fórmula (I) puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

Cualquier mezcla resultante de isómeros se puede separar en función de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en isómeros, diastereómeros, racematos puros o sustancialmente puros o sustancialmente puros, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

5 Los racematos resultantes de productos finales o intermedios pueden resolverse en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de sus sales diastereómeras, obtenidas con un ácido o base ópticamente activos, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede una unidad estructural básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluol tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.

15 La invención incluye formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de compuestos de fórmula (I). Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa seleccionado. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ , respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se definen aquí, por ejemplo aquellos en los que hay isótopos radiactivos, tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como  $^2\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Dichos compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con  $^{14}\text{C}$ ), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo,  $^2\text{H}$  o  $^3\text{H}$ ), técnicas de detección o de imagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotones únicos (SPECT) incluidos los ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto  $^{18}\text{F}$  o marcado puede ser particularmente deseable para estudios PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones que se acompañan usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de los reactivos no marcados empleado anteriormente.

30 Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir,  $^2\text{H}$  o D) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo aumento de la semivida in vivo o requisitos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de fórmula (I). La concentración de un isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se utiliza aquí, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de 60% de deuterio), al menos 4500 (incorporación de deuterio al 67.5%), al menos 5000 (incorporación de deuterio al 75%), al menos 5500 (incorporación del 82.5% de deuterio), al menos 6000 (incorporación del 90% de deuterio), al menos 6333.3 (incorporación del 95% de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

#### Realizaciones representativas

Se describen aquí diversas realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización se pueden combinar con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

Una realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en la que:

45 cada  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo,  $\text{NH}_2$ , arilo, heteroarilo o alquilo  $\text{C}_{1-4}$  opcionalmente sustituido,

en el que dicho alquilo  $\text{C}_{1-4}$  está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo y  $\text{NH}_2$ ;

$\text{R}^{3a}$  es hidrógeno, deuterio, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , fenilo o bencilo y

50  $\text{R}^{3b}$  es hidrógeno, deuterio o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; o

$\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  se unen entre sí formando un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido,

en el que dichos anillos cicloalquilo y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, oxo,  $\text{NH}_2$  y alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ;

55  $\text{R}^{4a}$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, heteroarilo



opcionalmente sustituido o metilen-dibenceno,

en el que dichos anillos de fenilo, bencilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocíclico de 5-6 miembros, fenoxi, COOR<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NHC(O)R<sup>b</sup> y NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup> y

R<sup>4b</sup> es hidrógeno, deuterio o alquilo C<sub>1-3</sub>; o

R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se unen entre sí formando un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido,

en el que dichos anillos cicloalquilo y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, oxo, NH<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>,

siempre que solo uno de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> y R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> estén unidos formando un anillo;

R<sup>5a</sup> es hidrógeno o deuterio;

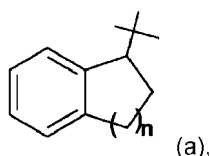
R<sup>5b</sup> es hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, CD<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F o CHF<sub>2</sub> y

R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido,

en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1-3</sub> y -OR<sup>a</sup>;

en el que dicho arilo, heteroarilo, heterocíclico y cicloalquilo C<sub>5-10</sub> están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo; hidroxilo; ciano; nitro; alcoxi C<sub>1-3</sub>; haloalquilo C<sub>1-3</sub>; haloalcoxi C<sub>1-3</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocíclico de 5-6 miembros, fenoxi, COOR<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NHC(O)R<sup>b</sup> y NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>; heteroarilo de 5-6 miembros; heterociclo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, oxo, NH<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>; -CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; -OR<sup>a</sup>; -C(O)R<sup>a</sup>; -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -COOR<sup>a</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; NHC(O)R<sup>a</sup>; y -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>; o

R<sup>5b</sup> y R<sup>6</sup> se unen entre sí formando un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido o un grupo opcionalmente sustituido de fórmula (a):



en el que n es 1, 2 o 3 y

dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y un grupo de fórmula (a) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclo de 5-6 miembros, benciloxi, COOR<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NHC(O)R<sup>b</sup> y NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>;

cada R<sup>a</sup> es independientemente fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido,

en el que dicho fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>,

en el que dicho heterociclo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>; y

cada R<sup>b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En otra realización de la presente invención, R<sup>1</sup> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido. Adecuadamente, R<sup>1</sup> es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es hidrógeno, flúor o cloro.

Adecuadamente, R<sup>1</sup> es hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, R<sup>2</sup> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido. Adecuadamente R<sup>2</sup> es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo. En otra realización, R<sup>2</sup> es hidrógeno o fluoro. En otra realización de la presente invención, R<sup>2</sup> es hidrógeno.

5 En otra realización de la presente invención, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son ambos hidrógeno.

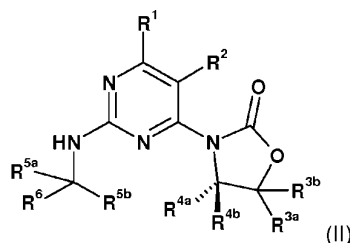
En otra realización de la presente invención, R<sup>3a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o fenilo. Adecuadamente, R<sup>3a</sup> es hidrógeno, metilo o fenilo. Adecuadamente, R<sup>3a</sup> es hidrógeno o metilo. Adecuadamente, R<sup>3a</sup> es hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, R<sup>3b</sup> es hidrógeno o metilo. De forma adecuada, R<sup>3b</sup> es hidrógeno.

En otra realización, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son ambos hidrógeno.

10 En otra realización de la presente invención, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se unen entre sí formando oxetanilo o tetrahidro-2H-piraniolo.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (II).



15 En otra realización de la presente invención R<sup>4a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o metileno-dibenceno, en el que dichos anillos de fenilo, bencilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocíclico de 5-6 miembros, fenoxi, -COOR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NHC(O)R<sup>b</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>.

20 En otra realización de la presente invención, R<sup>4a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o metileno-dibenceno. Adecuadamente, R<sup>4a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido o metileno-dibenceno. Más adecuadamente, R<sup>4a</sup> es hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, bencilo o metileno-dibenceno. En otra realización, R<sup>4a</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-metoxifenilo, bifenilo, bencilo o piridinilo. Adecuadamente R<sup>4a</sup> es isopropilo.

25 En otra realización de la presente invención R<sup>4b</sup> es hidrógeno o metilo. Adecuadamente, R<sup>4b</sup> es hidrógeno.

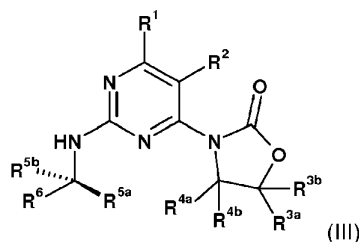
En otra realización de la presente invención R<sup>4b</sup> es hidrógeno o metilo. Adecuadamente, R<sup>4b</sup> es hidrógeno.

En otra realización, R<sup>4a</sup> es isopropilo y R<sup>4b</sup> es metilo. En otra realización, R<sup>4a</sup> es isopropilo y R<sup>4b</sup> es hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se unen entre sí formando ciclopentilo.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (III).

30



En otra realización de la presente invención R<sup>5a</sup> es hidrógeno. En otra realización, R<sup>5a</sup> es deuterio.

En otra realización de la presente invención, R<sup>5b</sup> es hidrógeno, metilo, etilo o CF<sub>3</sub>. Adecuadamente, R<sup>5b</sup> es metilo.

35 En otra realización de la presente invención R<sup>6</sup> es isopropilo, arilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, 2,3-dihidrobencofuranilo, 2,3-dihidrobencob[1,4]dioxinilo, u

opcionalmente sustituido cicloalquilo C<sub>5-10</sub>. Adecuadamente, R<sup>6</sup> es isopropilo, fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, pirazolilo, piridinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobencob[1,4]dioxinilo o cicloalquilo C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituidos, en los que dichos fenilo y naftilo son cada uno opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: fluoro, cloro, bromo, hidroxilo, ciano, metoxi, trifluorometilo, metilo, t-butilo, fenilo, pirrolilo, piperidinilo, 4-metilpiperazinilo, morfolinilo, fenoxi, y -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

En otra realización de la presente invención, R<sup>6</sup> es heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido o cicloalquilo C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido.

En otra realización de la presente invención, R<sup>6</sup> es metilo, cicloalquilo C<sub>5-10</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido, 1,2,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo, tienilo, oxazolilo, quinolinilo opcionalmente sustituido, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo opcionalmente sustituidos, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopirano1,1-dióxido opcionalmente sustituido, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, 2,3-dihidro-bencob[1,4]dioxinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo [4,3-a]pirazinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazolilo o indolizínilo, en el que dicho fenilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazolilo, pirazolilo, tiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, isoxazolilo, bencimidazolilo, piperidinilo, piperazinilo y tetrahidrotiopirano1,1-dióxido están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes como se definen en la fórmula (I). Adecuadamente, R<sup>6</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes. Adecuadamente, R<sup>6</sup> es 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido u oxadiazolilo 1,2,4-opcionalmente sustituido. Adecuadamente, R<sup>6</sup> es pirimidinilo opcionalmente sustituido con un sustituyente.

En otra realización, R<sup>6</sup> está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo; hidroxilo; nitro; alcoxi C<sub>1-4</sub>; haloalquilo C<sub>1-3</sub>; haloalcoxi C<sub>1-3</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: ciano, alquilo C<sub>1-3</sub> y alcoxi C<sub>1-3</sub>; fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: fluoro, cloro, metilo, ciano y metoxi; y heteroarilo de 5-6 miembros (por ejemplo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo y piridinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo.

En otra realización, R<sup>6</sup> está sustituido con un grupo -CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, -NHC(O)R<sup>a</sup>, -NHC(O)R<sup>b</sup>, -C(O)NHR<sup>a</sup>, -C(O)NHR<sup>b</sup>, OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup> o -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>. Adecuadamente, R<sup>6</sup> está sustituido con un grupo -CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup> u -OR<sup>a</sup>.

En otra realización, R<sup>6</sup> es fenilo sustituido con un grupo fluoro o cloro y un grupo -CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, o -C(O)NHR<sup>a</sup> en el que el -CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup> o - el grupo C(O)NHR<sup>a</sup> está en la posición para del anillo de fenilo. Adecuadamente, R<sup>6</sup> es fenilo sustituido con un grupo fluoro y un grupo -CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, o -C(O)NHR<sup>a</sup> en el que el grupo -CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, o -C(O)NHR<sup>a</sup> es en la posición para del anillo de fenilo. En otra realización, R<sup>6</sup> es fenilo sustituido con un grupo -CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(O)R<sup>a</sup>, o -C(O)NHR<sup>a</sup> en la posición para. En otra realización, R<sup>6</sup> es fenilo sustituido con -CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup> en la posición para.

En otra realización, R<sup>a</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en fluoro, cloro y bromo.

En otra realización, R<sup>a</sup> es un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. Adecuadamente, R<sup>a</sup> es piridinilo opcionalmente sustituido o pirimidinilo opcionalmente sustituido. Adecuadamente R<sup>a</sup> es piridinilo o pirimidinilo opcionalmente sustituido con un trifluorometilo.

En otra realización, R<sup>a</sup> es cicloalquilo C<sub>5-7</sub>, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en fluoro, hidroxilo, metilo y haloalcoxi C<sub>1-3</sub>.

En otra realización, R<sup>a</sup> es heterocíclico opcionalmente sustituido. Convenientemente, R<sup>a</sup> es piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopirano,1,1-dióxido, 1,4-diazepanilo, 4,7-diaza-espiro[2,5]octanilo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diaza-biciclo[4.2.0]octanilo, octahidro-pirrol[1,2-a]pirazinilo, octahidro-pirido[1,2-a]pirazinilo, octahidro-pirrol[3,4-c]pirrolilo, y 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, fluoro, amino, dimetilamino, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>,

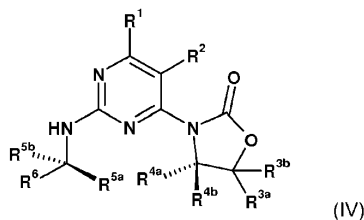
alquilo C<sub>1-3</sub> y cicloalquilo C<sub>3-5</sub>. De manera adecuada, R<sup>a</sup> es piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, fluoro, amino, dimetilamino, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-3</sub> y cicloalquilo C<sub>3-5</sub>.

En otra realización de la presente invención, R<sup>5b</sup> y R<sup>6</sup> se unen entre sí formando un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido o un grupo opcionalmente sustituido de fórmula (a).

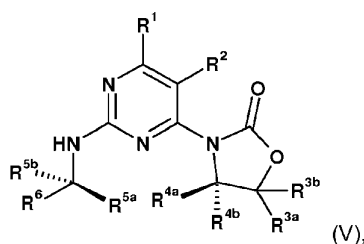
En otra realización de la presente invención, cada R<sup>b</sup> es independientemente hidrógeno o metilo.

En otra realización, R<sup>1</sup> es hidrógeno, R<sup>2</sup> es fluoro y R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> son cada uno hidrógeno.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (IV).



5 Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (V):



en el que R<sup>4a</sup> es fenilo y R<sup>4b</sup> es hidrógeno.

10 Compuestos seleccionados de la presente invención incluyen:

(S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-(2-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;

N-(4-(((S)-1-(4-(((S)-4-isopropil-2-oxoxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)fenil)ciclohexanecarboxamida;

(S)-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;

(S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;

15 2-fluoro-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-4-(((S)-1-((4-(((S)-4-isopropil-2-oxoxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)benzamida;

(S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-amino-4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;

(S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;

(S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;

20 (S)-4-isopropil-4-metil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;

(S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(6-fenilpiridin-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;

(S)-3-(2-(((S)-1-(4-benzoilfenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;

(S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(5-fenil-1,3,4-thiadiazol-2-il)etil) amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;

(4S)-4-isopropil-3-(2-(1-(5-fenilpirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;

25 3-(5-fluoro-2-((1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;

(S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;

(S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;

(S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;

(S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;

30 (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;

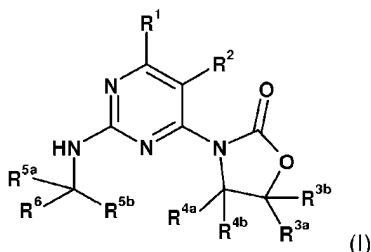
- (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
(S)-4-Isopropil-3-{2-[(3-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-oxazolidin-2-ona;  
(S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-isopropilfenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- 5 (S)-3-(2-((S)-1-(4-isobutoxi-3-metilfenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(2-(((S)-1-(4-isobutoxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-isobutoxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
2-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida;
- 10 (S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(3-fluoro-4-(piperidin-1-carbonil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
N-ciclohexil-2-fluoro-4-((S)-1-(5-fluoro-4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida;  
N-ciclohexil-2-fluoro-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida; y  
(S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.  
Compuestos seleccionados de la presente invención incluyen:
- 15 (S)-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(5-fluoro-2-(1-(4-fenoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(2-((S)-1-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(2-((S)-1-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- 20 (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluorofenoxi)pirazin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- 25 (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona; y  
(S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.  
Compuestos seleccionados de la presente invención incluyen:
- (S)-3-(2-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(6-cloro-2-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
- 30 (S)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
2-cloro-N-ciclopentil-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida;  
(S)-3-(2-((S)-1-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(2-((S)-1-(4-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-ilmetil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- 35 (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(2-(((S)-1-(4-isobutoxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
(S)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-isobutoxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona; y

2-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida.

Realizaciones enumeradas

Realización 1. Un compuesto de fórmula (I)

5



en el que:

10 cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, arilo, heteroarilo o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido,

en el que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo y NH<sub>2</sub>;

R<sup>3a</sup> es hidrógeno, deuterio, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o bencilo y

R<sup>3b</sup> es hidrógeno, deuterio o alquilo C<sub>1-6</sub>; o

15 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se unen entre sí formando un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido,

en el que dichos anillos cicloalquilo y heterocíclicos están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, oxo, NH<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>;

20 R<sup>4a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o metilen-dibenceno,

en el que dichos anillos de fenilo, bencilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocíclico de 5-6 miembros, fenoxi, COOR<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NHC(O)R<sup>b</sup> y NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup> y

25

R<sup>4b</sup> es hidrógeno, deuterio o alquilo C<sub>1-3</sub>; o

R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se unen entre sí formando un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido,

30 en el que dichos anillos cicloalquilo y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, oxo, NH<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>,

siempre que solo uno de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> y R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> estén unidos formando un anillo;

R<sup>5a</sup> es hidrógeno o deuterio;

R<sup>5b</sup> es hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, CD<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F o CHF<sub>2</sub> y

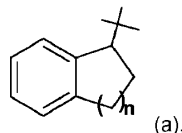
35 R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C<sub>5-10</sub> opcionalmente sustituido,

en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1-3</sub> y -OR<sup>a</sup>;

40 en el que dicho arilo, heteroarilo, heterocíclico y cicloalquilo C<sub>5-10</sub> están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo; hidroxilo; ciano; nitro; alcoxi C<sub>1-3</sub>; haloalquilo C<sub>1-3</sub>; haloalcoxi C<sub>1-3</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro,

alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocíclico de 5-6 miembros, fenoxi, COOR<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NHC(O)R<sup>b</sup> y NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>; heteroarilo de 5-6 miembros; heterociclo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, oxo, NH<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>; -CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; -OR<sup>a</sup>; -C(O)R<sup>a</sup>; -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -COOR<sup>a</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; NHC(O)R<sup>a</sup>; y -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>; o

5 R<sup>5b</sup> y R<sup>6</sup> se unen entre sí formando un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido o un grupo opcionalmente sustituido de fórmula (a):



en el que n es 1, 2 o 3 y

10 dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y un grupo de fórmula (a) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclo de 5-6 miembros, benciloxi, COOR<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NHC(O)R<sup>b</sup> y NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>;

15 cada R<sup>a</sup> es independientemente fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido,

en el que dicho fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>,

20 en el que dicho heterociclo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>; y

cada R<sup>b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 2. El compuesto de acuerdo con la realización 1 en el que R<sup>2</sup> es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Realización 3. El compuesto de acuerdo con la realización 2 en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 4. El compuesto de acuerdo con la realización 3 en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Realización 5. El compuesto según la realización 4 en el que R<sup>3a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o bencilo y R<sup>3b</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 6. El compuesto de acuerdo con la realización 5 en el que R<sup>3b</sup> es hidrógeno o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 7. El compuesto según la realización 6 en el que R<sup>3a</sup> es hidrógeno, metilo o fenilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Realización 8. El compuesto según la realización 7 en el que R<sup>4a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o metilen-dibenceno,

en el que dichos anillos de fenilo, bencilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocíclico de 5-6 miembros, fenoxi, COOR<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NHC(O)R<sup>b</sup> y NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup> y

40

R<sup>4b</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-3</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 9. El compuesto según la realización 8 en el que R<sup>4b</sup> es hidrógeno o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Realización 10. El compuesto según la realización 9 en el que R<sup>4a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o metileno-dibenceno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 11. El compuesto de acuerdo con la realización 10 en el que R<sup>4a</sup> es hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, t-butilo, fenilo, 4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, bencilo o metileno-dibenceno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Realización 12. El compuesto según la realización 11 en el que R<sup>5a</sup> es H; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 13. El compuesto según la realización 12 en el que R<sup>5b</sup> es hidrógeno, metilo, etilo o CF<sub>3</sub>.

10 Realización 14. El compuesto de acuerdo con la realización 13 en el que R<sup>6</sup> es isopropilo, arilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo, 2,3-dihidrobencofuranilo, 2,3-dihidrobencob[1,4]dioxinilo opcionalmente sustituido, u opcionalmente sustituido cicloalquilo C<sub>5-10</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la realización 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

#### Procedimientos sintéticos generales

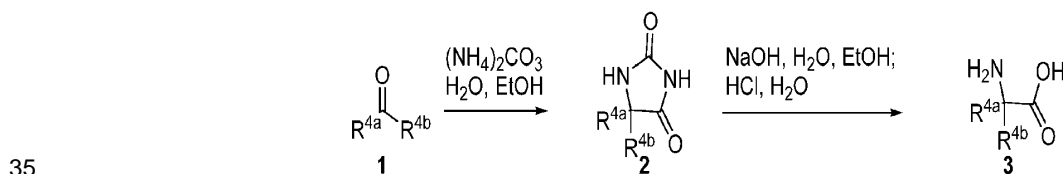
15 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una variedad de métodos, incluida la química estándar. Las rutas sintéticas adecuadas se muestran en los Esquemas que se dan a continuación.

20 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica de síntesis orgánica como se establece en parte mediante los siguientes esquemas sintéticos. En los esquemas descritos a continuación, se entiende bien que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando es necesario de acuerdo con principios generales o química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los métodos estándar de síntesis orgánica (T. W. Greene and P. G. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Estos grupos se eliminan en una etapa conveniente de la síntesis del compuesto usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Los procesos de selección, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, deberán ser consistentes con la preparación de los compuestos de fórmula (I).

25 Los expertos en la técnica reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye ambos posibles estereoisómeros e incluye no solo compuestos racémicos, sino también los enantiómeros y/o diastereómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un solo enantiómero o diastereómero, puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica o mediante la resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un producto intermedio o un material de partida puede efectuarse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

30 Los compuestos descritos en este documento pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o sintetizarse usando procesos orgánicos, inorgánicos y/o enzimáticos conocidos.

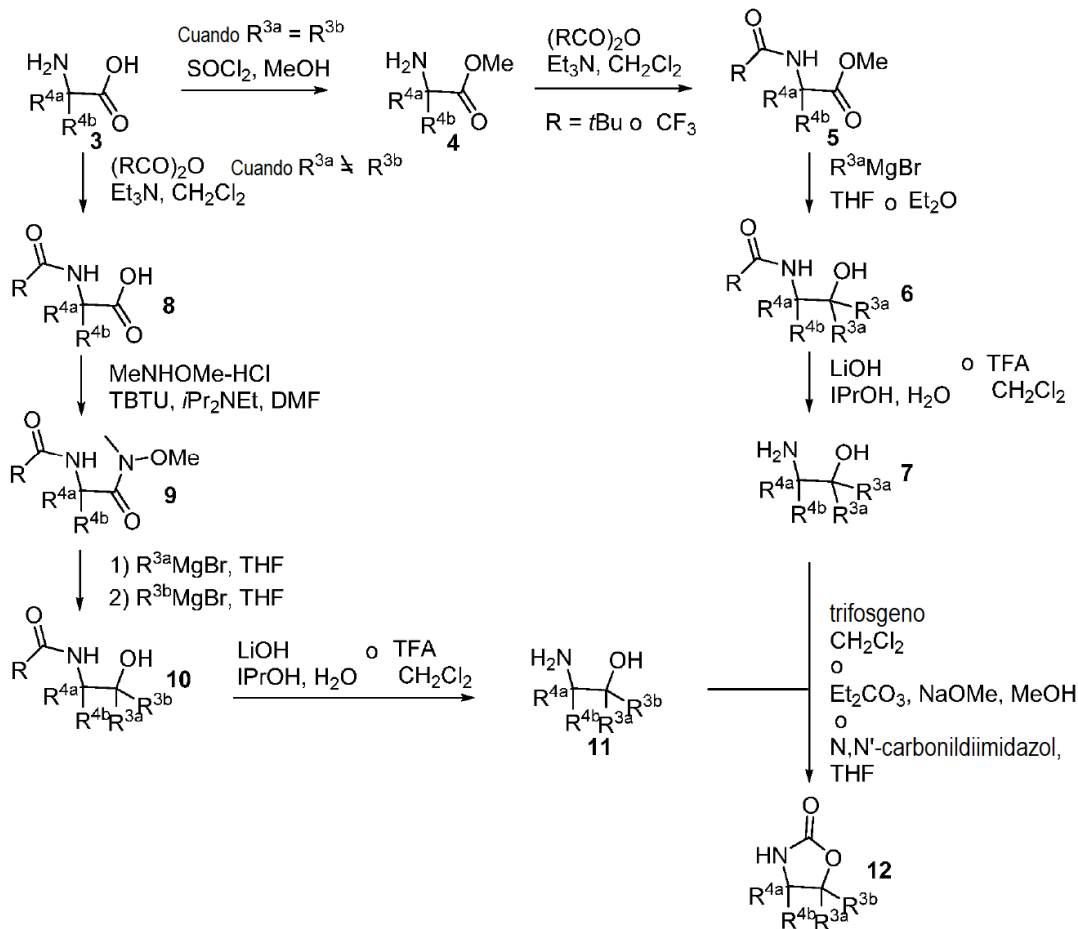
#### Esquema 1



Aminoácidos no comerciales pueden prepararse siguiendo los procedimientos del Esquema 1. La conversión de la cetona 1 en la correspondiente imidazolidina-2,4-diona 2 seguida de hidrólisis proporciona el aminoácido 3.

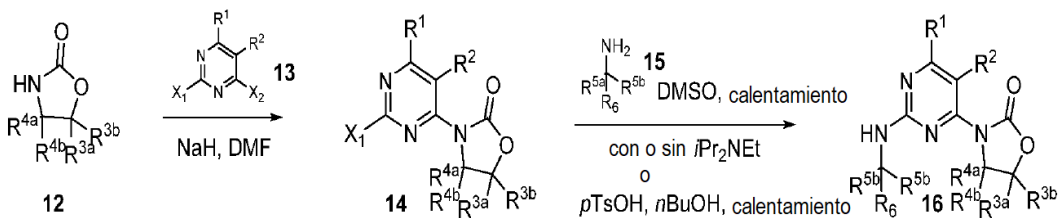


**Esquema 2.**



5 Cuando el aminoalcohol, precursor de la oxazolidinona, no está disponible comercialmente, puede prepararse a partir del aminoácido 3 siguiendo los procedimientos del Esquema 2. Cuando  $R^{3a} = R^{3b}$ , el aminoéster protegido 5 se trata con un reactivo de Grignard apropiado para dar aminoalcohol protegido 6 que pasa a través de o paso de desprotección ácida. Cuando  $R^{3a} \neq R^{3b}$ , el aminoácido protegido 8 se convierte en Weinreb amida 9 que se trata con diferentes reactivos de Grignard secuencialmente para proporcionar aminoalcohol protegido 10. La desprotección básica o ácida de 10 proporciona 11. La inserción de la unidad de CO en 7 u 11 para proporcionar oxazolidinona 12 se lleva a cabo con varios reactivos, que incluyen (pero no se limitan a) trifosgeno,  $\text{Et}_2\text{CO}_3$  o N,N'-darbonildiimidazol, como se muestra en el Esquema 2.

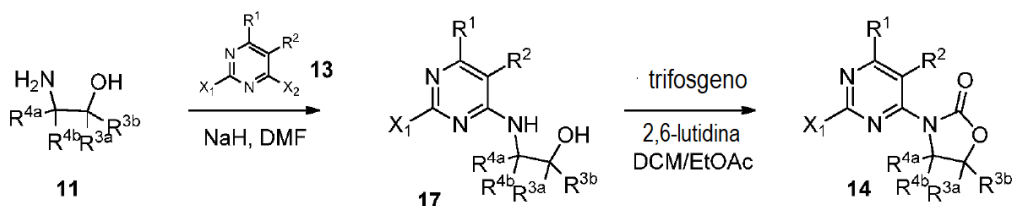
**Esquema 3.**



10

La oxazolidinona 12 se acopla con dihalógeno-pirimidina 13 en presencia de NaH y el resultante 14 se trata con amina primaria 15 en varias condiciones de reacción diferentes como se muestra en el Esquema 3 para proporcionar 16.

## Esquema 4.



Alternativamente, el intermedio 14 puede prepararse acoplado el aminoalcohol 11 y la dihalogenopyrimidina 13 en presencia de una base tal como la diisopropiletilamina dando como resultado el intermedio 17 que se puede tratar con trifosgeno en presencia de una base tal como 2,6-lutidina dando como resultado un intermedio 14.

## Métodos de uso

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de una proteína IDH mutante que tienen una actividad neomórfica y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con tales proteínas, que incluyen, pero no se limitan a, trastornos de proliferación celular, tales como cáncer.

Ejemplos de una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica son IDH1 mutante e IDH2 mutante. Una actividad neomórfica asociada con IDH1 mutante e IDH2 mutante es la capacidad de producir 2-hidroxiglutarato (actividad neomórfica 2-HG), específicamente R-2-HG (actividad neomórfica R-2-HG). Las mutaciones en IDH1 asociadas con la actividad neomórfica 2-HG, específicamente la actividad neomórfica R-2-HG, incluyen mutaciones en los residuos 97, 100 y 132, por ejemplo G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L y R132V. Las mutaciones en IDH2 asociadas con la neactividad de 2-HG, específicamente la actividad neomórfica de R-2-HG, incluyen mutaciones en los residuos 140 y 172, por ejemplo R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G y R172W.

Los trastornos de proliferación celular asociados con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica incluyen, pero no se limitan a, cáncer. Los ejemplos de tales cánceres incluyen la leucemia linfoblástica aguda, adultos; leucemia linfoblástica aguda, infancia; leucemia mieloide aguda, adultos; carcinoma adrenocortical; carcinoma adrenocortical, infancia; Linfoma relacionado con el sida; malignidades relacionadas con el SIDA; cáncer anal; astrocitoma, cerebelar infantil; astrocitoma, cerebral infantil; cáncer de conducto biliar, extrahepático; cáncer de vejiga; cáncer de vejiga, infancia; cáncer de hueso, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno; glioma del tallo cerebral, infancia; tumor cerebral, adultos; tumor cerebral, glioma del tronco cerebral, infancia; tumor cerebral, astrocitoma cerebeloso, infancia; tumor cerebral, astrocitoma cerebral/glioma maligno, infancia; tumor cerebral, ependimoma, infancia; tumor cerebral, meduloblastoma, infancia; tumor cerebral, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infancia; tumor cerebral, vía visual y glioma hipotalámico, infancia; tumor cerebral, infancia (otro); cáncer de mama; cáncer de mama y embarazo; cáncer de mama, infancia; Cáncer de mama, hombre; adenomas bronquiales/carcinoides, infancia; tumor carcinoide, infancia; tumor carcinoide, gastrointestinal; carcinoma, adrenocortical; carcinoma, célula de islote; carcinoma de primari desconocido; Linfoma del sistema nervioso central, primario; astrocitoma cerebeloso, infancia; astrocitoma cerebral/glioma maligno, infancia; cáncer de cuello uterino; cánceres infantiles; leucemia linfocítica crónica; leucemia mielógena crónica; trastornos mieloproliferativos crónicos; sarcoma de células claras de vainas de tendón; cáncer de colon; cáncer colorrectal, infancia; Linfoma cutáneo de células T; cáncer endometrial; ependimoma, infancia; cáncer epitelial ovárico; cáncer de esófago; cáncer de esófago, infancia; la familia de tumores de Ewing; tumor extracelular de células germinales, infancia; tumor de célula germinal extragonadal; cáncer del conducto biliar extrahepático; cáncer de intraocular; cáncer de ojos, retinoblastoma; cáncer de vesícula biliar; cáncer gástrico (Estómago); cáncer gástrico (Estómago), infancia; tumor carcinoide gastrointestinal; tumor de células germinales, extracraneal, infancia; tumor de células germinales, extragonadal; tumor de células germinales, ovárico; tumor trofoblástico gestacional; glioma, vástago cerebral infantil; glioma, vía visual infantil e hipotalámica; leucemia de células pilosas; cáncer de cabeza y cuello; cáncer hepatocelular (hepático), adulto (primario); cáncer hepatocelular (Hepático), infancia (primaria); linfoma de Hodgkin, adultos; linfoma de Hodgkin, infancia; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; cáncer de la hipofaringe; glioma hipotalámico y del camino visual, infancia; melanoma intraocular; carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino); sarcoma de Kaposi; cáncer de riñón; cáncer laríngeo; cáncer laríngeo, infancia; leucemia, linfoblastia aguda, adultos; leucemia, linfoblastia aguda, infancia; leucemia, mieloide aguda, adultos; leucemia, mieloide aguda, infancia; leucemia linfocítica crónica; leucemia, mielogénica crónica; leucemia, célula peluda; cáncer de labio y cavidad oral; cáncer de hígado, adulto (primario); cáncer de hígado, infancia (primaria); cáncer de pulmón, célula no pequeña; cáncer de pulmón, célula pequeña; leucemia linfoblástica aguda en adultos; leucemia linfoblástica aguda infantil; leucemia linfocítica, crónica; linfoma relacionado con el SIDA; linfoma, sistema nervioso central (primario); linfoma, célula T cutánea; linfoma, de Hodgkin, adultos; linfoma, de Hodgkin, infancia; linfoma, de Hodgkin durante el embarazo; linfoma, no Hodgkin, adultos; linfoma, no Hodgkin, infancia; linfoma, no Hodgkin durante el embarazo; linfoma, sistema nervioso central primario; macroglobulinemia, de Waldenstrom; cáncer de mama masculino; mesotelioma maligno, adultos; mesotelioma

5 maligno, infancia; timoma maligno; meduloblastoma, infancia; melanoma; melanoma Intraocular; carcinoma de células de Merkel; mesotelioma, maligno; cáncer de cuello escamoso metastásico con primario oculto; síndrome de neoplasia endocrina múltiple, infancia; mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas; micosis fungoide; síndromes mielodisplásicos; leucemia mielógena, crónica; ojos, melanoma, leucemia mielóide aguda infantil; mieloma múltiple; trastornos mieloproliferativos, crónicos; cavidad nasal y cáncer sinusal paranasal; cáncer nasofaríngeo; cáncer nasofaríngeo, infancia; neuroblastoma; linfoma no Hodgkin, adultos; linfoma no Hodgkin, infancia; linfoma no Hodgkin durante el embarazo; cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer oral, infancia; cavidad bucal y cáncer de labios; cáncer de la orofaringe; estenosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso; cáncer ovárico, infancia; cáncer de epitelio ovárico; tumor de células de germen ovárico; tumor potencial de bajo potencial maligno ovárico; cáncer de páncreas; cáncer pancreático, infancia; cáncer de páncreas, célula de islote; seno paranasal y el cáncer de cavidad nasal; cáncer paratiroideo; cáncer de pene; feocromocitoma; tumores neuroectodérmicos primitivos pineales y supratentoriales, infancia; tumor pituitario; neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; blastoma pleuropulmonar; embarazo y cáncer de mama; embarazo y linfoma de Hodgkin; embarazo y linfoma no Hodgkin; linfoma primario del sistema nervioso central; cáncer de hígado primario, adultos; cáncer de hígado primario, infancia; cáncer de próstata; cáncer de recto; cáncer de células renales (riñón); cáncer de células renales, infancia; pelvis y uretra renales, cáncer de células de transición; retinoblastoma; rhabdomyosarcoma, infancia; cáncer de glándulas salivales; cáncer de glándulas salivales, infancia; sarcoma, la familia de tumores de Ewing; sarcoma, de Kaposi; sarcoma (osteosarcoma)/histiocitoma fibroso maligno de hueso; sarcoma, rhabdomyosarcoma, infancia; sarcoma, tejido blando, adultos; sarcoma, tejido blando, infancia; síndrome de Sezary; cáncer de piel; cáncer de piel, infancia; cáncer de piel (melanoma); carcinoma de piel, células de Merkel; cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer del Intestino pequeño; sarcoma de tejido blando, adultos; sarcoma de tejido blando, infancia; cáncer de cuello primario oculto, metastásico; cáncer de estómago (gástrico); cáncer de estómago (gástrico), infancia; tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infancia; linfoma de células T, cutáneo; cáncer testicular; timoma, infancia; timoma, maligno; cáncer de tiroides; cáncer de tiroides, infancia; cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter; tumor trofoblástico, gestacional; sitio primario desconocido, cáncer de, infancia; cánceres inusuales de la infancia; uréter y pelvis renal, cáncer de células de transición; cáncer de la uretra; sarcoma uterino; cáncer vaginal; vías visuales y glioma hipotalámico, infancia; cáncer de vulva; macroglobulinemia de Waldenstrom; y tumor de Wilms.

30 En otra realización, el cáncer asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica es el cáncer cerebral, como el tumor astrocítico (por ejemplo, astrocitoma pilocítico, astrocitoma de células gigantes subependimarias, astrocitoma difuso, xantastrocitoma pleomórfico, astrocitoma anaplásico, astrocitoma, glioblastoma de células gigantes, glioblastoma, glioblastoma secundario, glioblastoma adulto primario y glioblastoma pediátrico primario); tumor oligodendroglioma (por ejemplo, oligodendroglioma y oligodendroglioma anaplásico); tumor oligoastrocítico (por ejemplo, oligoastrocitoma y oligoastrocitoma anaplásico); ependimoma (por ejemplo, ependimoma mixopapilar y ependimoma anaplásico); meduloblastoma; Tumor neuroectodérmico primitivo, schwannoma, meningioma, meningioma de tipo cutáneo, meningioma anaplásico; y adenoma de la pituitaria. En otra realización, el cáncer cerebral es glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma o tumores neuroectodérmicos primordiales supratentorial (sPNET).

40 En otra realización, el cáncer asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica es la leucemia, tal como la leucemia mielóide aguda (LMA), el síndrome mielodisplásico (MDS), la leucemia mielógena crónica (CML), la neoplasia mieloproliferativa (MPN), el MDS.MPN que incluye leucemia mielomonocítica crónica, LMA post-MDS, LMA post-MPN, LMA post-MDS/MPN, MDS o LMA asociada al del(5q), leucemia mielógena crónica de fase de blastos, linfoma angioinmunoblástico y leucemia linfoblástica aguda.

En otra realización, el cáncer asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica es el cáncer de piel, incluido el melanoma.

45 En otra realización, el cáncer asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica es cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de colon o cáncer de pulmón.

En otra realización, el cáncer asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica es el sarcoma, que incluye el condrosarcoma central, el condroma central y el periostio y el fibrosarcoma.

50 En otra realización, el cáncer asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica es el colangiocarcinoma.

Otra enfermedad o trastorno asociado con una proteína IDH mutante que tiene actividad neomórfica R-2-HG es la aciduria D-2-hidroxiglutarica.

Otra enfermedad o trastorno asociado con una proteína IDH mutante que tiene actividad neomórfica R-2-HG es la enfermedad de Diller y el síndrome de Mafucci.

55 Tal como se usa en el presente documento, el término "actividad neomórfica" se refiere a una ganancia de actividad novedosa de una proteína que la proteína de tipo salvaje no tiene o no exhibe en un grado significativo. Por ejemplo, una actividad neomórfica asociada con una forma mutante de IDH1 e IDH2 es la capacidad de reducir el alfa-cetoglutarato a 2-hidroxiglutarato (es decir, 2-HG, específicamente R-2-HG). La forma de tipo salvaje de IDH1 e IDH2

no tiene la capacidad de reducir el alfa-cetoglutarato a 2-hidroxiglutarato (es decir, 2-HG, específicamente R-2-HG) o si tiene esta capacidad, no produce efectos significativos (es decir causante de daños o enfermedades) cantidades de 2-HG.

5 Según se usa en este documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, humanos, macho o hembra), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras realizaciones más, el sujeto es un ser humano.

10 Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" en referencia a un compuesto de la invención significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la enfermedad o afección del sujeto, pero suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (con un beneficio razonable/proporción de riesgo) dentro del alcance del buen juicio médico. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo, considerará la potencia, la eficacia y la vida media del compuesto); la ruta de administración elegida; la condición que se trata; la gravedad de la afección que se está tratando; la edad, el tamaño, el peso y la condición física del sujeto que está siendo tratado; el historial médico del sujeto que se trata; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares y puede ser determinado rutinariamente por el en el arte.

20 Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a la mejora de la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos del mismo). En otra realización, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En otra realización más, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. En otra realización más, "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

25 Según se usa en el presente documento, un sujeto está "necesitado" de un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en calidad de vida a partir de dicho tratamiento.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier ruta adecuada que incluya administración oral y parenteral. La administración parenteral es típicamente mediante inyección o infusión e incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea.

30 Los compuestos de la invención se pueden administrar una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos de tiempo variables durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que se alcance el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como la absorción, la distribución y la semivida que puede determinar el experto en la materia. Además, se administran regímenes de dosificación adecuados, incluida la duración de dichos regímenes, para que un compuesto de la invención dependa de la enfermedad o condición que se está tratando, la gravedad de la enfermedad o afección, la edad y el estado físico del sujeto que se está tratando, el historial médico del sujeto que se está tratando, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia en el arte. Estos expertos también comprenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir un ajuste dado la respuesta de un sujeto individual al régimen de dosificación o con el tiempo a medida que el sujeto individual necesita cambiar. Las dosis diarias típicas pueden variar dependiendo de la ruta particular de administración elegida. Dosificaciones diarias típicas para la administración oral, a un humano que pesa aproximadamente 70 kg, variarían de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de un compuesto de fórmula (I).

50 Otra realización de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en terapia. En una realización adicional, la terapia es una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH que tiene una actividad neomórfica. En otra realización, la terapia es un trastorno de proliferación celular asociado con una forma mutante de IDH que tiene una actividad neomórfica. En otra realización, la terapia es cáncer. En otra realización, la terapia es un cáncer asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica, tal como IDH1 mutante que tiene actividad neomórfica 2-HG o IDH2 mutante que tiene actividad neomórfica 2-HG. En otra realización, la actividad neomórfica es la actividad neomórfica R-2-HG. En otra realización, el cáncer está asociado con el IDH1 mutante que tiene actividad neomórfica 2-HG o R-2-HG que tiene una mutación en los residuos 97, 100 o 132, tales como G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L, y R132V. En otra realización, el cáncer está asociado con el IDH2 mutante que tiene actividad neomórfica 2-HG o R-2-HG que tiene una mutación en los residuos R140 o 172, por ejemplo R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G y R172W. En otra realización, el cáncer es cáncer de cerebro, leucemia, cáncer de piel, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de colon, cáncer de pulmón o sarcoma. En otra realización, el cáncer es glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores neuroectodérmicos primordiales supratentorial, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, melanoma, próstata, tiroides, colon, pulmón, condrosarcoma central, tumores de condroma central

y perióstico, fibrosarcoma, y colangiocarcinoma.

Otra realización de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en terapia en el que la terapia es aciduria D-2-hidroxi glutárica, enfermedad de Ollier o síndrome de Mafucci.

5 Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH que tiene una actividad neomórfica. En una realización, la enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH que tiene una actividad neomórfica es un trastorno de proliferación celular. En otra realización, el trastorno de proliferación celular es cáncer. En otra realización, el cáncer es un cáncer asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica, tal como IDH1 mutante que tiene actividad neomórfica 2-HG o IDH2 mutante que tiene actividad neomórfica 2-HG. En otra realización, la actividad neomórfica es la actividad neomórfica R-2-HG. En otra realización, el cáncer está asociado con el IDH1 mutante que tiene actividad neomórfica 2-HG o R-2-HG que tiene una mutación en los residuos 97, 100 o 132, tales como G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L, y R132V. En otra realización, el cáncer está asociado con el IDH2 mutante que tiene actividad neomórfica 2-HG o R-2-HG que tiene una mutación en el residuo en los residuos 140 o 172, por ejemplo R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G y R172W. En otra realización, el cáncer es cáncer de cerebro, leucemia, cáncer de piel, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de colon, cáncer de pulmón o sarcoma. En otra realización, el cáncer es glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores neuroectodérmicos primordiales suprantentorial, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, melanoma, próstata, tiroides, colon, pulmón, condrosarcoma central, tumores de condroma central y perióstico, fibrosarcoma, y colangiocarcinoma.

Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH que tiene actividad neomórfica R-2-HG en el que la enfermedad o trastorno es aciduria D-2-hidroxiglutarica, enfermedad de Ollier o síndrome de Mafucci.

## 25 Composiciones

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y empaquetarse en forma masiva en la que una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención puede extraerse y luego administrarse a un sujeto, tal como con polvos o jarabes. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y empaquetarse en forma de dosificación unitaria en la que cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Cuando se preparan en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen de aproximadamente 5 mg a 500 mg de un compuesto de fórmula (I).

35 Tal como se usa en este documento, el término "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable que, por ejemplo, está implicado para dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezcla de manera que se evitan las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administran a un sujeto e interacciones que darán como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe ser, por supuesto, de una pureza suficientemente alta como para que sea farmacéuticamente aceptable.

45 El compuesto de la invención y el vehículo o excipientes farmacéuticamente aceptables típicamente se formularán en una forma de dosificación adaptada para la administración al sujeto mediante la ruta de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las adaptadas para (1) administración oral tales como comprimidos, cápsulas, tabletas, píldoras, troscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y sellos; y (2) administración parenteral tal como soluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución. Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, se pueden elegir excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una función particular que pueden servir en la composición. Por ejemplo, se pueden elegir ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar el porte o transporte del compuesto o compuestos de la invención, una vez administrados al sujeto, de un órgano o porción del cuerpo a otro órgano u otra parte del cuerpo. Se pueden elegir ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para mejorar la conformidad del paciente.

Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, rellenos, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento,

agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, enmascaramiento del sabor agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, agentes hemizantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, tensioactivos y agentes reguladores.

- 5 Los expertos en artesanía poseen el conocimiento y la habilidad en la técnica para permitirles seleccionar vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para el uso en la invención. Además, hay una cantidad de recursos disponibles para el experto en la materia, que describen vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles para seleccionar vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) and The Handbook of Pharmaceutical Excipients (The American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos métodos comúnmente utilizados en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

- 15 En un aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación oral sólida tal como una tableta o cápsula que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados, (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un aglutinante.
- 20 Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado) gelatina, acacia, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma de guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un desintegrante. Desintegrantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa de sodio. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante.
- 25 Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosis unitaria para administración oral pueden microencapsularse. La composición también se puede preparar para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o incrustando material en partículas en polímeros, ceras o similares.

- 30 Los compuestos de la invención también pueden estar acoplados con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspártamidofenol o polietilenoóxidopolilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, polepsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, polioroésteres, poliactales, polidihidropiranos, policianacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

- 40 En otro aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación oral líquida. Los líquidos orales tales como la solución, los jarabes y los elixires se pueden preparar en forma de unidad de dosificación para que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto de la invención en una solución acuosa adecuadamente aromatizada; mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto de la invención en un vehículo no tóxico. También se pueden agregar solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxitilensorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta u otros edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

- 45 En otro aspecto, la invención se dirige a composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral que incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre de la destinatario previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición de secado por congelación (liofilizada) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

#### Combinaciones

- 55 El compuesto de la presente invención se puede administrar simultáneamente con o antes o después de uno o más de otros agentes terapéuticos. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica que los otros agentes.

En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH. Los

productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica o el compuesto de fórmula (I) y los otros agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo en la forma de un kit.

5 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y otros agentes terapéuticos. Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

10 Se puede proporcionar un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un envase, botella dividida o paquete de papel dividido. Un ejemplo de dicho equipo es un paquete de ampollas, como se usa típicamente para el empaquetado de tabletas, cápsulas y similares.

El kit se puede usar para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar a la conformidad, el kit de la invención típicamente comprende instrucciones para la administración.

15 En las terapias de combinación de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico pueden ser fabricados y/o formulados por el mismo fabricante o por diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico se pueden juntar en una terapia de combinación: (i) antes de la liberación del producto de combinación a los médicos (por ejemplo, en el caso de un kit que comprende el compuesto de la invención y el otro agente terapéutico); (ii) por el propio médico (o bajo la guía del médico) poco antes de la administración; (iii) en el propio paciente, por ejemplo durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

20 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH, en el que el compuesto de fórmula (I) se prepara para la administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH, en el que el otro agente terapéutico se prepara para su administración con un compuesto de fórmula (I). La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH, en el que el compuesto de fórmula (I) se administra con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH, en el que el otro agente terapéutico se administra con un compuesto de fórmula (I).

25 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH, en el que el paciente previamente ha sido tratado (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona otro agente terapéutico para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH, en el que el paciente previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) se ha tratado con un compuesto de fórmula (I).

30 En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona de: inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores de la topoisomerasa II, inhibidores de suavizado, agentes alquilantes, antibióticos antitumorales, antimetabolitos, retinoides y otros agentes citotóxicos.

35 Ejemplos de inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) incluyen, pero no se limitan a, bevacizumab (vendido bajo la marca comercial Avastin® por Genentech/Roche), axitinib, (N-metil-2-[[3-[(E)-2-piridin-2-iletienil]-1H-indazol-6-il]sulfanil]benzamida, también conocida como AG013736, y descrita en la Publicación PCT No. WO 01/002369), Brivanib alaninato ((S)-((R)-1-(4-(4-Fluoro-2-metil-1H-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-6-iloxi)propan-2-il)2-aminopropanoato, también conocido como BMS-582664), motesanib (N-(2,3-dihidro-3,3-dimetil-1H-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amino]-3-piridincarboxamida, y se describe en la Publicación PCT No. WO 02/066470), pasireotida (también conocida como SOM230, y descrita en la Publicación PCT No. WO 02/010192), y sorafenib (vendida bajo el nombre comercial Nexavar®).

Ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero no están limitados a, etopósido (también conocido como VP-16 y fosfato de etopósido, vendido bajo los nombres comerciales Toposar®, VePesid® y Etopophos®) y tenipósido (también conocido como VM-26, vendido bajo el nombre comercial Vumon®).

40 Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, temozolomida (vendida bajo los nombres comerciales Temodar® y Temodal® por Schering-Plough/Merck), dactinomicina (también conocida como actinomomicina-D y vendida bajo el nombre comercial Cosmegen®), melfalán (también conocida como L-PAM, L-sarcolisín y fenilalanina mostaza, vendida bajo el nombre comercial Alkeran®), altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM), vendida bajo el nombre comercial Hexalen®), carmustina (vendida bajo el nombre comercial BiCNU®), bendamustina (vendida bajo el nombre comercial Treanda®), busulfán (vendido bajo los nombres comerciales Busulfex® y Mileran®), carboplatino (vendido bajo el nombre comercial Paraplatin®), lomustina (también conocida como CCNU, vendida bajo el nombre comercial CeeNU®), cisplatino (también conocido como CDDP, vendido bajo los nombres comerciales Platino® y Platinol®-AQ), clorambucil (vendido bajo el nombre comercial Leukeran®), ciclofosfamida (vendida bajo los

- 5 nombres comerciales Cytoxan® y Neosar®), dacarbazina (también conocida como DTIC, DIC e imidazol carboxamida, vendido bajo el nombre comercial DTIC-Dome®), altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM) vendida bajo el nombre comercial Hexalen®), ifosfamida (vendida bajo el nombre comercial Ifex®), procarbazina (vendida bajo el nombre comercial Matulane®), mecloretamina (también conocida como la mostaza de nitrógeno, la mustina y el clorhidrato de mecloroetamina, que se vende bajo el nombre comercial Mustargen®), la estreptozocina (vendida con el nombre comercial Zanosar®), la tiotepa (también conocida como tiofosfamida, TESP A y TSPA y se vende bajo el nombre comercial Thioplex®).
- 10 Ejemplos de antibióticos antitumorales incluyen, pero no se limitan a, doxorubicina (vendida bajo los nombres comerciales Adriamycin® y Rubex®), bleomicina (vendida bajo el nombre comercial lenoxane®), daunorrubicina (también conocida como clorhidrato de daunorrubicina, daunomicina y clorhidrato de rubidomicina , vendido bajo el nombre comercial Cerubidine®), daunorrubicina liposomal (liposoma de citrato de daunorrubicina, vendido bajo el nombre comercial DaunoXome®), mitoxantrona (también conocido como DHAD, vendido bajo el nombre comercial Novantrone®), epirubicina (vendida bajo el nombre comercial Ellence™), idarrubicina (vendida bajo los nombres comerciales Idamycin®, Idamycin PFS®) y mitomicina C (vendida bajo el nombre comercial Mutamycin®).
- 15 Ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a, claribina (2-clorodesoxiadenosina, vendida bajo el nombre comercial de leustatina®), 5-fluorouracilo (vendida bajo el nombre comercial Aduvicol®), 6-tioguanina (vendida bajo el nombre comercial Purinetol®), pemetrexed (vendido bajo el nombre comercial Alimta®), citarabina (también conocida como arabinosilcitosina (Ara-C), vendida bajo el nombre comercial Cytosar-U®), citarabina liposomal (también conocida como Ara-C liposomal, vendida bajo el nombre comercial DepoCyt™), decitabina (vendida bajo el nombre comercial Dacogen®), hidroxiurea (vendida bajo los nombres comerciales Hydrea®, Droxia™ y Miloce™), fludarabina (vendida bajo el nombre comercial Fludara®), floxuridina (vendida bajo el nombre comercial FUDR®), cladribina (también conocida como 2-clorodesoxiadenosina (2-CdA) vendida bajo el nombre comercial Leustatin™), metotrexato (también conocido como ametopterina, metotrexato sódico (MTX), vendido bajo los nombres comerciales Rheumatrex® y Trexall™) y pentostatina (vendida bajo el nombre comercial Nipent®).
- 20 Ejemplos de retinoides incluyen, pero no se limitan a, alitretinoína (vendida bajo el nombre comercial Panretin®), tretinoína (todo el ácido retinoico trans, también conocido como ATRA, vendido bajo el nombre comercial Vesanoid®), isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico, vendido bajo los nombres comerciales Accutane®, Amnesteem®, Claravis®, Clarus®, Decutan®, Isotane®, Izotech®, Oratane®, Isotret® y Sotret®) y bexaroteno (vendido bajo el nombre comercial Targretin®).
- 25 Entre los ejemplos de otros agentes citotóxicos se incluyen, pero no se limitan a, trióxido de arsénico (vendido bajo el nombre comercial Trisenox®), asparaginasa (también conocida como L-asparaginasa y Erwinia L-asparaginasa, vendida bajo los nombres comerciales Elspar® y Kidrolase®).

### Intermedios y ejemplos

- 35 Los siguientes ejemplos pretenden ser solo ilustrativos y no limitativos de ninguna manera. A menos que se indique lo contrario, los siguientes intermedios y ejemplos fueron purificados mediante cromatografía de columna en gel de sílice utilizando columnas RediSep® Rf de Teledyne Isco, Inc. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica o las siguientes:

ACN	acetónitril
BSA	Albúmina de suero bovino
40 C	Celsius
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
45 DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DTT	ditiotreitól
50 EtOAc	acetato de etilo



	EtOH	etanol
	g	gramo
	h	hora (s)
	HATU	Hexafluorofosfato de HATU 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
5	HEPES	Ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazineetilanosulfónico
	HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
	Base de Hunig N,N-diisopropiletilamina	
	kg	kilogramo
	L	litro
10	LC	Cromatografía líquida
	LCMS	Cromatografía líquida y espectrometría de masas MeOH metanol
	MS	Espectrometría de masas
	m	múltiplo
	min	minutos
15	ml	mililitro(s)
	μM	micromolar
	m/z	relación masa/carga
	nm	nanómetro
	nM	nanomolar
20	N	normal
	NADPH	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
	NMP	N-metilpirrolidona
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	complejo de PdCl <sub>2</sub> (dppf).CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro de diclorometano	
25	pTsOH	ácido p-toluenosulfónico
	rac	racémico
	Rt	tiempo de retención
	s	singlete
	sat.	saturado
30	t	triplete
	TBTU	O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato
	TCEP	tris(2-carboxietil)fosfina
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
35	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina
	TMS-CN	cianuro de trimetilsilil

## Instrumentación

## LCMS:

Los datos de LCMS (también descritos aquí como simplemente MS) se registraron usando un sistema Waters (Acuity UPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; Columna: Acuity HSS C18 1.8 micras, 2.1 x 50 mm; gradiente: 5-95% de acetonitrilo en agua con TFA al 0.05% durante un período de 1.8 minutos, velocidad de flujo 1.2 mL/min, rango de peso molecular 200-1500; voltaje del cono 20 V; temperatura de la columna 50°C). Todas las masas informadas son las de los iones parentales protonados a menos que se registre lo contrario.

## Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS):

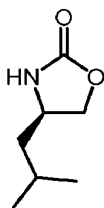
Método HRMS A: Los datos ESI-MS se registraron usando un Synapt G2 HDMS (espectrómetro de masas TOF, Waters) con fuente de ionización por electroaspersión. La resolución del sistema MS fue de aproximadamente 15000. Se usó leucina encefalina como masa de bloqueo (estándares internos) infundida de la sonda de bloqueo. El compuesto se infundió en el espectrómetro de masas mediante UPLC (Acquity, Waters) de la sonda de muestra. La separación se realizó en la columna Acquity UPLC BEH C18 de 1x50 mm a una velocidad de flujo de 0.2 mL/min con un gradiente del 5% al 95% en 3 min. El disolvente A fue agua con 0.1% de ácido fórmico y el disolvente B fue acetonitrilo con 0.1% de ácido fórmico. Se ha encontrado que la precisión de masa del sistema es <5 ppm con masa de bloqueo.

HRMS Método B: Los datos LC-MS/ESI-MS se registraron en un Acquity G2 Xevo QToF-Rs (FWHM) >20000 Precisión <5 ppm. La separación se realizó en la columna Acquity CSH de 1.7 µm de 2.1x50 mm-50°C. Eluyente A: Agua + acetato de amonio 3.75 mM. Eluyente B: Acetonitrilo. Gradiente: de 2 a 98% de B en 4.4 min - flujo 1.0 mL/min.

Los métodos HRMS A y B se denominan en todo momento como HRMS(A) o HRMS(B), respectivamente.

## Intermedios

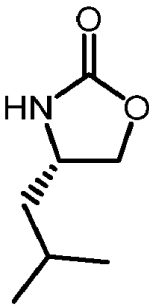
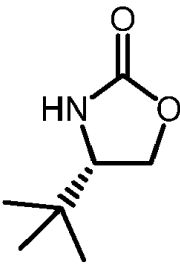
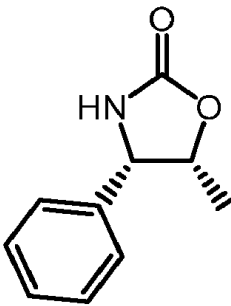
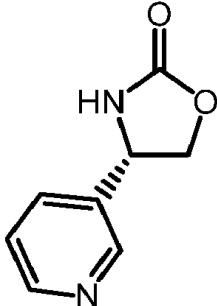
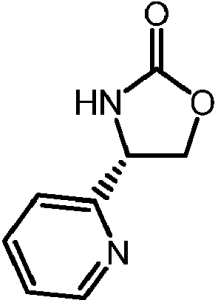
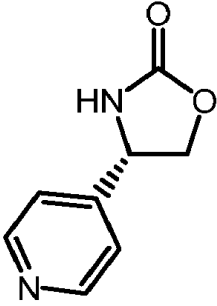
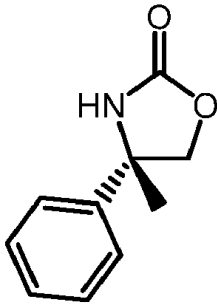
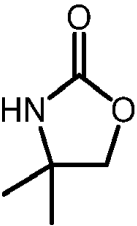
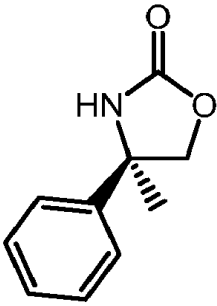
Intermedio A: (R) -4-isobutiloxazolidin-2-ona



A una solución enfriada (4°C) de (R)-2-amino-4-metilpentan-1-ol (2.98 g, 25.4 mmol) y trietilamina (7.6 mL, 54 mmol, 2.1 equiv.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 mL) se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (2.52 g, 8.49 mmol, 0.334 equiv) en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 4°C durante 15 min, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla se trató con NH<sub>4</sub>Cl saturado (25 mL), seguido de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 20 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar (R)-4-isobutiloxazolidin-2-ona (3.22 g) con un rendimiento del 88%. El producto en crudo se usó para la siguiente reacción sin purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.53 - 4.47 (m, 1 H), 4.00 - 3.92 (m, 2 H), 1.67 (ddq, J = 13, 8.0, 6.5 Hz, 1 H), 1.56 - 1.48 (m, 1 H), 1.40 - 1.32 (m, 1 H), 0.95 (d, J = 6.1 Hz, 3 H), 0.93 (d, J=6.1 Hz, 3 H).

Los Intermedios en la Tabla 1 se prepararon mediante un método similar al descrito para la preparación del Intermedio A.

Tabla 1.

Intermedio B	Intermedio C	Intermedio D
		
Intermedio E	Intermedio F	Intermedio G
		
Intermedio H	Intermedio I	Intermedio J
		
Intermedio K	Intermedio L	

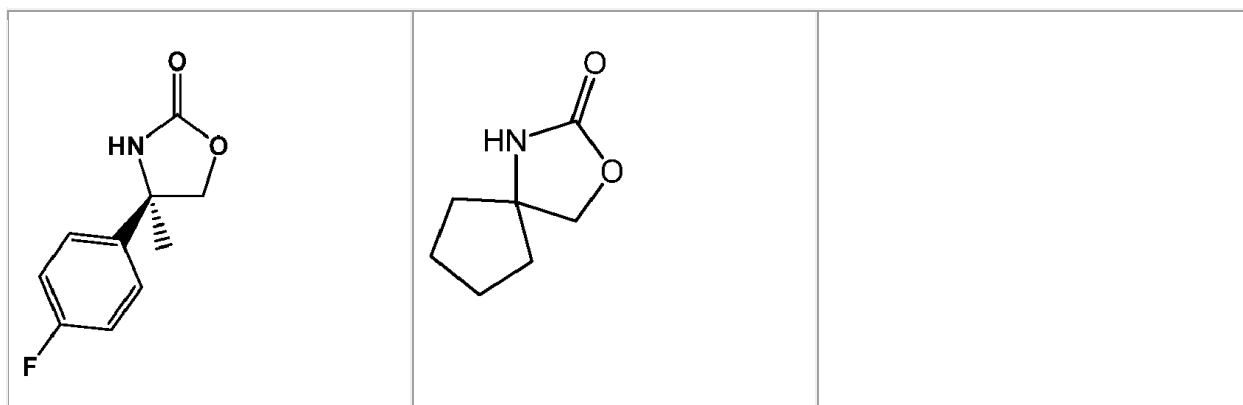
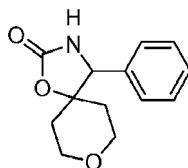


Tabla 2. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada intermedio enumerado en la Tabla 1.

Intermedio: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
B: (S)-4-isobutiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 6.59 (br s, 1 H), 4.53 - 4.48 (m, 1 H), 4.01 - 3.92 (m, 2 H), 1.71 - 1.54 (m, 2 H), 1.42 - 1.35 (m, 1 H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3 H).	sin señal UV
C: (S)-4-tert-butiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 4.37 (t, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1 H), 3.61 (dd, J = 9.1, 5.6 Hz, 1 H), 0.90 (s, 9 H)	sin señal UV
D: (4S,5R)-5-metil-4-feniloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) δ 7.42 - 7.32 (m, 3 H), 7.27 - 7.24 (m, 2 H), 5.05 (dq, J = 8.0, 6.4 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)	sin señal UV
E: (S)-4-(piridin-3-il)oxazolidin-2-ona		MS <i>m/z</i> 165.1 (M + H) <sup>+</sup>
F: (S)-4-(piridin-2-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.62 (dt, J = 5.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.80 (td, J = 7.8, 1.5 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.33 - 7.28 (m, 1 H), 6.40 (br s, 1 H), 5.12 (dd, J = 8.8, 5.8 Hz, 1 H), 4.86 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.43 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 1 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 165.0663 (M + H) <sup>+</sup>
G: (S)-4-(piridin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.67 - 8.66 (m, 2 H), 7.36 - 7.34 (m, 2 H), 6.50 (br s, 1 H), 5.04 - 5.00 (m, 1 H), 4.80 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.16 (dd, J = 8.5, 6.5 Hz, 1 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 165.0664 (M+H) <sup>+</sup>
H: (S)-4-metil-4-feniloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.45 - 7.33 (m, 5 H), 6.10 (br s, 1 H), 4.39 (q, J = 8.4 Hz, 2 H), 1.79 (s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 178.0871 (M+H) <sup>+</sup>
I: 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 4.96 (br s, 1 H), 4.12 (s, 2 H), 1.40 (s, 6 H)	sin señal UV
J: (S)-4-metil-4-feniloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.33 - 7.19 (m, 5 H), 6.86 (br s, 1 H), 4.32 - 4.27 (m, 2 H), 1.67 (s, 3 H)	MS <i>m/z</i> 177.9 (M + H) <sup>+</sup>
K: (R)-4-(4-fluorofenil)-4-metiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.41 - 7.36 (m, 2 H), 7.14 - 7.08 (m, 2 H), 6.06 (br s, 1 H), 4.39 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.33 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 1.78 (s, 3 H)	MS <i>m/z</i> 195.9 (M + H) <sup>+</sup>
L: 3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 5.62 (br s, 1 H), 4.25 (s, 2 H), 1.90 - 1.65 (m, 8 H)	sin señal UV

Intermedio M: 4-fenil-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona



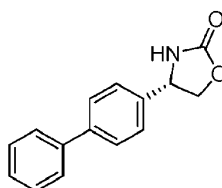
Etapa 1: Preparación de 4-(amino(fenil)metil)tetrahydro-2H-piran-4-ol

- 5 Se añadió lentamente TMS-CN (1190 mg, 12.00 mmol) a dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (1001 mg, 10 mmol) y trietilamina (0.279 mL, 2.00 mmol) [Precaución: reacción exotérmica]. Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo, disuelto en éter dietílico (10 mL), se añadió gota a gota a bromuro de fenilmagnesio (solución 3M en éter dietílico, 4.33 mL, 13.00 mmol). Se agregaron aproximadamente 5 mL de éter dietílico y la suspensión se agitó durante ~4 horas. A la mezcla de reacción se añadió MeOH muy lentamente (3.0 mL), seguido de las adiciones cuidadosas y lentas de NaBH<sub>4</sub> (454 mg, 12.00 mmol) y MeOH (12 mL) en porciones (se observó el liberación de gas). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se añadió agua (~6 mL) cuidadosamente, seguido de solución acuosa de HCl al 10% (~20 mL). La mezcla se agitó de forma vigorosa durante 4 horas y se añadió éter dietílico. La capa orgánica separada se extrajo con solución acuosa al 10% de HCl (1x -20 mL). Las capas acuosas combinadas se lavaron con dietiléter (2x). Las capas ácidas se hicieron básicas mediante la adición de solución de NaOH acuosa 6N. La mezcla de aspecto blanco lechoso se extrajo con DCM (1x), acetato de etilo/THF (1:1; 1x) y acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas (DCM y las soluciones de acetato de etilo de forma independiente) se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 4-(amino(fenil)metil)tetrahydro-2H-piran-4-ol, que se usó directamente en la siguiente reacción sin más purificación.
- 10
- 15
- 20 Líquido amarillento. Rendimiento: 451 mg. LCMS m/z 208.2 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.29 min.

Etapa 2: Preparación de 4-fenil-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona

- A una mezcla de CDI (388 mg, 2.394 mmol) en THF (1.5 mL) se añadió lentamente una solución de 4-(amino (fenil)metil)tetrahydro-2H-piran-4-ol (451 mg, 2.176 mmol) en THF (3 mL). La mezcla se agitó en argón durante -5 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y DCM. La capa acuosa separada se extrajo con DCM (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa de HCl 0.5N y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, 12 g, 0-100% de heptano/acetato de etilo] proporcionando 4-fenil-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona en forma de un sólido blanco. Rendimiento: 330 mg. LCMS m/z 234.1 (M + H)<sup>+</sup>; Rt 0.52 min.
- 25

Intermedio N: (S)-4-(bifenil-4-il)oxazolidin-2-ona



- 30
- Etapa 1: Preparación de vinilbifenilo
- A una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (5.10 g, 14.27 mmol) en THF (26 mL) se añadió lentamente tert-butóxido de potasio (solución 1 M en THF, 14.27 mL) durante ~20 min a 0°C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió una solución de 4-bifenilcarbaldehído (2.0 g, 10.98 mmol) en THF (9 mL) durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante -19 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió/suspendió en DCM y se filtró a través de una almohadilla de sílice y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, 80 g, EtOAc/heptano] para proporcionar vinilbifenilo (1.845 g) en forma de un sólido blanco. LCMS Rt 0.79 min.
- 35
- 40 Etapa 2: Preparación de 1-(bifenil-4-il)-2-hidroxiethylcarbamato de (S)-tert-butilo

A una solución de carbamato de tert-butilo (2.82 g, 24.08 mmol) en 1-propanol (30 mL) se añadió solución acuosa de NaOH (0.38 M, 61.5 mL, 23.36 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (2.351 g, 11.93 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación durante 10 minutos y se añadió (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (0.303 g, 0.388 mmol), disuelto en 1-propanol (30 mL), seguido de una solución de vinilbifenilo

(1.4 g, 7.77 mmol) en 1-propanol (60 mL). Se añadió una suspensión de osmato potásico dihidrato (0.114 g, 0.311 mmol) en solución acuosa de NaOH (0.38 M, 0.613 mL, 0.233 mmol) y la mezcla se agitó durante ~16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x 400 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, 80 g, EtOAc/heptano] para proporcionar 1-(bifenil-4-il)-2-hidroxiethylcarbamato de (S)-butilo (609 mg). LCMS m/z 258.2 (M + H; pérdida de t-Bu)<sup>+</sup>, Rt 0.97 min. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 7.62 -7.56 (m, 4 H), 7.45-7.37 (m, 4 H), 7.34-7.2 (m, 1 H), 4.69 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 3.76 -3.63 (m, 2H), 1.44 (s ancho, 9 H)

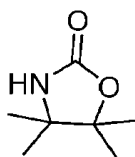
Etapa 3: Preparación de (S)-2-amino-2-(bifenil-4-il)etanol

- 10 A una solución de 1-(bifenil-4-il)-2-hidroxiethylcarbamato de (S)-tert-butilo (608 mg, 1.940 mmol) en MeOH (3 mL) se añadió HCl (4 M en dioxano, 8 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 mL)/agua (1.0 mL) y se agitó con NaHCO<sub>3</sub> durante 1 hora. La mezcla se separó por filtración y se enjuagó con DCM. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando (S)-2-amino-2-(bifenil-4-il)etanol (171 mg) en forma de un sólido blanco. LCMS m/z 214.2 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.58 min.

Etapa 4: Preparación de (S)-4-(bifenil-4-il)oxazolidin-2-ona

- 20 A una solución de (S)-2-amino-2-(bifenil-4-il) etanol (171 mg, 0.802 mmol) en THF (12 mL) en atmósfera de argón se añadió CDI (132 mg, 0.814 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa 0.5 M de HCl (30 mL), salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-4-(bifenil-4-il)oxazolidin-2-ona (156 mg) en crudo en forma de un sólido beige, que se usó sin más purificación. LCMS m/z 240.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.80 min. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 4.19 (dd, J=8.61, 6.50 Hz, 1 H) 4.80 (t, J=8.73 Hz, 1 H) 5.05 (dd, J=8.78, 6.48 Hz, 1 H) 7.31 - 7.38 (m, 1 H) 7.39 - 7.54 (m, 4 H) 7.55 - 7.71 (m, 4 H).

Intermedio P: 4,4,5,5-tetrametiloxazolidin-2-ona



Etapa 1: Preparación de 2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoato de metilo

- 30 A una solución de ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (10.03 g, 49.4 mmol) en MeOH/DCM (60 mL/140 mL) a temperatura ambiente se añadió gota a gota (trimetilsilil)diazometano (37.0 mL, 74.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió ácido acético gota a gota para enfriar (trimetilsilil)diazometano. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (10.56 g). LCMS m/z 240.2 (M + Na)<sup>+</sup>, Rt 0.71 min.

Etapa 2: Preparación de 3-hidroxi-2,3-dimetilbutan-2-ilcarbamato de tert-butilo

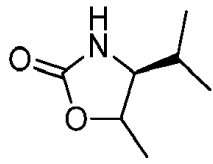
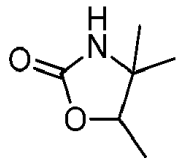
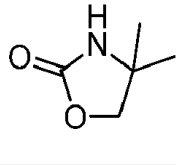
- 35 A una solución de 2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoato de metilo (10.56 g, 48.6 mmol) en THF (300 mL) a 0°C se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (64.8 mL, 194 mmol). Se eliminó el baño frío después de 1 hora. La reacción se agitó a 20°C durante 4 horas. La reacción se enfrió nuevamente a 0°C y se interrumpió con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (50 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 mL). Los orgánicos combinados se secaron luego (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (0-20% EtOAc-Hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (9.02 g). LCMS m/z 240.1 (M + Na)<sup>+</sup>, Rt 0.78 min.

Etapa 3: Preparación de 4,4,5,5-tetrametiloxazolidin-2-ona

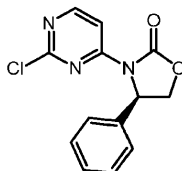
- 45 A 3-hidroxi-2,3-dimetilbutan-2-ilcarbamato de tert-butilo (10.02 g, 46.1 mmol) en THF (300 mL) se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio en porciones (7.24 g, 64.6 mmol). La reacción se agitó durante cinco horas y se interrumpió con HCl (1 M, 66 mL) a pH=2. La mezcla de reacción se concentró a continuación a vacío hasta aproximadamente un tercio del volumen, y se diluyó con agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo luego con DCM (3x100 mL). El compuesto orgánico se lavó con salmuera (50 mL), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar el producto crudo en forma de un aceite de color tostado claro (6.25 g). LCMS m/z 144.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.42 min.

- 50 Los Intermedios en la Tabla 2b se prepararon mediante un método similar al descrito para la preparación del Intermedio P.

Tabla 2b.

Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
Q: (4S)-4-isopropil-5-metiloxazolidin-2-ona		MS $m/z$ (M + H) <sup>+</sup> 144.4, Rt 0.47 min
R: 4,4,5-trimetiloxazolidin-2-ona		MS $m/z$ (M + H) <sup>+</sup> 130.4, Rt 0.36 min
S: 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona		MS $m/z$ (M + H) <sup>+</sup> 116.0, Rt 0.28 min

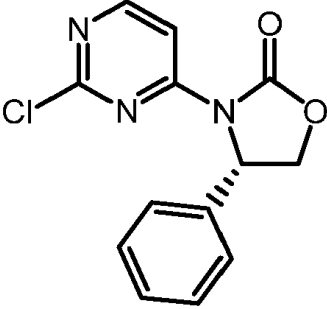
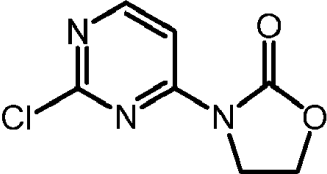
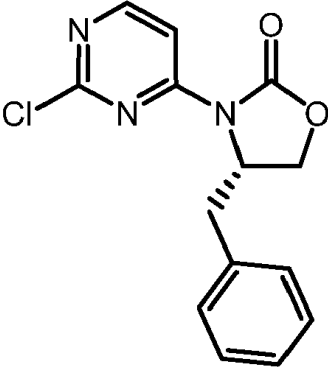
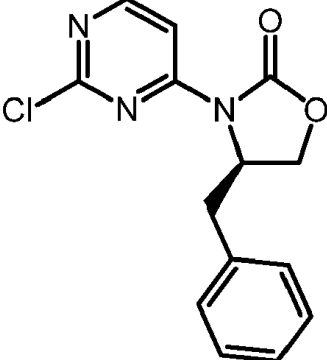
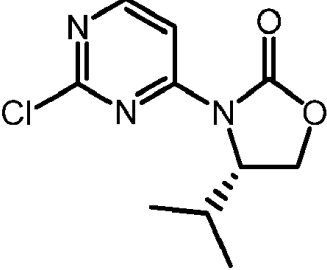
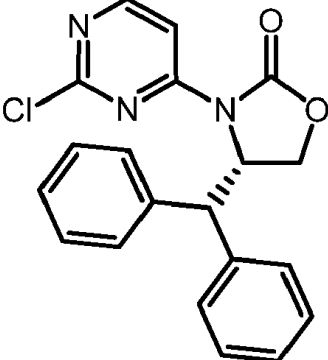
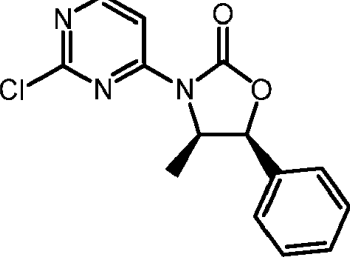
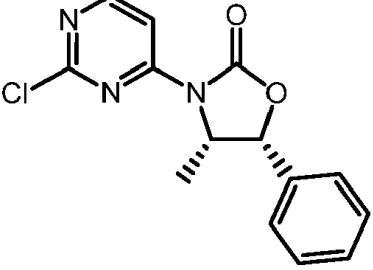
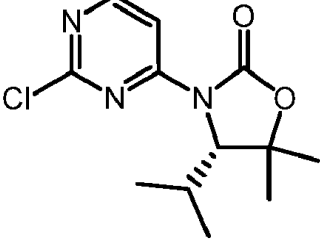
Intermedio 1: (R)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona



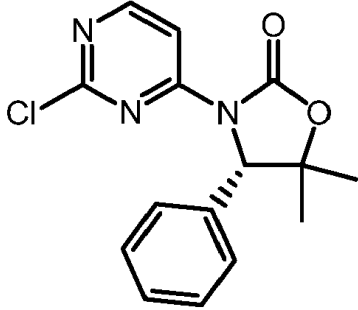
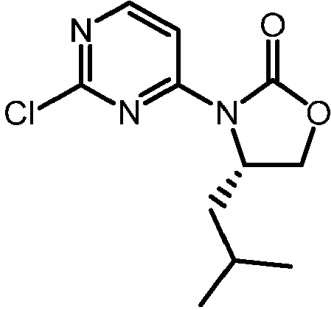
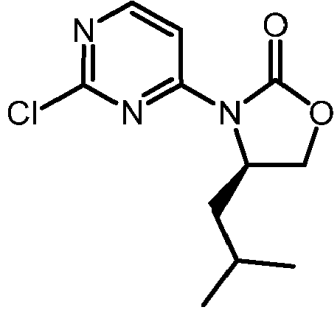
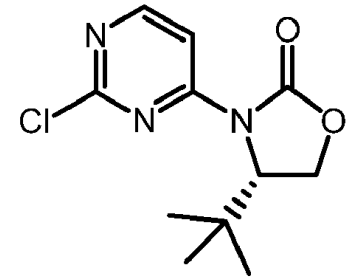
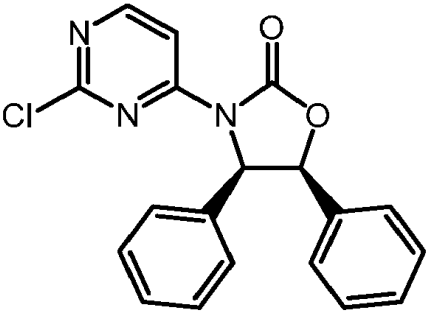
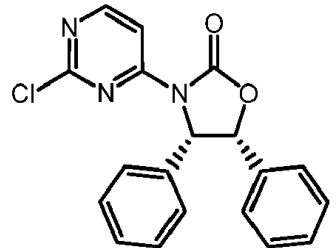
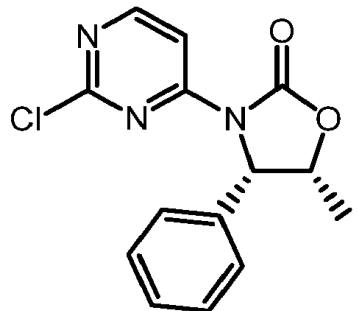
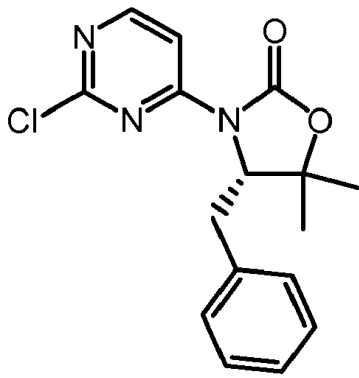
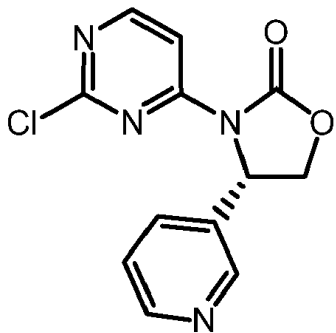
5 Se trató una solución de (R)-4-feniloxazolidin-2-ona (2.9484 g, 18.07 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (3.1872 g, 21.39 mmol, 1.184 equiv) en DMF (30 mL) con NaH (95%, 0.4773 g, 18.89 mmol, 1.046 equiv.), luego la mezcla resultante (de amarillo a rojo turbio) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con solución saturada NH<sub>4</sub>Cl (75 mL) y NaCl acuoso al 4% (2 x 100 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 40%) proporcionó (R)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona (2.7020 g, sólido blanco pegajoso) con un rendimiento del 46.9%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.38 - 7.30 (m, 5 H), 5.81 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.88 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.37 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H); MS  $m/z$  276.4 (M + H)<sup>+</sup>.

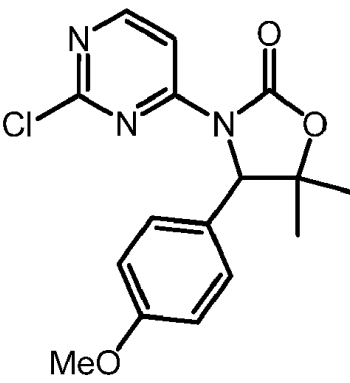
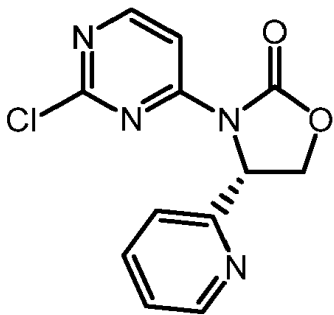
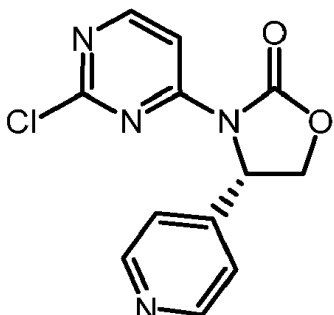
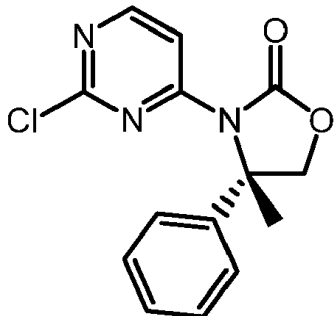
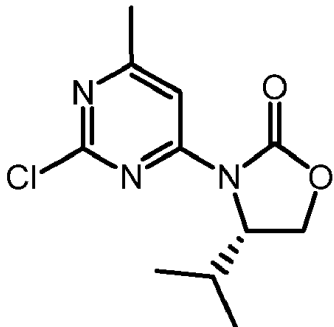
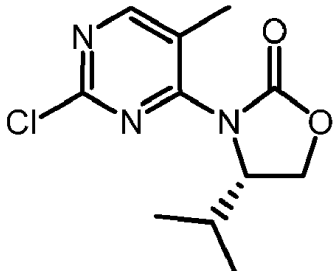
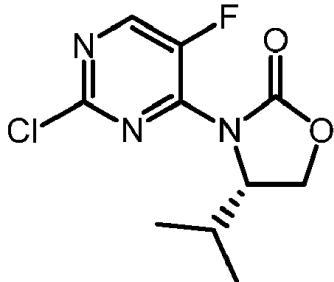
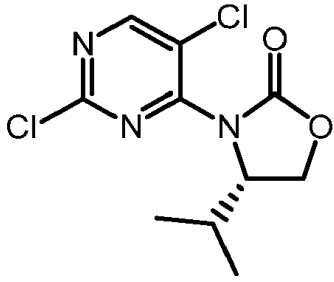
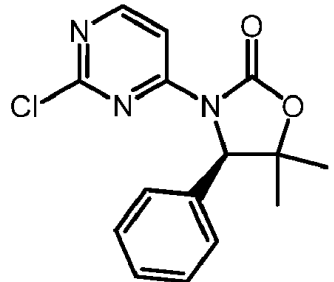
15 Los Intermedios en la Tabla 3 se prepararon mediante un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 1.

Tabla 3.

Intermedio 2	Intermedio 3	Intermedio 4
		
Intermedio 5	Intermedio 6	Intermedio 7
		
Intermedio 8	Intermedio 9	Intermedio 10
		



Intermedio 11	Intermedio 12	Intermedio 13
		
Intermedio 14	Intermedio 15	Intermedio 16
		
Intermedio 17	Intermedio 18	Intermedio 19
		

Intermedio 20	Intermedio 21	Intermedio 22
		
Intermedio 23	Intermedio 24	Intermedio 25
		
Intermedio 26	Intermedio 27	Intermedio 28
		

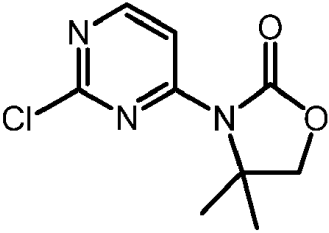
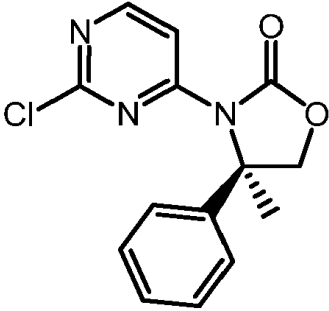
Intermedio 29	Intermedio 30	
		

Tabla 4. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada compuesto intermedio enumerado en la Tabla 3.

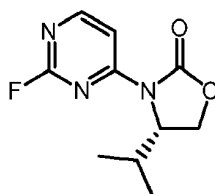
Intermedio: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
2: (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.47 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.39 - 7.29 (m, 5 H), 5.81 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.88 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.37 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H)	MS <i>m/z</i> 276.5 (M + H) <sup>+</sup>
3: 3-(2-cloropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.48 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 4.54 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 4.22 (t, J = 8.1 Hz, 2 H)	MS <i>m/z</i> 200.4 (M + H) <sup>+</sup>
4: (S)-4-bencil-3-(2-cloropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.52 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.15 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.32 - 7.22 (m, 5 H), 5.07 - 5.02 (m, 1 H), 4.46 - 4.37 (m, 2 H), 3.30 - 3.27 (m, 1 H), 3.06 (dd, J = 13, 8.1 Hz, 1 H)	MS <i>m/z</i> 290.3 (M + H) <sup>+</sup>
5: (R)-4-bencil-3-(2-cloropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.31 - 7.21 (m, 5 H), 5.06 - 4.98 (m, 1 H), 4.45 - 4.34 (m, 2 H), 3.30 - 3.25 (m, 1 H), 3.04 (dd, J = 14, 8.1 Hz, 1 H)	MS <i>m/z</i> 290.3 (M + H) <sup>+</sup>
6: (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.50 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.83 - 4.76 (m, 1 H), 4.48 - 4.43 (m, 2 H), 2.56 (dtd, J = 14, 7.0, 3.8 Hz, 1 H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.87 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	MS <i>m/z</i> 242.6 (M + H) <sup>+</sup>
7: (S)-4-benzhidril-3-(2-cloropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.35 - 7.26 (m, 3 H), 7.24 - 7.12 (m, 7 H), 5.86 - 5.70 (m, 1 H), 4.74 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.64 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.45 (dd, J = 9.1, 2.0 Hz, 1 H)	MS <i>m/z</i> 366.1 (M + H) <sup>+</sup>
8: (4R,5S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.52 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.48 - 7.38 (m, 5 H), 5.92 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.15 (quin, J = 6.8 Hz, 1 H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)	MS <i>m/z</i> 290.3 (M + H) <sup>+</sup>
9: (4S,5R)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.52 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.48 - 7.38 (m, 5 H), 5.92 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 5.15 (quin, J = 6.7 Hz, 1 H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)	MS <i>m/z</i> 290.3 (M + H) <sup>+</sup>
10: (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropil-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.48 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.63 (d, J = 3.1 Hz, 1 H), 2.29 (dtd, J = 14, 7.0, 3.1, 1 H), 1.60 (s, 3 H), 1.47 (s, 3 H), 1.05 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	MS <i>m/z</i> 270.1 (M + H) <sup>+</sup>

ES 2 645 968 T3

Intermedio: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
11: (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.48 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.39 - 7.30 (m, 3 H), 7.22 (br s, 2 H), 1.67 (s, 3 H), 1.04 (s, 3 H)	MS <i>m/z</i> 304.3 (M + H) <sup>+</sup>
12: (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isobutiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.49 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.83 (ddt, J = 10, 7.6, 2.9 Hz, 1 H), 4.58 - 4.54 (m, 1 H), 4.31 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 1.87 - 1.81 (m, 1 H), 1.75 - 1.65 (m, 1 H), 1.62 - 1.55 (m, 1 H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.99 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)	MS <i>m/z</i> 256.3 (M + H) <sup>+</sup>
13: (R)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isobutiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.48 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.87 - 4.79 (m, 1 H), 4.57 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.31 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1 H), 1.87 - 1.81 (m, 1 H), 1.75 - 1.65 (m, 1 H), 1.62 - 1.56 (m, 1 H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.99 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)	MS <i>m/z</i> 256.3 (M + H) <sup>+</sup>
14: (S)-4-tert-butil-3-(2-cloropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.50 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.94 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1 H), 4.54 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1 H), 4.46 - 4.42 (m, 1 H), 0.95 (s, 9 H)	MS <i>m/z</i> 256.4 (M + H) <sup>+</sup>
15: (4R,5S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4,5-difeniloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.52 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.14 - 7.05 (m, 8 H), 6.93 - 6.91 (m, 2 H), 6.18 - 6.11 (m, 2 H)	MS <i>m/z</i> 352.4 (M + H) <sup>+</sup>
16: (4S,5R)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4,5-difeniloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.52 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.33 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.14 - 7.05 (m, 8 H), 6.93 - 6.91 (m, 2 H), 6.18 - 6.11 (m, 2 H)	MS <i>m/z</i> 352.3 (M + H) <sup>+</sup>
17: (4S,5R)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-5-metil-4-feniloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.47 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.40 - 7.31 (m, 3 H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 5.80 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 5.18 - 5.12 (m, 1 H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3 H);	MS <i>m/z</i> 290.4 (M + H) <sup>+</sup>
18: (S)-4-bencil-3-(2-cloropirimidin-4-il)-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.45 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.37 - 7.28 (m, 4 H), 7.25 - 7.21 (m, 1 H), 4.87 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1 H), 3.24 (dd, J = 15, 4.5 Hz, 1 H), 2.97 (dd, J = 14, 9.0 Hz, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.45 (s, 3 H)	MS <i>m/z</i> 318.1 (M + H) <sup>+</sup>
19: (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-(piridin-3-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.76 - 8.75 (m, 1 H), 8.62 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 8.47 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.74 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 1 H), 5.83 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.90 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.50 (dd, J = 9.0, 3.5 Hz, 1 H)	MS <i>m/z</i> 277.4 (M + H) <sup>+</sup>
20: 3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.44 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.25 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.13 (br d, J = 7.0 Hz, 2 H), 6.89 (d, J = 9.0 Hz, 2 H), 5.39 (s, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 1.67 (s, 3 H), 1.11 (s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 334.0954 (M + H) <sup>+</sup>
21: (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-(piridin-2-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.62 - 8.60 (m, 1 H), 8.45 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.22 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.73 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.29 - 7.26 (m, 1 H), 5.85 (dd, J = 8.5, 3.5 Hz, 1 H), 4.82 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.64 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H)	MS <i>m/z</i> 277.0 (M + H) <sup>+</sup>
22: (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-(piridin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.72 - 8.70 (m, 1 H), 8.52 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.43 - 7.42 (m, 1 H), 5.81 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.91 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.44 (dd, J = 9.3, 3.8 Hz, 1 H)	MS <i>m/z</i> 276.9 (M + H) <sup>+</sup>

Intermedio: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
23: (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-metil-4-feniloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.44 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.41 - 7.28 (m, 5 H), 4.46 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.38 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H)	MS <i>m/z</i> 289.9 (M + H) <sup>+</sup>
24: (S)-3-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.06 (s, 1 H), 4.83 - 4.77 (m, 1 H), 4.44 - 4.34 (m, 2 H), 2.65 - 2.55 (m, 1 H), 2.53 (s, 3 H), 1.00 (d, J = 8 Hz, 3 H), 0.88 (d, J = 8 Hz, 3 H)	MS <i>m/z</i> 255.8 (M + H) <sup>+</sup>
25: (S)-3-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.50 (s, 1 H), 5.01 - 4.96 (m, 1 H), 4.53 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.28 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.16 (td, J = 7.0 Hz, J = 4.5 Hz, 1 H), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)	MS <i>m/z</i> 255.9 (M + H) <sup>+</sup>
26: (S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.95 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 4.79 - 4.73 (m, 1 H), 4.58 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.41 (dd, J = 8.5 Hz, J = 6.5 Hz, 1 H), 2.24 - 2.16 (m, 1 H), 0.86 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.78 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)	MS <i>m/z</i> 259.9 (M + H) <sup>+</sup>
27: (S)-3-(2,5-dicloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 9.01 (s, 1 H), 4.81 (ddd, J = 9.1 Hz, J = 7.8 Hz, J = 4.3 Hz, 1 H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.38 - 4.33 (m, 1 H), 2.06 (td, J = 7.0 Hz, J = 4.3 Hz, 1 H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)	MS <i>m/z</i> 274.2 (M - H) <sup>-</sup>
28: (R)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.20 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.16 - 7.07 (m, 3 H), 6.98 - 6.96 (m, 2 H), 5.19 (s, 1 H), 1.46 (s, 3 H), 0.87 (s, 3 H)	MS <i>m/z</i> 303.9 (M + H) <sup>+</sup>
29: 3-(2-cloropirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.47 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.06 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 1.77 (s, 6 H)	MS <i>m/z</i> 228.3 (M + H) <sup>+</sup>
30: (R)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-metil-4-feniloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.43 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.40 - 7.36 (m, 4 H), 7.35 - 7.28 (m, 1 H), 4.45 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.38 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 2.22 (s, 3 H)	MS <i>m/z</i> 289.9 (M + H) <sup>+</sup>

Intermedio 31: (S)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona



5

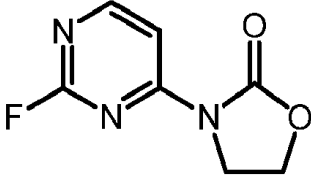
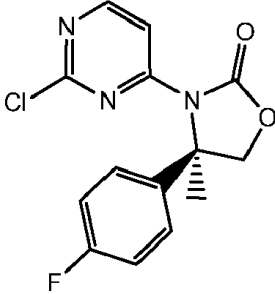
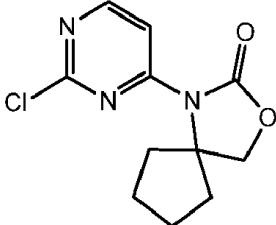
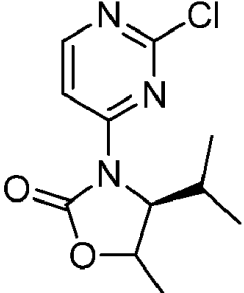
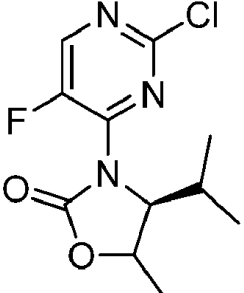
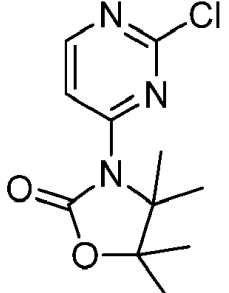
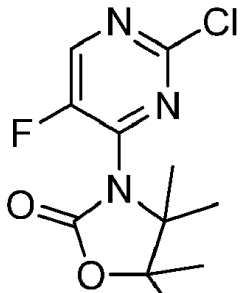
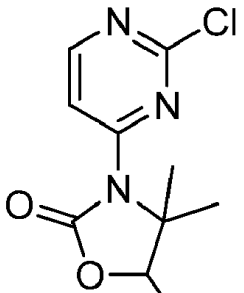
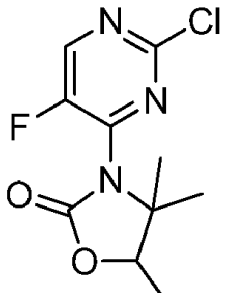
10

15

Una solución de 2,4-difluoropirimidina (3.5 mL, 41 mmol) y (S)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (5.3 g 41 mmol) en 30 mL de DMF se enfrió a 0°C en atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadió lentamente NaH (2.1 g de suspensión al 60%, 53 mmol). Se observó exotermia burbujeante. La temperatura interna se mantuvo por debajo de 5°C. Después de 5 minutos, se retiró el baño frío. La mezcla de reacción (una suspensión arenosa) se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con (3 x 75 mL) de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 50 mL cada agua y salmuera. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en gel de sílice a vacío. La cromatografía en columna (gradiente EtOAc/heptano 10 a 100%) dio 3.1 g (S)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (IV) en forma de un sólido blanco cristalino (33%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.50 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J = 5.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.79 (dt, J = 8.1, 3.5 Hz, 1 H), 4.48 - 4.34 (m, 2H), 2.64 (heptd, J = 7.0, 3.6 Hz, 1 H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS *m/z* 471.8 y 471.8 (M + H)<sup>+</sup>.

Los Intermedios en la Tabla 4b se prepararon mediante un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 1 y 31.

Tabla 4b.

Intermedio 32	Intermedio 33	Intermedio 34
		
Intermedio 35	Intermedio 36	Intermedio 37
		
Intermedio 38	Intermedio 39	Intermedio 40
		

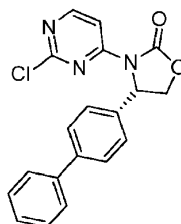
Intermedio 41	Intermedio 42	Intermedio 43
Intermedio 44		

Tabla 4c. Nombre químico, desplazamiento químico en RMN y señal de LCMS para cada intermedio enumerado en la Tabla 4b.

Intermedio: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
32: 3-(2-fluoropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.51 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 1 H), 4.61 - 4.57 (m, 2 H), 4.31-4.27 (m, 2 H)	MS m/z 184.0 (M + H)
33: (R)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-(4-fluorofenil)-4-metiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.45 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.40 - 7.35 (m, 2 H), 7.10 - 7.04 (m, 2 H), 4.40 - 4.37 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H)	MS m/z 308.0 (M + H) <sup>+</sup>
34: 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.48 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 2.66 - 2.59 (m, 2 H), 2.22 - 2.14 (m, 2 H), 1.75 - 1.62 (m, 4 H)	MS m/z 254.1 (M + H) <sup>+</sup>
35: (4S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropil-5-metiloxazolidin-2-ona		MS m/z (M + H) <sup>+</sup> 256.2, Rt 0.87 min
36: (4S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4-isopropil-5-metiloxazolidin-2-ona		MS m/z (M + H) <sup>+</sup> 274.1, Rt 0.82 min

Intermedio: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
37: 3-(2-cloropirimidin-4-il)-4,4,5,5-tetrametiloxazolidin-2-ona		MS m/z (M + H) <sup>+</sup> 256.1, Rt 0.85 min
38: 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4,4,5,5-tetrametiloxazolidin-2-ona		MS m/z (M + H) <sup>+</sup> 274.1, Rt 0.83 min
39: 3-(2-cloropirimidin-4-il)-4,4,5-trimetiloxazolidin-2-ona		MS m/z (M + H) <sup>+</sup> 242.1, Rt 0.81 min
40: 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4,4,5-trimetiloxazolidin-2-ona		MS m/z (M + H) <sup>+</sup> 260.1, Rt 0.77 min
41: 1-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.47 (d, J = 2 Hz, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 2.54 - 2.44 (m, 2 H), 2.11 - 1.99 (m, 2 H), 1.90 - 1.82 (m, 2 H), 1.72 - 1.61 (m, 42 H)	MS m/z (M + H) <sup>+</sup> 272.4
42: 3-(2-cloropirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona		MS m/z (M + H) <sup>+</sup> 228.0, Rt 0.73 min
43: 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona		MS m/z (M + H) <sup>+</sup> 246.0, Rt 0.70 min
44: 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona		MS m/z (M + H) <sup>+</sup> 218.0, Rt 0.47 min

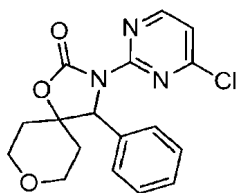
Intermedio 46: (S)-4-(bifenil-4-il)-3-(2-cloropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona



- 5 A una solución de 2,4-dicloropirimidina (46.5 mg, 0.312 mmol) y (S)-4-(bifenil-4-il)oxazolidin-2-ona (74.7 mg, 0.312 mmol) en DMF (700 µl) NaH (60% en peso, 10.49 mg, 0.437 mmol) en dos porciones dentro de ~5 min [Precaución: exotermia; liberación de gas] a temperatura ambiente (baño de agua). La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (25 mL), se agitó durante 5 minutos y luego se diluyó lentamente con salmuera diluida (10 mL, salmuera/agua 1:1). La mezcla se vertió en salmuera diluida (40 mL) y EtOAc (25 mL). La fase orgánica
- 10 separada se lavó con salmuera diluida (3x 40 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se separó por filtración y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, 40 g, EtOAc/heptano] para proporcionar (S)-4-(bifenil-4-il)-3-(2-cloropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 49.5 mg). LCMS m/z 352.2 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.06 min.

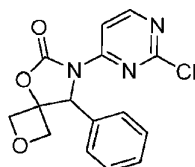
Intermedio 47: 3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-fenil-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona





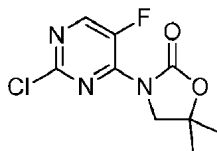
5 A una mezcla de 4-fenil-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (300 mg, 1.286 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (192 mg, 1.286 mmol) en DMF (7 mL) en argón se añadió NaH (60% en peso, 67.9 mg, 2.83 mmol) en dos porciones. La mezcla se agitó durante ~1 hora. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en solución acuosa de HCl 0.25 N enfriada con hielo. Se agregaron DCM y solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa separada se extrajo con DCM (3x) y acetato de etilo (1x). Las capas orgánicas (DCM y las capas que contienen acetato de etilo de forma independiente) se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se separaron por filtración. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida proporcionando 3-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-4-fenil-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (330 mg) en crudo como un líquido amarillento, que se usó directamente en la siguiente reacción sin más purificación. LCMS m/z 346.1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0.83 min.

Intermedio 48: 7-(2-cloropirimidin-4-il)-8-fenil-2,5-dioxa-7-azaspiro[3.4]octan-6-ona



15 Preparado utilizando métodos similares a los descritos anteriormente para 3-(2-(2-cloropirimidin-4-il)-4-fenil-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona, pero comenzando con oxetan-3-ona. LCMS m/z 318.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.78 min.

Intermedio 50: 3-(2-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona



#### Etapa 1

20 Una solución de 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (2 g, 11.98 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se enfrió a -40°C, evitando la congelación. A esta solución se añadió diisopropilamina (3.82 mL, 21.88 mmol) seguido de 1-amino-2-metilpropan-2-ol (1.5 g, 16.83 mmol). La mezcla de reacción se eliminó del baño de enfriamiento, se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante la noche (~18 horas). Los disolventes se eliminaron a vacío y el residuo se recogió en un mínimo de diclorometano (-1.5-2 mL) y se diluyó con heptano hasta que se enturbió ligeramente. Esta mezcla se cargó en un cartucho de gel de sílice BioRad de 40 gramos. La purificación por cromatografía rápida (Sistema Analogix, 20 min de gradiente, 0-25% de metanol/diclorometano, 40 mL/min.) Proporcionó 1-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol en forma de un sólido blanco. LCMS m/z 220.1, 221.8 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.49 min.

#### Etapa 2

30 A una suspensión de 1-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol (400 mg, 1.82) en DCM/acetato de etilo (5 mL) se añadió 2,6-lutidina (1 mL, 8.59 mmol). La reacción se enfrió a -78°C y se añadió trifosgeno (292 mg, 0.983 mmol) en una sola porción. La reacción se eliminó del baño de enfriamiento y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción tuvo una coloración rosada en este momento. El LCMS indicó el consumo de material de partida y la conversión del aducto de cloroformiato de acilo intermedio de 1-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-ilamino)-2-metilpropan-2-ol. La reacción se selló y se agitó durante la noche. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche para proporcionar solo el cierre parcial del formiato de acilo intermedio al carbamato cíclico. La reacción (sellada) se calentó luego a 60°C durante ~4 horas hasta que se consumió el cloroformiato de acilo intermedio. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (~50 ml) y se lavó con agua (1x50 mL) y se saturó. NaHCO<sub>3</sub> (1x50 mL). Las capas acuosas se volvieron a extraer con DCM (~50 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido se disolvió en DCM (~15 mL) y se añadió celite (~4 gramo).

35 La mezcla se concentró y se secó al vacío para proporcionar una precarga sólida para la posterior purificación. La purificación por cromatografía instantánea (Sistema Analogix, columna de gel de sílice de 80 gramos, gradiente de 25 min, metanol al 0-25%/diclorometano, 40 mL/min) proporcionó 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5,5-dimetiloxazolidin-2-

ona en forma de un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1.58 (s, 8 H) 4.02 (s, 2 H) 8.59 (d,  $J=3.13$  Hz, 1 H): LCMS  $m/z$  (M + H) $^+$  246.1, 247.8.0, Rt 0.61 min

Los Intermedios en la Tabla 4d se prepararon por métodos similares a los descritos para la preparación del Intermedio 50.

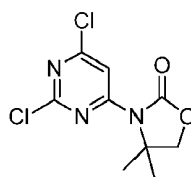
## 5 Tabla 4d.

Intermedio 51	Intermedio 52

Tabla 4e. Nombre químico, desplazamiento químico en RMN y señal de LCMS para cada intermedio enumerado en la Tabla 4d.

Intermedio: Nombre	$^1\text{H}$ RMN (400 MHz, METHANOL- $d_4$ ) $\delta$ ppm	LCMS
51: 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5-metiloxazolidin-2-ona	1.52 (d, $J=6.26$ Hz, 3 H) 3.89 (dd, $J=9.78, 7.43$ Hz, 1 H) 4.26 (dd, $J=9.78, 7.43$ Hz, 1 H) 4.90 - 4.98 (m, 1 H) 8.58 (d, $J=2.74$ Hz, 1 H)	MS $m/z$ (M + H) $^+$ 232.0, 233.9, Rt 0.52 min
52: 6-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4-oxa-6-azaspiro[2.4]heptan-5-ona	0.90 - 1.08 (m, 2 H) 1.18 - 1.37 (m, 2 H) 4.31 (s, 2 H) 8.61 (d, $J=3.13$ Hz, 1 H)	MS $m/z$ (M + H) $^+$ 244.0, 245.8, Rt 0.61 min

## 10 Intermedio 53: 3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona



Se trató una solución de 4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (0.103 g, 0.895 mmol) y 2,4,6-tricloropirimidina (0.181 g, 0.984 mmol, 1.10 equiv.) En DMF (3 mL) con NaH (60%, 0.0429 g, 1.07 mmol, 1.2 equiv.), luego la mezcla resultante (amarilla) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 40%) proporcionó 3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (0.146 g, sólido blanco) con un rendimiento del 62.3%.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (s, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 1.74 (s, 9H); LCMS  $m/z$  261.9 (M + H) $^+$ , Rt 0.91 min.

Los Intermedios en la Tabla 4f se prepararon mediante un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 53.

Tabla 4f.

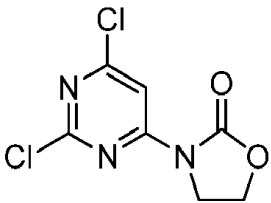
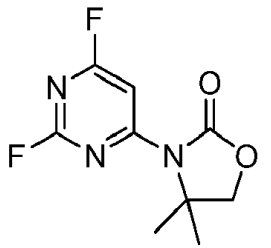
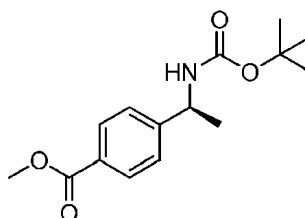
Intermedio 54	Intermedio 55
	

Tabla 4g. Nombre químico, desplazamiento químico en RMN y señal de LCMS para cada intermedio enumerado en la Tabla 4f.

Intermedio: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
54: 3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.20 (s, 1 H), 4.59 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 4.29 (t, J = 8.0 Hz, 2 H)	MS <i>m/z</i> 234.0 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.67 min
55: 3-(2,6-difluoropirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 1.74 (s, 6 H)	MS <i>m/z</i> 230.1 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.79 min

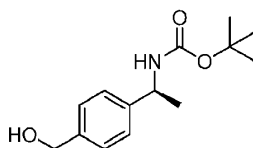
5

Intermedio 56: 4-(1-(tert-butoxicarbonilamino)etil)benzoato de (S)-metilo



10 A una solución de 4-(1-aminoetil)benzoato de (S)-metilo (4.9 g, 22.7 mmol) en DCM (114 mL) se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (5.95 g, 27.3 mmol) y trietilamina (6.97 mL, 50 mmol). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano 0 a 80%) proporcionó 4-(1-(tert-butoxicarbonilamino)etil)benzoato de (S)-metilo en forma de un sólido blanco (6.35 g, rendimiento del 100%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 4.83 (s, 1 H), 3.91 (s, 3H), 1.43 - 1.23 (m, 12H); MS *m/z* 15 224.0 (M - 56 + H).

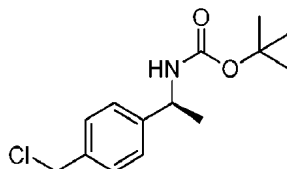
Intermedio 57: 1-(4-(hidroximetil)fenil)etilcarbamato de (S)-butilo



20 A una solución enfriada (0°C) de 4-(1-(tert-butoxicarbonilamino)etil)benzoato de (S)-metilo (6.35 g, 22.7 mmol) en THF (114 mL) se añadió una solución de LAH en THF (2.0 M, 13.64 mL, 27.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución de NaOH 1N hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOAc. Después de la separación, la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 150 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

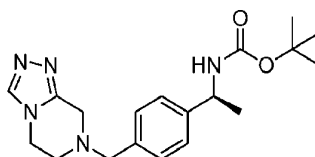
se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano 0 a 100%) proporcionó 1-(4-(hidroximetil)fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo en forma de un sólido blanco (5.01 g, rendimiento 84%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 - 7.23 (m, 4H), 4.80 - 4.71 (m, 1 H), 4.67 (s, 2H), 2.04 (bs, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 12H); MS m/z 196.0 (M - 56 + H).

5 Intermedio 58: 1-(4-(clorometil)fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo



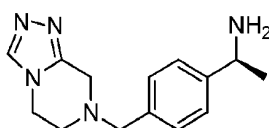
10 A una solución de 1-(4-(hidroximetil)fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (503 mg, 2 mmol) en DCM (10 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (275 mg, 2.4 mmol) y trietilamina (0.56 mL, 4 mmol). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se lavó con agua y salmuera. Después de la separación, la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano 0 a 80%) proporcionó 1-(4-(clorometil)fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo en forma de un sólido blanco (254 g, rendimiento 47.1%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 - 7.24 (m, 4H), 4.79 (s, 1 H), 4.58 (s, 2H), 1.50 - 1.30 (br m, 12H); MS m/z 214.0 (M - 56 + H).

15 Intermedio 59: 1-(4-((5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo



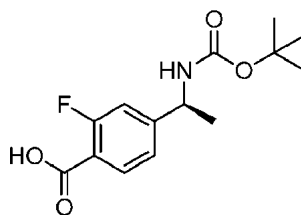
20 Una solución de 1-(4-(clorometil)fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (127 mg, 0.47 mmol), 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazina (91 mg, 0.56 mmol) y DIPEA (183 mg, 1.41 mmol) en DMSO (2.3 mL) se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). Después de la separación, la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 15 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en crudo se usó para el siguiente paso sin más purificación. MS m/z 358.3 (M + H).

Intermedio 60: (S)-1-(4-((5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)etanamina



25 A una solución de 1-(4-((5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (168 mg, 0.47 mmol) en DCM (2 mL) se añadió TFA (2 mL, 26 mmol) lentamente a -78°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró y se diluyó con DCM (10 mL). La solución se agitó con 3 eq. de MP-carbonato de resina (3.28 mmol/g, Biotage) durante 1 hora a temperatura ambiente. La resina se eliminó por filtración y se lavó (2 x 5 mL) con DCM. El filtrado se concentró y el residuo crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS m/z 258.2 (M + H).

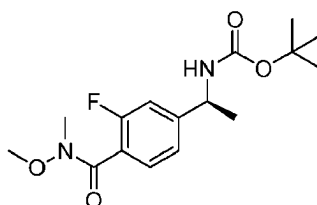
Intermedio 61: ácido (S)-4-(1-(tert-butoxicarbonilamino)etil)-2-fluorobenzoico



35 A una solución de ácido (S)-4-(1-aminoetil)-2-fluorobenzoico (5 g, 22.76 mmol) en agua (66 mL) y THF (66 mL) se

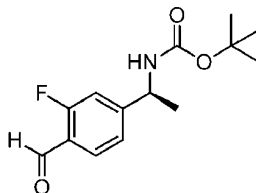
añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (6.95 g, 31.9 mmol) y carbonato de sodio (5.74 g, 68.3 mmol). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, luego se eliminó el THF a presión reducida. La solución acuosa se acidificó con HCl 1 N a pH 3-4 y se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar un sólido blanco (1.94 g, rendimiento del 30.1%). El producto en crudo se usó para el siguiente paso sin más purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.89 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.47 - 1.35 (m, 12H); MS m/z 282.0 (M - H).

Intermedio 62: 1-(3-fluoro-4-(metoxi(metil)carbamoil)fenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo



Una solución de ácido (S)-4-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-2-fluorobenzoico (1.416 g, 5 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (732 mg, 7.5 mmol), HATU (2.85 g, 7.5 mmol) y DIPEA (3.49 mL, 20 mmol) en DMF (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Después de la separación, la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 75 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano 12 a 100%) proporcionó 1-(3-fluoro-4-(metoxi(metil)carbamoil)fenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo en forma de un sólido blanco (1.5 g, 92% rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 10.7, 1.6 Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.50 - 1.29 (m, 12H); MS m/z 327.1 (M + H).

Intermedio 63: 1-(3-fluoro-4-formilfenil)etilcarbamato de metilo de (S)-*tert*-butilo

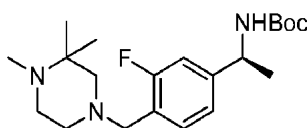


Procedimiento 1: A una solución enfriada (0°C) de 1-(3-fluoro-4-(metoxi(metil)carbamoil)fenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (1.175 g, 3.6 mmol) en THF (36 mL) se añadió una solución de LAH en THF (1.0 M, 18 mL, 18 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano 12 a 100%) proporcionó 1-(3-fluoro-4-formilfenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo en forma de un sólido blanco (760 mg, rendimiento 79%).

Procedimiento 2: Una solución de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (318 mg, 1 mmol) en THF seco (5 ml) se enfrió a -78°C. BuLi (2.5 M, 840 µl, 2.1 mmol) se añadió gota a gota y la solución resultante se agitó a -78°C durante 1 h. Luego se añadió DMF (232 µl, 3.00 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante otros 30 minutos a -78°C luego se inactivó con sat. NH<sub>4</sub>Cl. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos y después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica separado se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano 0 a 80%) proporcionó 1-(3-fluoro-4-formilfenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo en forma de un sólido blanco (70 mg, rendimiento del 26.2%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.31 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 11.5, 1.4 Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 1.45 (br s, 12H); MS m/z 212.1 (M - 56 + H).

Intermedio 64: 1-(3-fluoro-4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butil



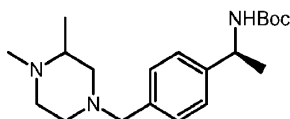
(Procedimiento general A para aminación reductora)

Una solución de 1-(3-fluoro-4-formilfenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (267 mg, 1 mmol) y diclorhidrato de 1,2,2-

trimetilpiperazina (402 mg, 2 mmol) en THF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (848 mg, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de 0 a 10%) proporcionó 1-(3-fluoro-4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo en forma de un sólido blanco (186 mg, rendimiento del 49%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J = 7.9, 1.9 Hz, 1 H), 6.95 (dd, J = 11.1, 1.8 Hz, 1H), 4.77 (s, 1 H), 3.49 (s, 2H), 2.56 (br s, 4H), 2.24 (br s, 5H), 1.42 (br s, 12H), 1.04 (s, 6H); MS m/z 380.4 (M + H).

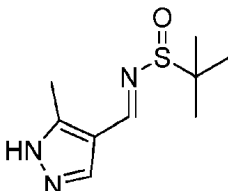
Intermedio 65: (1S)-1-(4-((3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilcarbamato de tert-butilo



Una solución de 1-(4-formilfenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (84.1 mg, 0.337 mmol) [obtenida de (S)-1-(4-bromofenil) etanamina siguiendo el procedimiento de Hashihayata, Takashi PCT, Solicitud Internacional 2008081910, 10 Jul 2008] y 1,2-dimetilpiperazina (86.3 mg, 0.756 mmol, 2.24 equiv.) en THF (1.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 65 minutos y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (277.2 mg, 1.308 mmol, 3.88 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) y se extrajo con EtOAc (5 x 15 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0 a 20%) proporcionó (1S)-1-(4-((3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenilo)carbamato de tert-butilo (90.7 mg) en 34.5 % rendimiento.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.29 (s, 4 H), 4.68 (br s, 1 H), 3.54 - 3.47 (m, 2 H), 3.37 (s, 1 H), 2.84 - 2.74 (m, 3 H), 2.38 (td, J = 12, 2.5 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 2.28 - 2.22 (m, 2 H), 1.94 - 1.89 (m, 1 H), 1.40 (br s, 9 H), 1.38 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3 H); MS m/z 348.2 (M + H)

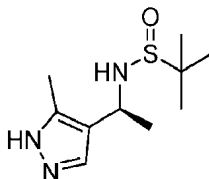
Intermedio 66: (R,E)-2-metil-N-((3-metil-1H-pirazol-4-il)metileno)propano-2-sulfonamida



Se disolvió 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (2.03 g, 18.44 mmol) en THF (30 mL) y se añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2.35, 19.39 mmol) seguido de Ti(OEt)<sub>4</sub> (8.41 mmol, 36.90 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 18 h. La LCMS muestra principalmente el producto. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 mL), se lavó con NaCl acuoso al 4% (2 x 150, 2 x 50 mL). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó mediante cromatografía en columna (REDI 80 g, EtOAc/heptano 20-100% durante 33 min al 100% durante 7 min.) Para dar el compuesto del título (2.25 g, 10.55 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.55 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.25 (s, 9H). MS 214.2 m/z (M+H)

Intermedio 67: (R)-2-metil-N-((S)-1-(3-metil-1H-pirazol-4-il)etil)propano-2-sulfonamida

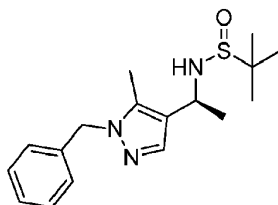


Se disolvió (R,E)-2-metil-N-((3-metil-1H-pirazol-4-il)metileno)propano-2-sulfonamida (2.25 g, 10.55 mmol) en THF y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3 M, 12.5 mL, 37.5 mmol) y la solución resultante se agitó durante 1 h. Se eliminó el baño de hielo y la reacción se agitó durante otras 15 horas. Se añadió otro 2.5 eq. de bromuro de metilmagnesio MeMgBr (a 0°C). No hay mucho cambio por LCMS. La mezcla de reacción se inactivó con

NH<sub>4</sub>Cl sat y la capa acuosa se lavó con THF (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (1.79 g, 7.80 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (s, 1H), 4.49 (qd, J = 6.7, 4.7 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.57 (dd, J = 6.5, 1.3 Hz, 3H), 1.23 (s, 9H). MS 230.2 m/z (M+H)

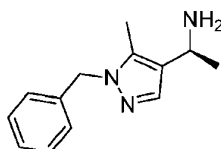
5 Intermedio 68: (R)-N-((S)-1-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida



10 Se añadió (R)-2-metil-N-((S)-1-(3-metil-1H-pirazol-4-il)etil)propano-2-sulfinaida (290 mg, 1.26 mmol) en DMF (5 mL) y se añadió gota a gota a una solución de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (458 mg, 1.41 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió bromuro de bencilo (216 mg, 1.26 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La LCMS muestra principalmente productos con algo de pirazol de partida. Se agregaron otros 0.1 mL de BnBr y 135 mg de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se agitó otras 24 h a 50°C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 mL), se lavó con NaCl acuoso al 4% (2 x 150, 2 x 50 mL). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con EtOAc (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Cromatografía en gel de sílice, EtOAc/heptano 20-80% para dar el compuesto del título (mezcla de regioisómeros, 150 mg, 0.470 mmol).

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 0.6H), 7.46 (s, 0.4H), 7.36 - 6.99 (m, 5H), 5.31 (s, 0.8H), 5.21 (s, 1.2H), 4.44 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.21 (2s, 3H), 1.54 (2dt, 3H), 1.17 (s, 9H). MS 320.2 m/z (M+H)

Intermedio 69: Hidrocloruro de (S)-1-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)etanamina



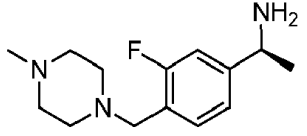
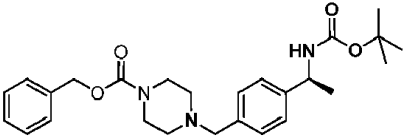
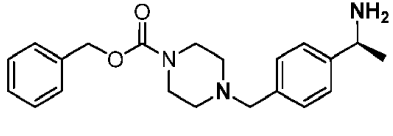
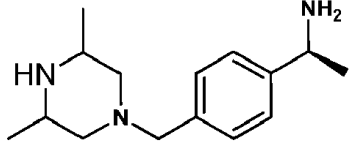
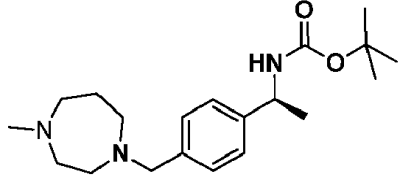
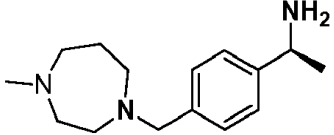
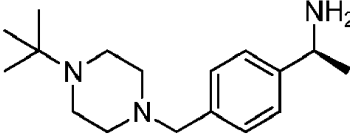
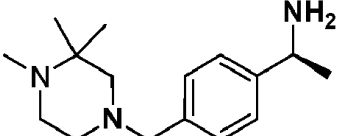
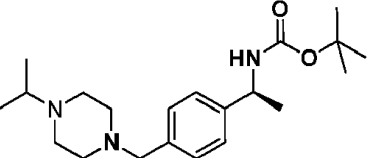
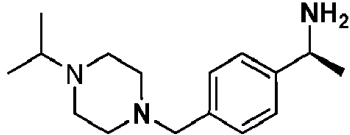
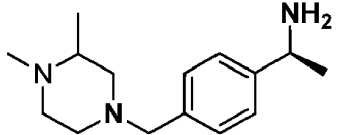
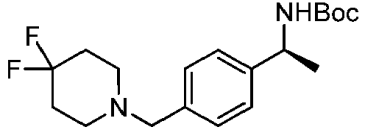
20 Se disolvió (R)-N-((S)-1-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida en dioxano (5 mL) y se añadió HCl 4N en dioxano (1.2 mL, 10 eq.). Se agitó 1 h a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron y se covaporizaron dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se observó algo de t-butilo por RMN. Se vuelve a someter a las condiciones de reacción y al tratamiento para proporcionar el compuesto del título.

25 <sup>1</sup>H RMN de mezcla de regioisómeros (400 MHz, MeOD) δ 8.00 (s, 0.7H), 7.80 (s, 0.3H), 7.52 - 6.96 (m, 5H), 5.40 (s, 0.6H), 5.36 (s, 1.4H), 4.47 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.34 (s, 2.1 H), 2.32 (s, 0.9H), 1.62 (2d, J = 6.9 Hz, 3H). MS 216.3 m/z (M+H)

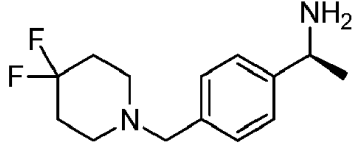
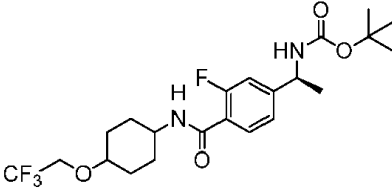
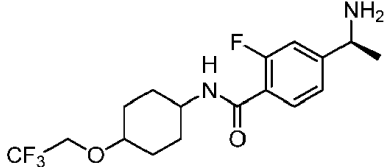
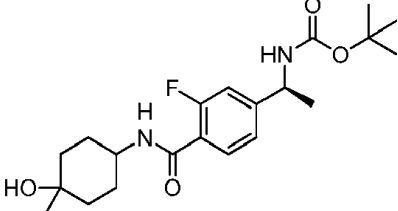
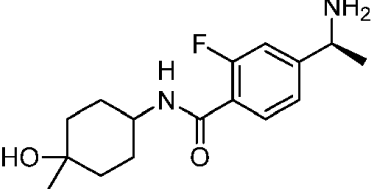
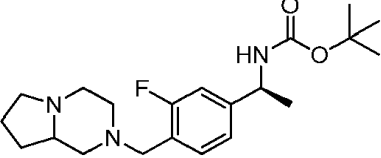
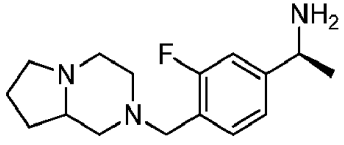
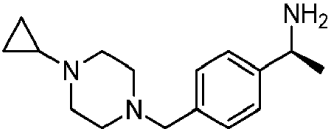
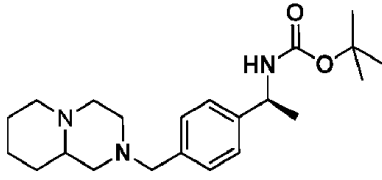
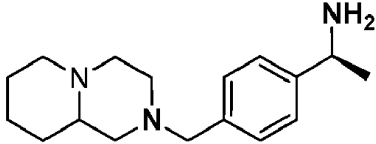
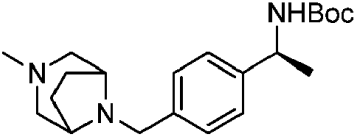
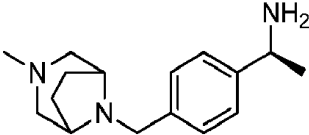
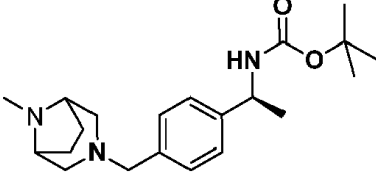
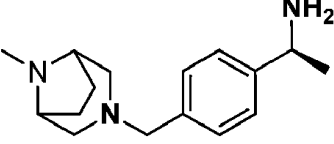
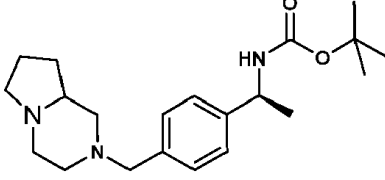
30 Los Intermedios en la Tabla 4h se prepararon por métodos sustancialmente similares a los descritos para la preparación de Intermedios 56 a 69.

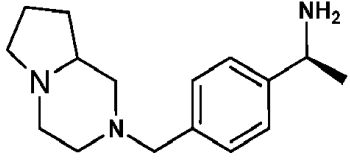
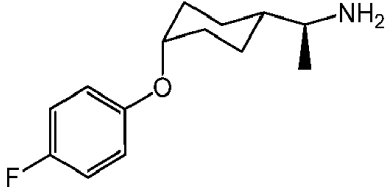
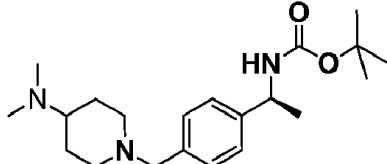
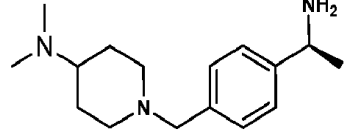
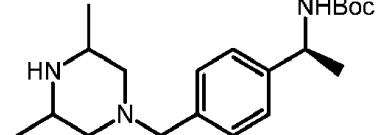
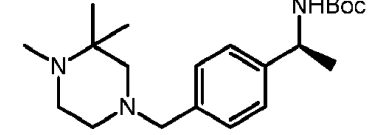
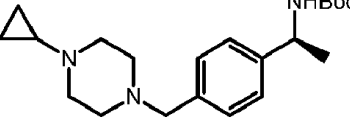
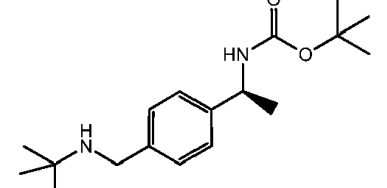
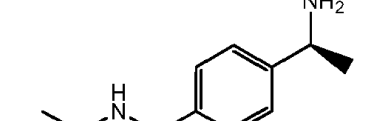
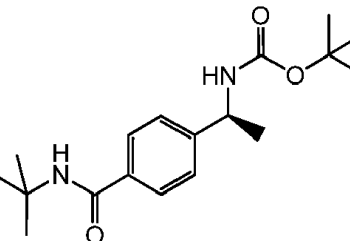
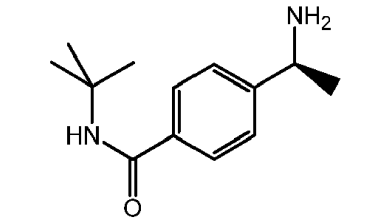
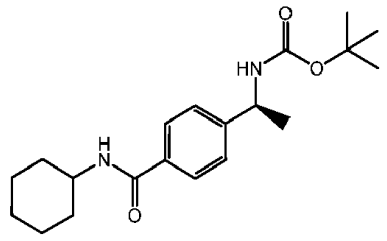
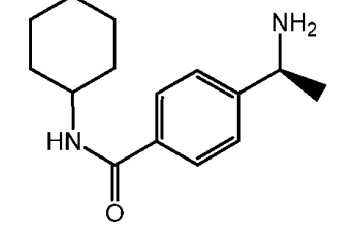
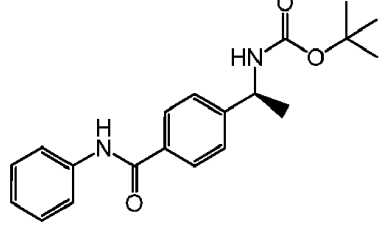
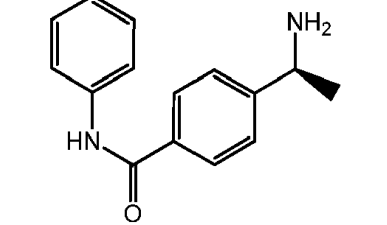
Tabla 4h.

Intermedio 70	Intermedio 71	Intermedio 72

Intermedio 73	Intermedio 74	Intermedio 75
		
Intermedio 76	Intermedio 77	Intermedio 78
		
Intermedio 79	Intermedio 80	Intermedio 81
		
Intermedio 82	Intermedio 83	Intermedio 84
		



Intermedio 85	Intermedio 86	Intermedio 87
		
Intermedio 88	Intermedio 89	Intermedio 90
		
Intermedio 91	Intermedio 92	Intermedio 93
		
Intermedio 94	Intermedio 95	Intermedio 96
		
Intermedio 97	Intermedio 98	Intermedio 99
		

Intermedio 100	Intermedio 101	Intermedio 102
		
Intermedio 103	Intermedio 104	Intermedio 105
		
Intermedio 106	Intermedio 107	Intermedio 108
		
Intermedio 109	Intermedio 110	Intermedio 111
		
Intermedio 112	Intermedio 113	Intermedio 114
		

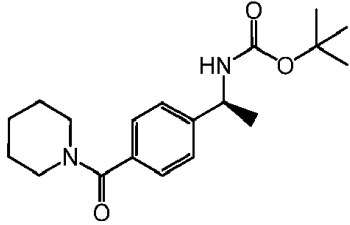
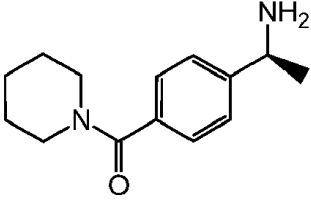
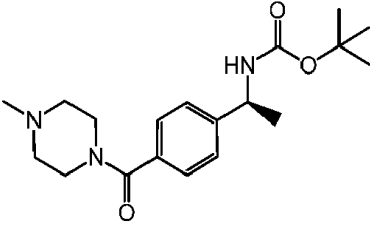
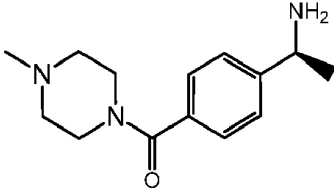
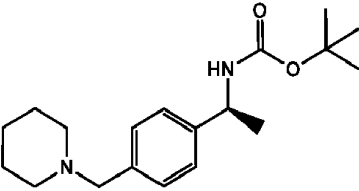
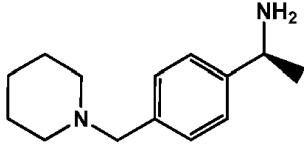
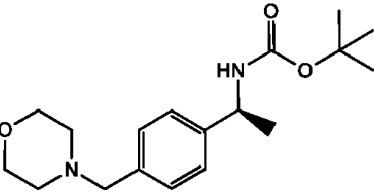
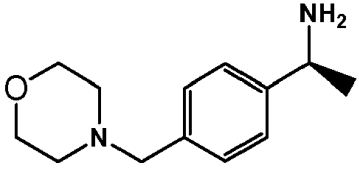
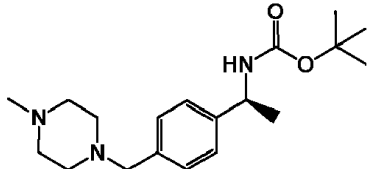
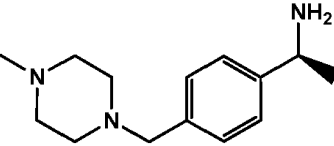
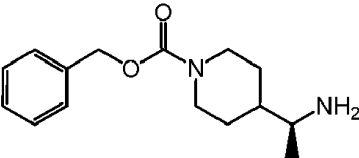
Intermedio 115	Intermedio 116	Intermedio 117
		
Intermedio 118	Intermedio 119	Intermedio 120
		
Intermedio 121	Intermedio 122	Intermedio 123
		
Intermedio 124	Intermedio 125	
		

Tabla 4i. Nombre químico, desplazamiento químico en RMN y señal de LCMS para cada intermedio enumerado en la Tabla 4h.

Intermedio: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
70: (S)-1-(3-fluoro-4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 280.2 (M + H).
71: 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.51 - 7.45 (m, 1 H), 7.07 (dd, J = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1 H), 4.67 (br s, 1H),, 1.41 (br s, 12H)	MS m/z 317.9 (M + H).

Intermedio: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
72: de (S)-butilo 1-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilcarbamato	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 10.8, 1.9 Hz, 1 H), 4.86 (br s, 1 H), 4.74 (br s, 1 H), 3.54 (s, 2H), 2.67 - 2.29 (m, 8H), 2.25 (s, 3H), 1.51 - 1.26 (m, 12H)	MS m/z 353.2 (M + H)
73: (S)-1-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 252.1 (M + H)
74: 4-(4-(1-(tert-butoxicarbonilamino)etil)bencil)piperazin-1-carboxilato de (S)-bencilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.43 - 7.19 (m, 9H), 5.12 (s, 2H), 4.78 (br s, 2H), 3.95 - 3.20 (m, 6H), 2.43 (br s, 4H), 1.43 (br s, 12H)	MS m/z 454.3 (M + H)
75: 4-(4-(1-aminoetil)bencil)piperazin-1-carboxilato de (S)-bencilo		MS m/z 354.3 (M + H)
76: (1S)-1-(4-((3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 248.2 (M + H)
77: 1-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)fenil)etilcarbamato de (S)-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.31 - 7.20 (m, 4H), 4.78 (s, 1 H), 3.61 (s, 2H), 2.81-2.69 (m, 8H), 2.44 (s, 3H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.43 (br s, 12H)	MS m/z 349.4 (M + H)
78: (S)-1-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 248.1 (M + H)
79: (S)-1-(4-((4-tert-butilpiperazin-1-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 276.2 (M + H)
80: (S)-1-(4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 262.2 (M + H)
81: 1-(4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilcarbamato de (S)-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.28-7.22 (m, 4H), 4.78 (s, 1 H), 3.49 (s, 2H), 2.88 - 2.22 (m, 9H), 1.42 (br s, 12H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 6H)	MS m/z 363.4 (M + H)
82: (S)-1-(4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 262.2 (M + H)
83: (1S)-1-(4-((3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 248.2 (M + H)
84: 1-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)etilcarbamato de (S)-butilo		MS m/z 356.2 (M + H)

Intermedio: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
85: (S)-1-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 255.2 (M + H)
86: 1-(3-fluoro-4-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexilcarbamoil) fenil)etilcarbamato de (S)-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.01 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 7.9, 1H), 7.04 (d, J = 13.2, 1 H), 6.67 -6.63(m, 1 H), 4.96 (br s, 1 H), 4.76 (br s, 1 H), 4.06 (br s, 1 H), 3.85-3.77 (m, 2H), 3.64 (br s, 1 H), 1.92 - 1.74 (m, 4H), 1.73 - 1.59 (m, 4H), 1.40 (br s, 12H)	MS m/z 463.3 (M + H)
87: (S)-4-(1-aminoetil)-2-fluoro-N-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil)benzamida		MS m/z 363.2 (M + H)
88: 1-(3-fluoro-4-(4-hidroxi-4-metilciclohexilcarbamoil) fenil)etilcarbamato de (S)-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.04 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 8.3, 1 H), 7.05 (dd, J = 13.2, 1.7 Hz, 1 H), 6.65 (br dd, J = 12.1, 6.6 Hz, 2H), 4.84 (br s, 1 H), 4.77 (br s, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.61-1.59 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 2H), 1.42 (br s, 12H), 1.30 (s, 3H)	MS m/z 395.1 (M + H)
89: (S)-4-(1-aminoetil)-2-fluoro-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)benzamida		MS m/z 295.2 (M + H)
90: (1S)-1-(3-fluoro-4-((hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1 H)-il)metil)fenil)etilcarbamato de tert-butilo		MS m/z 376.1 (M - H)
91: (1S)-1-(3-fluoro-4-((hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 278.1 (M + H)
92: (S)-1-(4-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 260.2 (M + H)
93: (1S)-1-(4-((dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)metil)fenil)etilcarbamato de tert-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.30 - 7.20 (m, 4H), 4.78 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.89 - 2.61 (m, 4H), 2.39 - 2.21 (m, 2H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.86 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 1.79 - 1.68 (m, 1 H), 1.62 (br s, 2H), 1.43 (br s, 13H), 1.32-1.19 (m, 2H)	MS m/z 372.4 (M - H)
94: (1S)-1-(4-((dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 274.2 (M + H)
95: (1S)-1-(4-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)fenil)etilcarbamato de tert-butilo		MS m/z 361.3 (M + H)
96: (1S)-1-(4-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 260.2 (M + H)

ES 2 645 968 T3

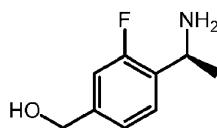
Intermedio: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
97: (1S)-1-(4-((8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)fenil)etilcarbamato de tert-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.28 - 7.19 (m, 4H), 4.77 (br s, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.03 (br s, 2H), 2.55 (dd, J = 10.8, 2.9 Hz, 2H), 2.29 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.93 - 1.78 (m, 4H), 1.64 (br s, 1 H), 1.43 (br s, 12H)	MS m/z 360.6 (M + H)
98: (1S)-1-(4-((8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 260.2 (M + H).
99: (1S)-1-(4-((hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)fenil)etilcarbamato de tert-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.30 - 7.21 (m, 4H), 4.78 (br s, 1 H), 3.61 - 3.44 (m, 2H), 3.05 (td, J = 8.6, 1.9 Hz, 1 H), 3.00 - 2.93 (m, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 1 H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 1.87 - 1.65 (m, 4H), 1.43 (br s, 12H)	MS m/z 361.3 (M + H)
100: (1S)-1-(4-((hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 260.2 (M + H)
101: (S)-1-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-ciclohexil]-etilamina		LC-MS m/z 237.4 (M + H)+; RT.: 1.08 min.
102: 1-(4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etilcarbamato de (S)-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.28 - 7.20 (m, 4H), 4.79 (br s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.91 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.17-2.09 (m, 1 H), 1.94 (td, J = 11.8, 2.4 Hz, 2H), 1.85 (br s, 1 H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.53 (td, J = 12.1, 3.7 Hz, 2H), 1.44-1.42 (m, 12H)	MS m/z 361.8 (M + H)
103: (S)-1-(4-(1-aminoetil)bencil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina		MS m/z 262.1 (M + H)
104: (1S)-1-(4-((3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilcarbamato de tert-butilo	(CD <sub>3</sub> OD) 7.29 (s, 4 H), 4.68 (br s, 1 H), 3.52 (s, 2 H), 2.96 - 2.88 (m, 2 H), 2.82 - 2.79 (m, 2 H), 1.69 (t, J = 11 Hz, 2 H), 1.44 (br s, 9 H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 6 H);	MS m/z 348.3 (M + H)
105: 1-(4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilcarbamato de (S)-butilo	(CD <sub>3</sub> OD) δ 7.35 - 7.25 (m, 4 H), 4.67 (br s, 1 H), 4.59 (s, 1 H), 3.45 (s, 2 H), 3.31 (s, 1 H), 2.62 (br s, 2 H), 2.51 (br s, 1 H), 2.24 (s, 3 H), 2.18 (br s, 1 H), 1.43 (br s, 9 H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.07 (s, 6 H);	MS m/z 362.3 (M + H)
106: (1-(4-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilcarbamato de (S)-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.21 - 7.16 (m, 4 H), 5.23 (s, 1 H), 4.72 (br s, 1 H), 3.42 (s, 2 H), 2.58 (br s, 4 H), 2.38 (br s, 4 H), 1.57 - 1.51 (m, 1 H), 1.41 - 1.30 (br m, 12 H), 0.39 - 0.33 (m, 4 H);	MS m/z 359.8 (M + H)
107: 1-(4-((tert-butilamino)metil)fenil)etilcarbamato de (S)-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 4.77 (s, 1 H), 3.72 (s, 1 H), 1.43 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 1.18 (s, 4H)	MS m/z 308.2 (M + H)+

ES 2 645 968 T3

Intermedio: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
108: (S)-N-(4-(1-aminoetil)bencil)-2-metilpropan-2-amina		MS m/z 207.2 (M + H) +
109: de (S)-butilo 1-(4-(tert-butilcarbamoil)fenil)etilcarbamato	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.71 - 7.62 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.90 (s, 1 H), 4.80 (br s, 2H), 1.46-1.41 (m, 21H)	MS m/z 321.2 (M + H)+
110: (S)-4-(1-aminoetil)-N-tert-butilbenzamida clorhidrato		MS m/z 221.3 (M + H) +
111: de (S)-butilo 1-(4-(ciclohexilcarbamoil)fenil)etilcarbamato	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.71 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.91 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.94 - 4.59 (m, 2H), 3.97 (ddt, J = 10.8, 6.5, 2.9 Hz, 1H), 2.02 (dt, J = 12.6, 3.7 Hz, 2H), 1.75 (dp, J = 11.8, 3.9 Hz, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 3H), 1.49 - 1.30 (m, 12H), 1.23 (m, 3H)	MS m/z 347.2 (M + H)+
112: (S)-4-(1-aminoetil)-N-ciclohexilbenzamida clorhidrato		MS m/z 247.3 (M + H) +
113: 1-(4-(fenilcarbamoil)fenil)etilcarbamato de (S)-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.81 - 7.62 (m, 3H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 7.18 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1 H), 4.87 (br s, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.46 (m, 9H)	MS m/z 340.6 (M + H) +
114: (S)-4-(1-aminoetil)-N-fenilbenzamida clorhidrato		MS m/z 241.2 (M + H) +
115: 1-(4-(piperidin-1-carbonil)fenil)etilcarbamato de (S)-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.33 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 4.80 (br s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 3.47 - 3.22 (m, 2H), 1.70-1.63 (m, 4H), 1.53 - 1.26 (m, 14H)	MS m/z 333.2 (M + H) +
116: (S)-(4-(1-aminoetil)fenil) (piperidin-1-il)metanona clorhidrato		MS m/z 233.2 (M + H) +
117: de (S)-butilo 1-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)etilcarbamato	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.35 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 4.81 (br s, 1 H), 3.79 (brs, 2H), 3.45 (br s, 2H), 2.50 - 2.32 (m, 7H), 1.61 (s, 1 H), 1.51 - 1.29 (m, 12H)	MS m/z 348.2 (M + H) +
118: (S)-(4-(1-aminoetil)fenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona clorhidrato		MS m/z 248.2 (M + H) +
119: 1-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)etilcarbamato de (S)-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.27 (q, J = 7.9 Hz, 4H), 4.80 (br s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.60 - 2.28 (m, 4H), 1.60 (p, J = 5.5 Hz, 4H), 1.52 - 1.31 (m, 15H)	MS m/z 319.0 (M + H) +
120: (S)-1-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)etanamina		MS m/z 219.1 (M + H) +

Intermedio: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
121: 1-(4-(morfolinometil)fenil)etilcarbamato de (S)-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.48 - 7.10 (m, 4H), 4.82 (d, J = 25.7 Hz, 2H), 3.80 - 3.62 (m, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.61 - 2.24 (m, 3H), 1.44 (m, 13H)	MS m/z 321.2 (M + H) +
122: (S)-1-(4-(morfolinometil) fenil)etanamina		MS m/z 220.9 M + H) +
123: 1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilcarbamato de (S)-butilo	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.39 - 7.15 (m, 7H), 4.79 (br s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.41 (m, 9H), 1.46 (m, 11H)	MS m/z 321.2 (M + H) +
124: (S)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etanamina		MS m/z 234.2 (M + H) +
125: benciléster del ácido 4-((S)-1-Amino-etil)-piperidin-1-carboxílico		LC-MS (M+H) = 263.1 RT.: 0.91 min.

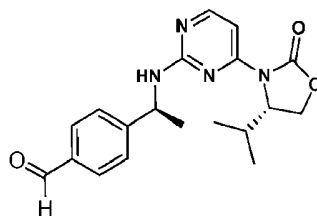
Intermedio 126: (S)-(4-(1-aminoetil)-3-fluorofenil)metanol



- 5 A una suspensión enfriada (0°C) de clorhidrato de 4-(1-aminoetil)-3-fluorobenzoato de (S)-metilo (0.109 g, 0.468 mmol) en THF (15 mL) se añadió una solución de LAH en THF (2.0 M, 1.05 mL, 2.10 mmol, 4.49 equivalentes) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 2 h 20 min y a temperatura ambiente durante 2 1/2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una mezcla de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> decahidratado y Celite (1:1 en peso) hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se usó para la
- 10 siguiente reacción sin purificación.

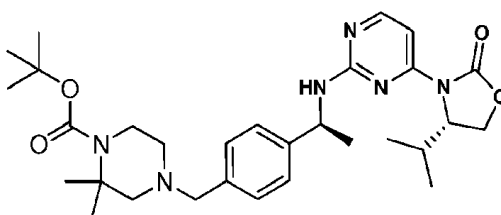
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 12 Hz, 1 H), 4.60 (s, 2 H), 4.32 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 1.42 - 1.40 (m, 3 H).

Intermedio 127: 4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzaldehído



- 15 Una solución de (S)-3-(2-((S)-1-(4-(hidroximetil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (285 mg, 0.8 mmol) y dióxido de manganeso (2.78 g, 32 mmol, 40 equivalentes) en DCM (16 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró y se usó para el siguiente paso sin más purificación.
- 20 Intermedio 128: 4-(4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)bencil)-2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de tert-butilo

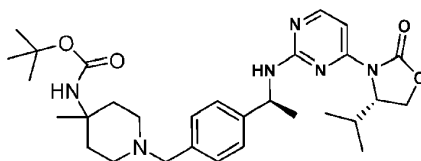




Una solución de 4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzaldehído (71 mg, 0,2 mmol) y 2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de tert-butilo (47.1 mg, 0.22 mmol) en MeOH (4 mL) se añadió ácido acético (14.4 mg, 0.24 mmol) y complejo 5-etil-2-metilpiridina borano (27 mg, 0.2 mmol, Sigma Aldrich). La solución se agitó a 50°C durante 4 horas y luego se agregaron 5 gotas de agua. La solución se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h, luego se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con agua (10 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/EtOAc 0 a 10%) para dar 4-(4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzil)-2,2-dimetilpiperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de un sólido de color blanco (80 mg, rendimiento del 72.4%).

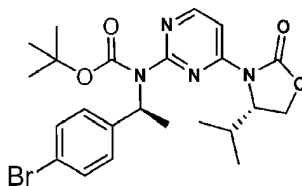
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 (br s, 1 H), 7.44 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.24-7.29 (m, 4H), 5.46 (br s, 1 H), 5.03 (br s, 1 H), 4.59-4.63 (m, 1 H), 4.29 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.22 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1 H), 3.44 (br s, 4H), 2.40 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.36 (s, 6H), 0.80 - 0.57 (m, 6H); MS m/z 252.1 (M + H).

15 Intermedio 129: 1-(4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzil)-4-metilpiperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo



Preparado por un método similar al descrito para la preparación de Intermedio 128. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.17 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.26 (br s, 4H), 5.40 (br s, 1 H), 5.02 (br s, 1 H), 4.60 (dt, J = 8.2, 3.1 Hz, 1 H), 4.34 - 4.19 (m, 3H), 3.47 (br s, 2H), 2.54 (br s, 2H), 2.26 (br s, 2H), 1.95 (br s, 3H), 1.60 (br s, 2H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 0.69 (br s, 3H), 0.63 (br s, 3H). MS m/z 553.6 (M + H).

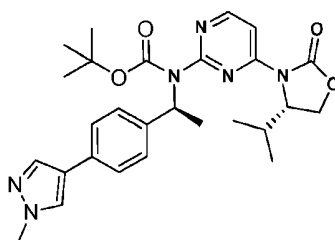
Intermedio 130: (S)-1-(4-bromofenil)etil(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de tert-butilo



25 A una solución de (S)-3-(2-((S)-1-(4-bromofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (1.62 g, 4 mmol) en THF (20 mL) se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (1.31 g, 6 mmol), DMAP (49 mg, 0.4 mmol) y DIPEA (1.40 mL, 8 mmol). La solución se agitó a 50°C durante 7 días y luego se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (40 mL) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano 0 a 80%) proporcionó (S)-1-(4-bromofenil)etil(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de tert-butilo en forma de un sólido de color blanco (1.03 g, rendimiento del 50.9%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 5.63 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.63 (dt, J = 8.0, 3.3 Hz, 1 H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 1 H), 1.66 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.30 (s, 9H), 0.84 (d, J = 7.0, 3H), 0.83 (d, J = 7.0, 3H); MS m/z 507.0 (M + H).

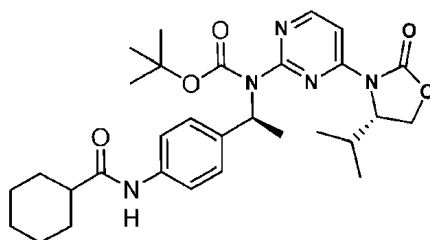
35 Intermedio 131: 4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilo((S)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)carbamato de tert-butilo



5 En un vial de microondas de 5 mL, una solución de (S)-1-(4-bromofenil)etil(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de tert-butilo (101 mg, 0.2 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (50 mg, 0.24 mmol), bicarbonato de sodio (0.2 mL, 0.4 mmol, solución acuosa 2 M) en dioxano (2 mL) se burbujeó con N<sub>2</sub> durante 3 minutos y luego se añadió Cl<sub>2</sub>Pd(dppf)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0.02 mmol). El tubo tapado se calentó a 100°C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con agua (10 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material en crudo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano 12 a 100%) para dar un sólido blanco (50 mg, rendimiento del 49.3%).

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.39 (s, 4H), 5.71 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.65 (dt, J = 8.1, 3.2 Hz, 1 H), 4.36 - 4.24 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.50-2.42 (m, 1 H), 1.71 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 0.82 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H); MS m/z 507.1 (M + H).

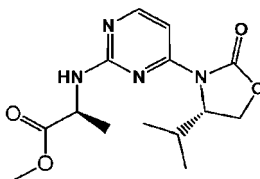
15 Intermedio 132: (S)-1-(4-(ciclohexanocarboxamido)fenil)etil(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de tert-butilo



20 En un vial de reacción de microondas de 5 mL se añadió vial (S)-1-(4-bromofenil)etil(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de tert-butilo (101 mg, 0.2 mmol), ciclohexanocarboxamida (30 mg, 0.24 mol), carbonato de cesio (91 mg, 0.28 mmol), XANTPHOS (7 mg, 0.012 mmol, productos químicos Strem) y Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4 mg, 0.02 mmol). El vial se selló, se evacuó y se purgó con nitrógeno seco tres veces antes de añadir dioxano (1.6 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas en un baño de aceite. Después de enfriar, la reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con agua (10 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material en crudo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano 12 a 100%) para dar un sólido blanco (65 mg, 58.9% de rendimiento).

25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.13 (br s, 1 H), 5.66 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.64 (dt, J = 8.2, 3.2 Hz, 1 H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 2.51 - 2.43 (m, 1 H), 2.20 (tt, J = 11.8, 3.5 Hz, 1 H), 1.95 (d, J = 13.2, 2H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.71 - 1.68 (m, 4H), 1.60 - 1.47 (m, 2H), 1.33-1.25(m, 12H), 0.85 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H); MS m/z 552.1 (M + H).

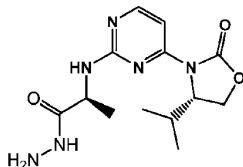
30 Intermedio 133: 2-((4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)propanoato de (S)-metilo



35 A una solución de 2-aminopropanoato de (S)-metilo (270 mg, 2.0 mmol, 1.2 equivalentes en 10 mL de DMSO) y (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (430 mg, 1.8 mmol, 1.0 equivalentes) se añadió DIPEA (805 mg, 6.23 mmol, 3.5 equivalentes), y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 120 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (40 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se

concentraron. Cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano 10 a 80%) para proporcionar 2-((4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)propanoato de (S)-metilo (260 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 47.4%. LCMS m/z 309.1 (M + H)<sup>+</sup> RT = 1.53 min.

Intermedio 134: (S)-2-((4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)propanohidrazida

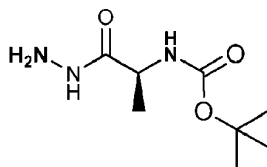


5

A una solución de 2-((4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)propanoato de (S)-metilo (120 mg, 0.39 mmol en 5 mL de MeOH) se añadió hidrato de hidrazina al 99%, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (24 horas), se eliminó el disolvente para producir el producto deseado (99 mg) con un rendimiento del 78% y se usó para la siguiente etapa sin purificación. LCMS m/z 309.1 (M + H)<sup>+</sup> RT = 1.25 min.

10

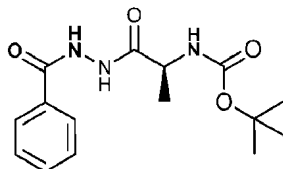
Intermedio 135: (1-hidrazinil-1-oxopropan-2-il)carbamato de tert-butilo



15

Se añadió una solución de hidrazina (234 mg, 7.31 mmol, 1.5 equivalentes en 8 mL de THF) a (S)-metil 2-(tert-butoxicarbonilamino) propanoato (1000 mg, 4.88 mmol, 1.0 equivalentes), se agitó en un tubo sellado y se calentó a reflujo (72°C) durante la noche (18 horas), se eliminó el disolvente para proporcionar el producto deseado (880 mg, sólido blanco) con un 84% de rendimiento.

Intermedio 136: (1-(2-benzoilhidrazinil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de tert-butilo



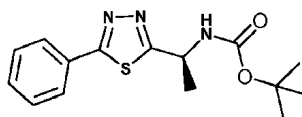
20

A una solución de (1-hidrazinil-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-butilo (293 mg, 1.44 mmol, 1.0 equivalentes en 3 mL de DCM) se añadió fluoruro de benzoilo (179 mg, 1.44 mmol en 2 mL de DCM), la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos, se eliminó el disolvente para producir el producto deseado.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.89 - 7.78 (m, 2H), 7.54 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.43 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 5.32 (b, 1 H), 4.45 (b, 1 H), 1.46 (s, 9H).

25

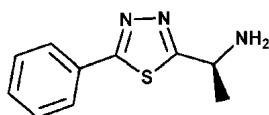
Intermedio 137: (1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)carbamato de tert-butilo



A una solución de (1-(2-benzoilhidrazinil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de tert-butilo (155 mg, 0.5 mmol, 1.0 equivalentes en 5 mL de THF) se añadió el reactivo de Lawesson 36.4 mg, 0.5 mmol, 1.0 equivalente), la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 3 horas, la mezcla de reacción se filtró y el disolvente se eliminó para producir el producto en crudo. La cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano 10 a 50%) para proporcionar (1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)carbamato de tert-butilo (114.6 mg, sólido blanco) con 70.7% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.94 - 7.72 (m, 2H), 7.52 - 7.26 (m, 3H), 5.59 (b, 1 H), 5.11 (b, 1 H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (s, 9H).

35

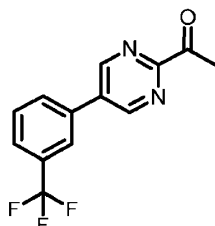
Intermedio 138: (S)-1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanamina



5

A una solución de (1-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)carbamato de tert-butilo (110 mg, 0.4 mmol, en 5 mL de DCM) se añadió 1 mL de TFA, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se eliminó el disolvente para proporcionar el producto deseado (52 mg) con un rendimiento del 66.8%. LCMS m/z 206.0 (M + H)<sup>+</sup> RT = 0.97 min.

Intermedio 139: 1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)etanona



10

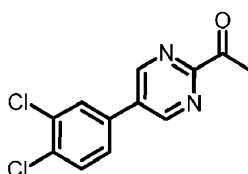
Una solución turbia de 1-(5-bromopirimidin-2-il)etanona (300 mg, 1.49 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (567 mg, 2.98 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (950 mg, 4.48 mmol), ligando DavePhos [2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino) bifenilo] (59 mg, 0.15 mmol), y Pd(OAc)<sub>2</sub> (17 mg, 0.075 mmol) en 6 mL de tolueno se calentó a 100°C por 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La torta de filtro se enjuagó con 30 mL de EtOAc. El filtrado se vertió en 20 mL de agua. Las capas se separaron, y la solución acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (20 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron directamente en gel de sílice. La cromatografía en columna (10-100% EtOAc/heptano) dio 0.26 g de 1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)etanona (V) en forma de un sólido de color tostado. MS m/z 267.1 (M + H)<sup>+</sup>. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.16 (s, 2H), 7.93-7.69 (m, 4H), 2.87 (s, 3H).

15

Los siguientes intermedios se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 139. Usando Columna RP-HPLC Analítica = Columna Inertsil C8, 3.0 μm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: agua (formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 ml/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% de B en 1.70 min; 0.3 min. 95% B; 2.1 min 1% B)

20

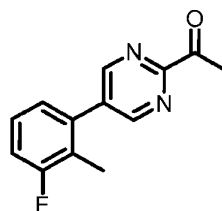
Intermedio 140: 1-(5-(3,4-diclorofenil)pirimidin-2-il)etanona



RP-HPLC analítica tR = 1.17 min. MS m/z 266.9 (M + H)<sup>+</sup>.

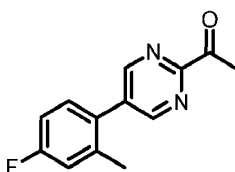
25

Intermedio 141: 1-(5-(3-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-2-il)etanona.



RP-HPLC analítica tR = 1.07 min. MS m/z 231.1 (M + H)<sup>+</sup>.

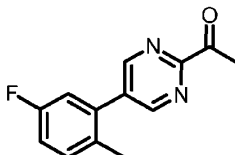
Intermedio 142: 1-(5-(4-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-2-il)etanona.



RP-HPLC analítica tR = 1.18 min. MS m/z 231.1 (M + H)+.

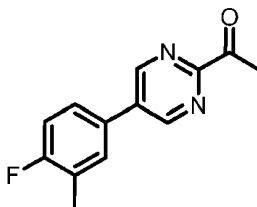
Intermedio 143: 1-(5-(5-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-2-il)etanona

5



RP-HPLC analítica tR = 1.16 min. MS m/z 231.2 (M + H)+.

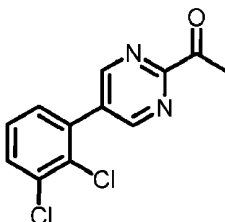
Intermedio 144: 1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etanona



10

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09 (s, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.41 (d, J = 2.0 Hz, 3H). RP-HPLC analítica tR = 1.20 min. MS m/z 231.0 (M + H)+.

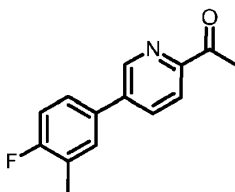
Intermedio 145: 1-(5-(2,3-diclorofenil)pirimidin-2-il)etanona



15

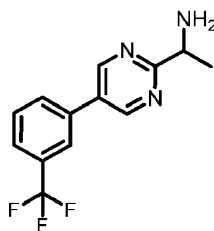
RP-HPLC analítica tR = 1.15 min. MS m/z 267.9 (M + H)+.

Intermedio 146: 1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etanona.



20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.88 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.42 - 2.36 (m, 3H). RP-HPLC analítica tR = 1.40 min. MS m/z 230.8 (M + H)+.

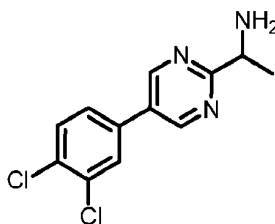
Intermedio 147: 1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)etanamina



5 Se tomaron 1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)etanona (260 mg, 0.977 mmol), NH<sub>4</sub>OAc (1.13 g, 14.6 mmol) y NaBH<sub>3</sub>CN (245 mg, 3.91 mmol) 8 mL de EtOH a prueba de 200, y se calentó a 120°C durante 5 minutos en un aparato de microondas. La mezcla se concentró para eliminar el EtOH. El crudo se recogió en 30 mL de agua + 25 mL de EtOAc. Se añadió NaOH 6N hasta que el pH acuoso fue de -10. Se separaron las capas y se extrajeron con agua acuosa con EtOAc (25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con 25 mL de salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtró y se concentró con presión reducida para dar 262 mg de aceite amarillo crudo, que se llevó a cabo sin más purificación. RP-HPLC analítica tR = 0.90 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0 µm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min. 1% B) MS m/z 268.1 (M + H)<sup>+</sup>.

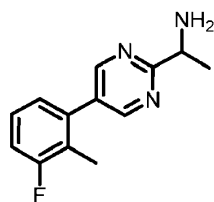
Los siguientes productos intermedios se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 147.

Intermedio 148: 1-(5-(3,4-diclorofenil)pirimidin-2-il)etanamina.



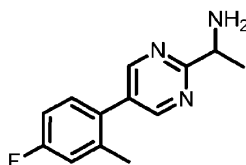
15 RP-HPLC analítica tR = 1.09 min (gradiente: 2 a 98% B en 1.7 min - flujo 1 mL/min. Eluyente A: agua + NH<sub>4</sub>Ac 3.75 mM + ACN 2%. Columna: Acquity CSH 1.7 µm 2.1x50 mm - 50°C.) MS m/z 268.4 (M + H)<sup>+</sup>.

Intermedio 149: 1-(5-(3-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-2-il)etanamina.



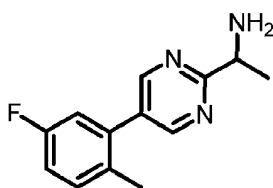
20 RP-HPLC analítica tR = 0.99 min. (Gradiente: 2 a 98% B en 1.7 min - flujo 1 mL/min. Eluyente A: Agua + NH<sub>4</sub>Ac 3.75 mM + ACN 2%. Columna: Acquity CSH 1.7 µm 2.1x50 mm - 50°C) MS m/z 232,4 (M + H)<sup>+</sup>.

Intermedio 150: 1-(5-(4-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-2-il)etanamina.



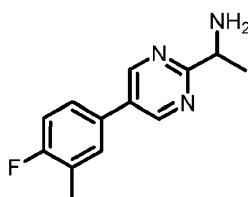
25 RP-HPLC analítica tR = 0.87 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0 µm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min. 95% B; 2.1 min. 1% B.) MS m/z 231.0 (M)<sup>-</sup>.

30 Intermedio 151: 1-(5-(5-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-2-il)etanamina



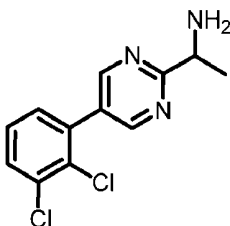
5 RP-HPLC analítica tR = 0.79 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0 µm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min. 1% B) MS m/z 232.0 (M + H)+.

Intermedio 152: 1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etanamina



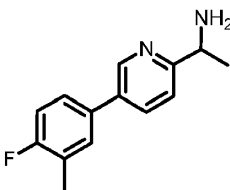
10 RP-HPLC analítica tR = 0.81 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0 urna, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min. 1% B.) MS m/z 231.9 (M + H)+.

Intermedio 153: 1-(5-(2,3-diclorofenil)pirimidin-2-il)etanamina



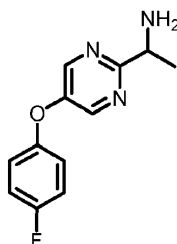
15 RP-HPLC analítica tR = 1.01 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0 µm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min. 1% B) MS m/z 269.0 (M + H)+.

Intermedio 154: 1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etanamina



20 RP-HPLC analítica tR = 0.92 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0 µm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min. 1% B) MS m/z 230,9 (M + H)+.

Intermedio 155: 1-(5-(4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etanamina

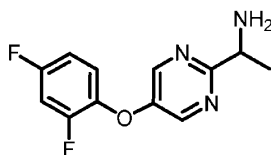


5 Etapa 1: Se trató una solución de 1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanona (700 mg, 5.0 mmol) y 4-fluorofenol (616 mg, 5.50 mmol) en 6 mL de DMF con carbonato de potasio (829 mg, 6.0 mmol) y se calienta a 50°C durante 3.5 h. La mezcla de reacción se vertió en 20 mL de agua, y se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Los orgánicos se lavaron con 20 mL de agua y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y se concentró en gel de sílice. La cromatografía en columna (10-100% EtOAc/hept) dio 295 mg (25%) de 1-(5-(4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etanona en forma de un sólido blanco usado directamente en la siguiente etapa. MS m/z 233.2 (M + H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55 (s, 2H), 7.23

10 Etapa 2: 1-(5-(4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etanona (290 mg, 1.25 mmol), NH<sub>4</sub>OAc (1.9 g, 24.6 mmol) y NaBH<sub>3</sub>CN (314 mg, 5.00 mmol) se recogieron en 20 mL de EtOH a prueba 200, y se calentó a 130°C durante 3 minutos en un aparato de microondas. La mezcla se concentró para eliminar el EtOH. El crudo se recogió en 30 mL de agua + 25 mL de EtOAc. Se añadió NaOH 6N hasta que el pH acuoso fue de -10. Se separaron las capas y se extrajeron con agua acuosa con EtOAc (25 mL). La capa orgánica combinada se lavó con 25 mL de salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtró y concentró con presión reducida para dar 275 mg de aceite bronceado crudo, que se llevó a cabo sin más purificación. Producto principal RP-HPLC analítica tR = 1.26 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0 µm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min. 1% B) MS m/z 234.1 (M + H)<sup>+</sup>.

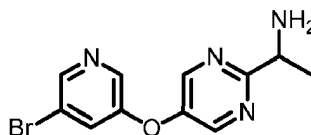
Los siguientes intermedios se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Intermedio 155.

20 Intermedio 156: 1-(5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il)etanamina



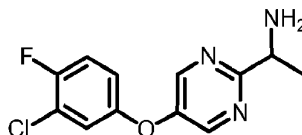
25 RP-HPLC analítica tR = 0.81 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0 µm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min. 1% B.) MS m/z 252.1 (M + H)<sup>+</sup>.

Intermedio 157: 1-(5-(5-bromopiridin-3-iloxi)pirimidin-2-il)etanamina



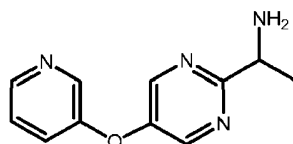
30 RP-HPLC analítica tR = 1.29 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0 µm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min. 1% B.) MS m/z 297,3 (M + H)<sup>+</sup>.

Intermedio 158: 1-(5-(3-cloro-4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etanamina



35 RP-HPLC analítica tR = 1.40 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0 µm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min. 1% B) MS m/z 268.0 (M + H)<sup>+</sup>.

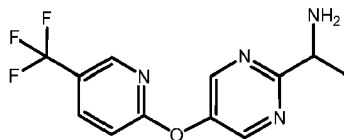
Intermedio 159: 1-(5-(piridin-3-iloxi)pirimidin-2-il)etanamina





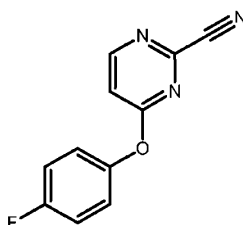
RP-HPLC analítica tR = 1.21 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0 µm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min. 1% B) MS m/z 218.4 (M + H)+.

5 Intermedio 160: 1-(5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)pirimidin-2-il)etanamina



10 RP-HPLC analítica tR = 1.16 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0 µm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min. 1% B) MS m/z 285.4 (M + H)+.

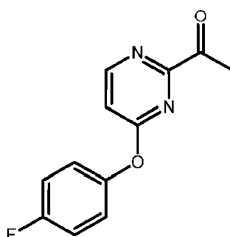
Intermedio 161: 4-(4-fluorofenoxi)pirimidina-2-carbonitrilo



15 Una solución de 4-cloropirimidina-2-carbonitrilo (0.63 g, 4.51 mmol) y 4-fluorofenol (0.51 g, 4.51 mmol) en 5 mL de DMF se enfrió a 0°C en atmósfera de N2. Se añadió lentamente NaH (0.217 g de suspensión al 60%, 5.42 mmol). Exotermia burbujeante observada. La temperatura interna se mantuvo por debajo de 5°C. después de 15 minutos, se eliminó el baño frío. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con (3 x 25 mL) de EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera 40 mL de cada una. Se secó sobre Na2SO4 y se concentró en gel de sílice a vacío. La cromatografía en columna (gradiente EtOAc/heptano 10 a 100%) dio 0.72 g (74%) de (4-fluorofenoxi)pirimidina-2-carbonitrilo en forma de un sólido blanco cristalino. RP-HPLC analítica tR = 1.38 min, gradiente: 2 a 98% B en 1.7 min - flujo 1 mL/min. Eluyente A: Agua + NH4Ac 3.75 mM + ACN al 2%. Columna: Acquity CSH 1.7µm 2.1x50 mm - 50°C. MS m/z 216.1 (M + H)+.

20

Intermedio 162: 1-(4-(4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etanona

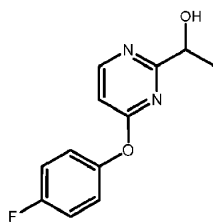


25 Se suspendió 4-(4-fluorofenoxi)pirimidina-2-carbonitrilo (450 mg, 2.09 mmol) en 12 mL de éter anhidro bajo atmósfera de N2. La vasija se enfrió a 0°C. Se añadió MeMgBr (3.1 mL de solución 1.0 M en éter butílico, 3.10 mmol) durante 5 min. La suspensión amarillo-verde se agitó durante 30 minutos, luego se inactivó con 50 mL de solución saturada de NH4Cl. pH ajustado a ~6 con HCl conc.. La mezcla se extrajo con (2 x 40 mL) de EtOAc. Se lavaron los orgánicos con 30 mL de salmuera y se secaron sobre Na2SO4. Filtrado y concentrado en gel de sílice. La cromatografía en columna (10-100% EtOAc en hept) dio 157 mg (32%) de 1-(4-(4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etanona en forma de un aceite amarillo. RP-HPLC analítica tR = 1.44 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0 µm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min. 1% B) MS m/z 233,2 (M + H)+.

30

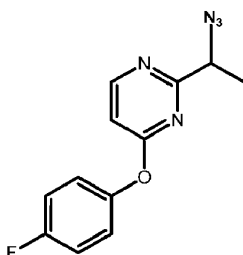
35

Producto intermedio 163: 1-(4-(4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etanol



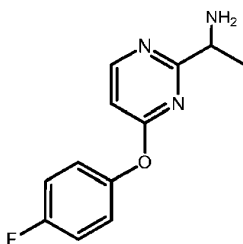
- 5 Se recogió 1-(4-(4-fluorofenoxy)pirimidin-2-il)etanona (0.150 g, 0.646 mmol) en 2.5 mL de MeOH: DCM 4:1 y se enfrió a 0°C. Se añadió NaBH<sub>4</sub> (49 mg 1.30 mmol). Se observó efervescencia. Después de 10 min, se retiró el baño frío, y la reacción se agitó durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo blanco se recogió en 10 mL de agua y se extrajo con (2 x 10 mL) de EtOAc. Se lavaron los orgánicos con 10 mL de salmuera. Secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtró y se concentró para dar 143 mg (95%) de 1-(4-(4-fluorofenoxy)pirimidin-2-il)etanol en forma de un aceite incoloro. RP-HPLC analítica tR = 1.38 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0 μm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min. 95% B; 2.1 min. 1% B.) MS m/z 235.1 (M + H)<sup>+</sup>.

Intermedio 164: 2-(1-azidoetil)-4-(4-fluorofenoxy)pirimidina



- 15 Bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, se disolvió 1-(4-(4-fluorofenoxy)pirimidin-2-il)etanol (140 mg, 0.598 mmol) en 3 mL de DCM anhidro. Se añadió trietilamina (0.175 ml, 1.26 mmol) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió MsCl (0.070 ml, 0.897 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Manteniendo 0°C, el disolvente de DCM se eliminó en corriente de N<sub>2</sub>. El residuo se recogió en 2 mL de DMF seco. Se añadió NaN<sub>3</sub> (78 mg, 1.19 mmol), y la reacción se agitó a ta durante 24 h. La mezcla se vertió en 20 mL de agua y se extrajo con 20 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 20 mL de salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtró y se concentró para dar 120 mg (77%) de 2-(1-azidoetil)-4-(4-fluorofenoxy)pirimidina en forma de un aceite amarillo. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.16 - 6.90 (m, 4H), 6.70 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.34 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 1.55 - 1.46 (m, 3H).

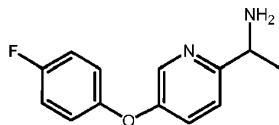
Intermedio 165: 1-(4-(4-fluorofenoxy)pirimidin-2-il)etanamina



- 25 Se disolvió 2-(1-azidoetil)-4-(4-fluorofenoxy)pirimidina (120 mg, 0.463 mmol) en 2 mL de EtOH puro. Se añadieron 24.6 mg (0.023 mmol) de catalizador de paladio sobre carbono al 10%. Con una agitación enérgica, el vial de reacción se evacuó y se purgó 3 veces con H<sub>2</sub>. El recipiente de reacción se ajustó con un balón de H<sub>2</sub> y se agitó durante 2 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a vacío para dar 75 mg (69%) de 1-(4-(4-fluorofenoxy)pirimidin-2-il)etanamina en forma de un aceite marrón. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.13 - 6.92 (m, 4H), 6.59 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.34 - 1.30 (m, 3H). RP-HPLC analítica tR = 1.18 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0 μm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min 1% B) MS m/z 234.2 (M + H)<sup>+</sup>.

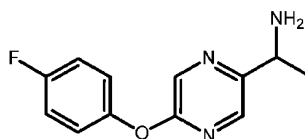
- 35 Los siguientes productos intermedios se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de los Intermedios 161 a 165.

Intermedio 166: 1-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)etanamina



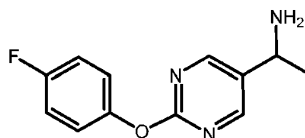
- 5 RP-HPLC analítica tR = 0.91 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0  $\mu$ m, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min. 95% B; 2.1 min. 1% B.) MS m/z 233.1 (M + H)+.

Intermedio 167: 1-(5-(4-fluorofenoxi)pirazin-2-il)etanamina



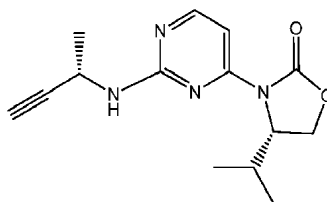
- 10 RP-HPLC analítica tR = 1.39 min. (Columna = Columna Inertsil C8, 3.0  $\mu$ m, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (Formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min. 1% B) MS m/z 217.1 (Fragmento mayor + H)+.

Intermedio 168: 1-(2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-5-il)etanamina



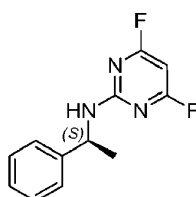
- 15 RP-HPLC analítica tR = 1.20 min. (Columna = columna Inertsil C8, 3.0  $\mu$ m, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: Agua (formiato de amonio 5 mM, ACN al 2%); B: ACN. Flujo = 2 mL/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min. 1% B) MS m/z 233.9 (M + H)+.

Intermedio 169: (S)-4-Isopropil-3-[2-((S)-1-metil-prop-2-inilamino)-pirimidin-4-il]-oxazolidin-2-ona



- 20 A una solución del compuesto (S)-3-(2-cloro-pirimidin-4-il)-4-isopropil-oxazolidin-2-ona (1.03 g, 4.3 mmol) en DMSO (12 mL) se añadió metilprop-2-inilamina HCl (450 mg, 4.3 mmol) y diisopropiletilamina (2.2 mL, 12.6 mmol). La reacción se calentó a 110°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó en cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 75%) proporcionando (S)-4-Isopropil-3-[2-((S)-1-metil-prop-2-inilamino)-pirimidina-4-il]-oxazolidin-2-ona (360 mg) con un rendimiento del 31%. LC-MS m/z: 275.1 (M-Boc)+; RT.: 1.33 min.

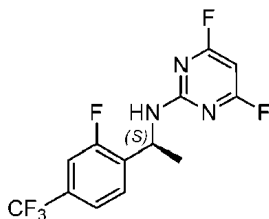
Intermedio 170: (S)-4,6-difluoro-N-(1-feniletil)pirimidin-2-amina



30

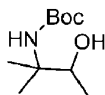
Una solución de 2,4,6-trifluoropirimidina (128.4 mg, 0.96 mmol) e isopropiletilamina (0.50 mL, 2.9 mmol, 3 equiv.) En dioxano (5 mL) se enfrió a 0°C con un baño de hielo. Después de 30 minutos, se retiró el baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la reacción se concentró hasta obtener un aceite marrón claro y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 100%) para proporcionar (S)-4,6-difluoro-N-(1-feniletil)pirimidin-2-amina (151.2 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 45%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.35 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.34 (m, 2H), 7.20 - 7.26 (m, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 5.08 (q, J = 6.91 Hz, 1 H), 1.52 (d, J = 7.04 Hz, 3H); LCMS m/z 236.1 (M + H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> 0.95 min.

Intermedio 171: (S)-4,6-difluoro-N-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)pirimidin-2-amina



El intermedio 171 se preparó por un método similar al descrito para la preparación del intermedio 170. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) 7.58 (t, J = 7.63 Hz, 1H), 7.34 - 7.48 (m, 2H), 5.84 (br. s., 1 H), 5.35 (q, J = 6.91 Hz, 1 H), 1.54 (d, J = 7.04 Hz, 3H). MS m/z 321.9 (M + H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> 1.11 min.

15 Intermedio 172: 3-hidroxi-2-metilbutan-2-ilcarbamato de tert-butilo



Etapa 1: Preparación de 1-(metoxi(metil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo

Se combinaron el ácido 2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-metilpropanoico (6.62 g, 32.6 mmol), clorhidrato de O,N-dimetilhidroxilamina (3.50 g, 35.8 mmol) y HATU (14.86 g, 39.1 mmol) en DMF (100 mL). A esta solución se añadió base de Hunig (17.07 mL, 98 mmol). La reacción se agitó durante la noche (17 horas). La reacción se concentró a continuación a vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó con agua (2x80 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (EtOAc-Hexanos al 10-50 por ciento) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (6.36 g). LCMS m/z 247.2 (M + H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> 0.61 min.

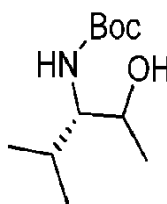
25 Paso 2: Preparación de 2-metil-3-oxobutan-2-ilcarbamato de tert-butilo

A una solución de 1-(metoxi(metil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo (4.26 g, 17.30 mmol) en THF (100 mL) a -70°C se añadió gota a gota metil litio (32.4 mL, 51.9 mmol). El baño frío se reemplazó con baño a -40°C y la reacción se agitó durante 4 horas. La solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) se añadió cuidadosamente para detener la reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (50 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 mL). Los compuestos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (EtOAc-Hexanos 10-50%) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (2.36 g). LCMS m/z 224.2 (M + Na)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> 0.7 min.

Etapa 3: Preparación de 3-hidroxi-2-metilbutan-2-ilcarbamato de tert-butilo

35 A una solución de 2-metil-3-oxobutan-2-ilcarbamato de tert-butilo (2.36 g, 11.73 mmol) en MeOH (30 mL) a 0°C se añadió NaBH<sub>4</sub> en porciones (0.887 g, 23.45 mmol). Se eliminó el baño frío y la reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió cuidadosamente solución de HCl (1 M, 0.2 mL) con precaución para amortiguar la reacción. La mezcla de reacción se concentró luego y se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (10 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 mL). Los compuestos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (EtOAc-Hexanos 10-50%) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (2.12 g). LCMS m/z 204.1 (M + H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> 0.69 min.

Intermedio 173: ((3S)-2-hidroxi-4-metilpentan-3-il)carbamato de tert-butilo



Etapa 1: Preparación de 1-(metoxi(metil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo

- 5 A una solución de ácido (S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoico (5.86 g, 27.0 mmol) en DCM (100 mL) a 0°C se añadió en porciones di(1H-imidazol-1-il)metanona (4.81 g, 29.7 mmol). Se eliminó el baño frío y la reacción se agitó a 20°C durante 30 minutos. Se añadió luego clorhidrato de N-dimetilhidroxilamina (3.16 g, 32.4 mmol) y se siguió la adición lenta de trietilamina (3.28 g, 32.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante toda la noche (18 h) y se diluyó con DCM (200 mL) y se lavó con HCl (1 M, 2x50 mL) y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x50 mL), H<sub>2</sub>O (50 mL) y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó a continuación (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar el producto en crudo (6.61 g). LCMS m/z 261.2 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.77 min.

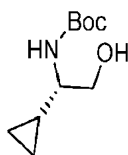
10 Etapa 2: Preparación de 2-metil-4-oxopentan-3-ilcarbamato de (S)-tert-butilo

- 15 A una solución de 1-(metoxi(metil)amino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato(S) de (S)-tert-butilo (4.23 g, 16.25 mmol) en THF (100 mL) se añadió 70°C gota a gota metil litio (1.071 g, 48.7 mmol). Se reemplazó el baño frío con baño a -40°C (MeCN en hielo seco) y la reacción se agitó durante 4 horas. La solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) se añadió cuidadosamente para detener la reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (100 mL) y agua (50 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x100 mL). Los compuestos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (EtOAc-Hexanos 10-50%) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (3.01 g). LCMS m/z 238.2 (M + Na)<sup>+</sup>, Rt 0.78 min.

Etapa 3: Preparación de 3-hidroxi-2-metilbutan-2-ilcarbamato de tert-butilo

- 20 A una solución de 2-metil-4-oxopentan-3-ilcarbamato de tert-butilo (2.65 g, 12.31 mmol) en MeOH (30 mL) a 0°C se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (0.931 g, 24.62 mmol). Se eliminó el baño frío y la reacción se agitó durante 1 hora. Una solución de HCl (1 M, 0.3 mL) se añadió cuidadosamente para calmar la reacción. La mezcla de reacción se concentró luego y se diluyó con EtOAc (50 mL) y agua (10 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 mL). Los orgánicos combinados se secaron luego (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (EtOAc-Hexanos 10-50%) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido blanco (2.05 g). LCMS m/z 240.2 (M + Na)<sup>+</sup>, Rt 0.69 min.

Intermedio 174: (1-ciclopropil-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo



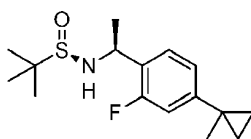
Etapa 1: Preparación de 1-(metoxi(metil)amino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato de tert-butilo

- 30 Al ácido (S)-2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropilacético (5.01 g, 23.28 mmol) en MeOH (50 mL) se añadió gota a gota trimetilsilildiazometano (18.62 mL, 37.2 mmol) hasta que no hubo burbujas. La reacción se agitó durante 30 minutos y se interrumpió con gotas de HOAc (0.1 mL). La mezcla de reacción se concentró a continuación a presión reducida para dar el producto en crudo en forma de un aceite de color tostado claro (5.35 g). LCMS m/z 252.1 (M + Na)<sup>+</sup>, Rt 0.77 min.

35 Etapa 2: Preparación de (1-ciclopropil-2-hidroxietil)carbamato de tert-butilo

- 40 A una solución de 2-(tert-butoxicarbonilamino)-2-ciclopropilacetato de (S)-metilo (5.35 g, 23.33 mmol) en Et<sub>2</sub>O (100 mL) se añadió LiBH<sub>4</sub> (0.762 g, 35.0 mmol), seguido de gota a gota adición sabia de metanol (1.420 mL, 35.0 mmol). La reacción se calentó a reflujo a 40°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C, y se inactivó con HCl (1 M) hasta pH = 2 para la capa acuosa. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x100 mL). La fase orgánica se secó a continuación (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo final (4.16 g). LCMS m/z 224.1 (M + Na)<sup>+</sup>, Rt 0.62 min.

Intermedio 175: (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida



## Etapa 1

5 A un matraz de fondo redondo secado en horno con barra de agitación se añadió 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (5 g, 24.6 mmol), (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3.28 g, 27.1 mmol) y DCE (49 mL). A esta mezcla se añadió luego sulfato de cobre (II) (5.90 g, 36.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 55°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla celite, lavando los sólidos con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite amarillo viscoso de (R,E)-N-(4-bromo-2-fluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (7.73 g, 25.2 mmol, 103% de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (s, 9 H) 7.31 - 7.42 (m, 2 H) 7.87 (t, J=7.87 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H). LCMS m/z 307.9 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.01 min.

## 10 Etapa 2

15 A una solución de (R,E)-N-(4-bromo-2-fluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (7.73 g, 25.2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (252 mL), se enfrió a 0°C (agua/baño de hielo) en nitrógeno, se añadió bromuro de metilmagnesio 3M (33.7 mL, 101 mmol) en Et<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos a 0°C, luego se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y luego se inactivó con la adición lenta de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Mezcla acuosa extraída con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano 40 a 100%) proporcionó (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4.93 g, 15.3 mmol, 60% de rendimiento) en forma de un sólido blanco cristalino. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 (s, 9 H) 1.56 (d, J=6.70 Hz, 3 H) 3.34 (br. s., 1 H) 4.77 - 4.87 (m, 1 H) 7.19 - 7.31 (m, 3 H). LCMS m/z 324.0 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.90 min.

## Etapa 3

25 A un vial de microondas con barra de agitación se le añadió (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2- (1 g, 3.10 mmol), isopropenilborónico éster de ácido pinacol (1.51 mL, 8.07 mmol), DME (8 mL), carbonato de sodio (7.76 mL, 15.5 mmol) (2.0 M ac.) y PdCl<sub>2</sub>(dppf). Aducto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.127 g, 0.155 mmol). La vasija se tapó y se calentó mediante irradiación de microondas durante 20 minutos a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano 50 a 100%) proporcionó (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (830 mg, 2.93 mmol, rendimiento del 94%) como un cristal marrón pálido. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.08 - 1.11 (m, 9 H) 1.47 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 2.09 (d, J=0.54 Hz, 3 H) 4.61 - 4.71 (m, 1 H) 5.14 (t, J=1.32 Hz, 1 H) 5.43 (d, J=5.58 Hz, 1 H) 5.49 (s, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H). LCMS m/z 284.0 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.93 min.

## Etapa 4

35 A un matraz de fondo redondo que contiene (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2- (0.37 g, 1.31 mmol) en DCE (13 mL) a 0°C bajo argón dietilzinc (1.0 M en hexanos) (13.1 mL, 13.1 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloroyodometano (0.95 mL, 13.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, después de lo cual tuvo lugar una segunda adición de dietilzinc (1.0 M en hexanos) (13.1 mL, 13.1 mmol) seguido de la adición de cloroyodometano (0.95 mL, 13.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas bajo argón. 40 La mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo y a la mezcla de reacción fría se añadió lentamente una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 20 a 100%) proporcionó un cristalino blanco de (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (89 mg, 0.299 mmol, rendimiento 22.92%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.75 - 0.79 (m, 2 H) 0.85 - 0.90 (m, 2 H) 1.20 (s, 9 H) 1.55 (s, 3 H) 1.57 (d, J=6.80 Hz, 1 H) 3.34 (d, J=5.23 Hz, 1 H) 4.75 - 4.85 (m, 1 H) 6.90 (dd, J=12.30, 1.74 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J=8.05, 1.78 Hz, 1 H) 7.22 (t, J=7.97 Hz, 1 H). LCMS m/z 298.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.01 min.

Los intermedios en la Tabla 4k se prepararon mediante un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 175.

Tabla 4k

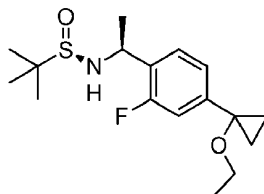
Intermedio 176	Intermedio 177

Tabla 4m. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada intermedio enumerado en la Tabla 4k.

Intermedio: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
176: (R)-2-metil-N-((S)-1-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)etil) propano-2-sulfinaida		MS <i>m/z</i> 282.1 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.48 min.
177: (R)-2-metil-N-((S)-1-(4-(1-metilciclopropil)fenil)etil) propano-2-sulfinaida	(CDCl <sub>3</sub> ) 0.71 - 0.76 (m, 2 H) 0.85 - 0.89 (m, 2 H) 1.20-1.22 (m, 9 H) 1.41 (s, 3 H) 1.53 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 3 H) 3.29 (d, <i>J</i> =3.57 Hz, 1 H) 4.50 - 4.57 (m, 1 H) 7.21 (s, 2 H) 7.23 (s, 2 H)	MS <i>m/z</i> 280.1 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.98 min.

5

Intermedio 178: (R)-N-((S)-1-(4-(1-etoxiciclopropil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida



## Etapa 1

- 10 A un vial de microondas con barra de agitación se le añadió (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida (500 mg, 1.55 mmol) seguido de la adición de tributil(1-etoxivinil) estannano (1.12 g, 3.10 mmol), trietilamina (0.65 mL, 4.65 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf). Adueto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (63 mg, 0.078 mmol). A los sólidos se añadió tolueno (10 mL). El vial se tapó y se calentó en un baño de arena precalentado a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se cargó en columna de gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0 a 10% con regulador NH<sub>4</sub>OH al 1%) proporcionó (R)-N-((S)-1-(4-(1-etoxivinil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida (498
- 15 mg, 1.59 mmol, rendimiento del 102%) en forma de un aceite viscoso marrón que cristaliza al reposar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 (s, 9 H) 1.43 (t, *J*=6.97 Hz, 3 H) 1.58 (d, *J*=6.75 Hz, 3 H) 3.35 (d, *J*=4.74 Hz, 1 H) 3.92 (q, *J*=6.96 Hz, 2H) 4.23 (d, *J*=2.79 Hz, 1 H) 4.65 (d, *J*=2.79 Hz, 1 H) 4.79 - 4.89 (m, 1 H) 7.16 - 7.20 (m, 1 H) 7.29 - 7.34 (m, 1 H) 7.39 (dd, *J*=8.07, 1.66 Hz, 1 H).

## Etapa 2

- 20 A un matraz de fondo redondo que contiene (R)-N-((S)-1-(4-(1-etoxivinil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida (0.49 g, 1.56 mmol) y cloroyodometano (1.14 mL, 15.6 mmol) en tolueno (15 mL) a 0°C bajo argón se añadió dietilzinc (1.0 M en hexanos) (15.6 mL, 15.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo y a la mezcla de reacción fría se añadió lentamente una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las
- 25 fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0 a 10%) proporcionó (R)-N-((S)-1-(4-(1-etoxiciclopropil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida (145 mg, 0.44 mmol, rendimiento del 28%) en forma

de un aceite marrón viscoso.  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 - 0.99 (m, 2 H) 1.14 - 1.20 (m, 3 H) 1.21 (s, 9 H) 1.22 - 1.27 (m, 2 H) 1.57 - 1.61 (m, 4 H) 3.35 (d,  $J=4.98$  Hz, 1 H) 3.45 (q,  $J=7.07$  Hz, 2 H) 4.77 - 4.87 (m, 1 H) 6.98 (dd,  $J=7.58, 1.43$  Hz, 3 H) 7.00 - 7.03 (m, 4 H) 7.28 - 7.32 (m, 1 H). LCMS  $m/z$  328.1 (M + H) $^+$ , Rt 0.95 min.

El intermedio en la Tabla 4n se preparó mediante un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 178.

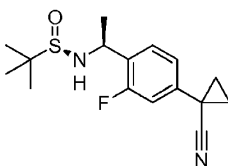
## 5 Tabla 4n.

Intermedio 179	Intermedio 180	Intermedio 181

Tabla 4p. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal LCMS para cada intermedio enumerado en la Tabla 4n.

Intermedio: Nombre	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz) $\delta$ ppm	LCMS
179: (R)-N-((S)-1-(2,5-difluoro-4-isopropilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida		MS $m/z$ 304.2 (M + H) $^+$ , Rt 1.04 min.
180: (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida		MS $m/z$ 340.1, 342.1 (M + H) $^+$ , Rt 0.96 min.
181: (R)-N-((S)-1-(6-(1-etoxiciclopropil)piridin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida		MS $m/z$ 311.1 (M + H) $^+$ , Rt 0.52 min.

## 10 Intermedio 182: (R)-N-((S)-1-(4-(1-cianociclopropil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida



## Etapa 1

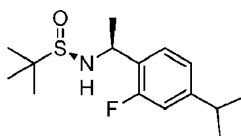
A un vial de microondas con una barra de agitación se le añadió (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (300 mg, 0.93 mmol), éster de pinacol del ácido 4-isoxazolborónico (218 mg, 1,12 mmol), aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  (76 mg, 0.09 mmol), fluoruro de potasio (2.7 mL, 1.0 M en agua, 2.79 mmol) y finalmente DMSO (9 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno burbujeante (3 min) y se tapó el vial y se calentó en un baño de aceite precalentado a 130°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptanos 40 a 100%) proporcionó (R)-N-((S)-1-(4-(1-cianometil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (136 mg, 0.48 mmol, rendimiento del 52%) en forma de un aceite marrón viscoso.  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.19 (s, 9 H) 1.57 (d,  $J=6.80$  Hz, 3 H) 3.39 (d,  $J=4.35$  Hz, 1 H) 3.74 (s, 2 H) 4.81 - 4.88 (m, 1 H) 7.04 (d,  $J=10.66$  Hz, 1 H) 7.11 (d,  $J=7.97$  Hz, 1 H) 7.38 (t,  $J=7.73$  Hz, 1 H). LCMS  $m/z$  283.0 (M + H) $^+$ , Rt 0.72 min.



## Etapa 2

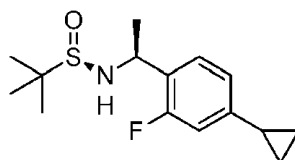
A un vial de centelleo que contiene (R)-N-((S)-1-(4-(cianometil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (86 mg, 0.31 mmol) y una barra de agitación se añadió tolueno (2 mL). A esta mezcla se le añadió bromuro de tetrabutilamonio (19 mg, 0.06 mmol) seguido de la adición de NaOH (1.52 mL, 1.0 M (ac.), 1.52 mmol) y 1,2-dibromoetano (0.11 mL, 1.22 mmol). La tapa del vial y la mezcla de reacción se agitaron vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de lo cual, se agregaron 1,2-dibromoetano (0.11 mL, 1.22 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (19 mg, 0.06 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 horas más. Se añadió una tercera adición de 1,2-dibromoetano (0.11 mL, 1.22 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas adicionales en una bandeja de aluminio precalentada. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se combinaron y se lavaron dos veces con agua, salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El material crudo se pasó a través de un pequeño tapón de gel de sílice usando MeOH al 10%: DCM al 90% para eluir el producto. La solución se concentró para proporcionar un aceite naranja viscoso de (R)-N-((S)-1-(4-(1-cianociclopropil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (23 mg, 0.08 mmol, rendimiento del 24%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 (s, 9 H) 1.38 - 1.44 (m, 2 H) 1.56 (d, J=6.75 Hz, 3 H) 1.73 - 1.79 (m, 2 H) 3.37 (d, J=4.45 Hz, 1 H) 4.78 - 4.88 (m, 1 H) 6.94 (dd, J=11.35, 1.91 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=8.07, 1.91 Hz, 1 H) 7.34 (t, J=7.90 Hz, 1 H). LCMS m/z 309.2 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.83 min.

Intermedio 183: (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-isopropilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



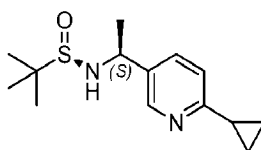
A un matraz de fondo redondo que contiene (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida 204 mg, 0.72 mmol) y una barra de agitación, se añadió MeOH (7.2 mL). A esta solución se le añadió paladio sobre carbono (77 mg, 10%, 0.07 mmol) en MeOH (1 mL). Se insertó una atmósfera de hidrógeno y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, momento en el que se añadió más paladio sobre carbono (300 mg) en MeOH (5 mL). Una atmósfera de hidrógeno se insertó nuevamente y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró para proporcionar un aceite viscoso marrón claro de (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-isopropilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (149 mg, 0.52 mmol, rendimiento del 73%) que cristaliza al reposar. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 (s, 9 H) 1.24 (d, J=5.87 Hz, 6 H) 1.58 (d, J=6.70 Hz, 3 H) 2.89 (dt, J=13.79, 6.90 Hz, 1 H) 3.35 (d, J=5.04 Hz, 1 H) 4.76 - 4.85 (m, 1 H) 6.90 (dd, J=12.03, 1.52 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J=7.90, 1.54 Hz, 1 H) 7.24 (t, J=7.97 Hz, 1 H). LCMS m/z 286.3 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.01 min.

Intermedio 184: (R)-N-((S)-1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



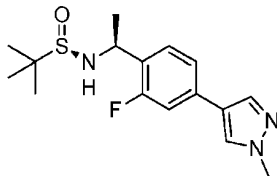
A un vial de microondas que contenía una barra de agitación se añadió (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (100 mg, 0.31 mmol) seguido por adición de trifluoroborato de ciclopropilo de potasio (459 mg, 3.10 mmol), carbonato de cesio (506 mg, 1.55 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (7 mg, 0.03 mmol) y di(1-adamantil)-n-butilfosfina (22 mg, 0.06 mmol), tolueno (2.6 mL) y finalmente agua (0.5 mL). El vial se tapó y se calentó mediante irradiación de microondas durante 20 minutos a 100°C, seguido de calentamiento térmico a 100°C en una bandeja de aluminio precalentada durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para proporcionar un cristalino amarillo de (R)-N-((S)-1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (116 mg, 0.33 mmol, 106% de rendimiento). LCMS m/z 284.0 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.90 min.

Intermedio 185: (R)-N-((S)-1-(6-ciclopropilpiridin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



(R)-N-((S)-1-(6-ciclopropilpiridin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida se prepara con un método similar al que se usa para llegar al Intermedio 184. MS m/z 267.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.44 min.

Intermedio 186: (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



5

A dos viales de microondas con barras de agitación se agregaron (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.5 g, 4.65 mmol) ácido 1-metil-4-1H-pirazoloborónico pinacol éster (2.91 g, 13.9 mmol), DME (20 mL), carbonato de sodio (11.6 mL, 23.3 mmol, 2.0 M acq) y PdCl<sub>2</sub>(dppf).aducto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (190 mg, 0.23 mmol) divididos entre los dos viales. Los viales se taparon y se calentaron mediante irradiación de microondas durante 20 minutos a 100°C, respectivamente. Las mezclas de reacción se combinaron, se diluyeron con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y EtOAc. Las fases se dividieron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 40 a 100%) proporcionó una naranja cristalina de (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.07 g, 3.31 mmol, 71% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.21 (s, 9 H) 1.60 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 3.36 (d, J=4.25 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.79 - 4.91 (m, 1 H) 7.13 (dd, J=11.69, 1.61 Hz, 1 H) 7.23 (dd, J=8.00, 1.64 Hz, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H). LCMS m/z 324.0 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.74 min.

10

15

Los Intermedios en la Tabla 4q se prepararon mediante un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 186.

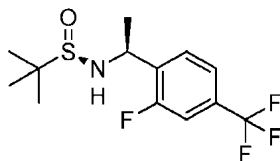
20 Tabla 4q.

Intermedio 187	Intermedio 188	Intermedio 189

Tabla 4r. Nombre químico, desplazamiento químico en RMN y señal de LCMS para cada intermedio enumerado en la Tabla 4q.

Intermedio: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
187: (R)-2-metil-N-((S)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)propano-2-sulfinamida		MS m/z 306.0 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.71 min.
188: (R)-N-((S)-1-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida		MS m/z 320.0 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.72 min.
189: (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida	(DMSO) 1.10 (s, 9 H) 1.47 (d, J=6.75 Hz, 3 H) 4.60 - 4.70 (m, 1 H) 5.41 (d, J=5.48 Hz, 1 H) 7.38 - 7.44 (m, 3 H) 7.96 (br. s., 1 H) 8.23 (br. s., 1 H) 12.97 (br. s., 1 H)	MS m/z 310.0 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.67 min.

Intermedio 190: (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



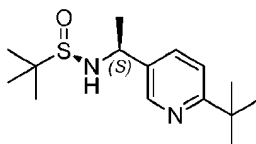
#### Etapa 1

5 Se añadió 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (5 g, 26.0 mmol), (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3.47 g, 28.6 mmol) y DCE a un matraz de fondo redondo secado en el horno con barra de agitación (52 mL). A esta mezcla se añadió luego sulfato de cobre (II) (6.23 g, 39.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 55°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla celite, lavando los sólidos con DCE. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite verde viscoso de (R,E)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)encilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (7.3 g, 24.7 mmol, rendimiento del 95%) El material se tomó en el siguiente paso sin más purificación. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.29 (s, 9 H) 7.44 (d, J=10.08 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=8.27 Hz, 1 H) 8.13 (t, J=7.46 Hz, 1 H) 8.92 (s, 1 H). LCMS m/z 296.0 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.02 min.

#### Etapa 2

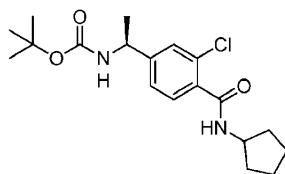
15 A una solución de (R,E)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)encilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (7.3 g, 24.7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (247 mL) enfriada a 0°C (agua/baño de hielo) en nitrógeno, se añadió bromuro de metilmagnesio 3M (33 mL, 99 mmol) en Et<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos a 0°C, luego se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y luego se inactivó con la adición lenta de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Mezcla acuosa extraída con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 40 a 100%) proporcionó (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida 4.68 g, 15.0 mmol, rendimiento del 61%) en forma de un sólido cristalino blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (s, 9 H) 1.60 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 3.38 (d, J=4.01 Hz, 1 H) 4.87 - 4.97 (m, 1 H) 7.33 (d, J=10.32 Hz, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H). LCMS m/z 312.0 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.92 min.

Intermedio 191: (R)-N-((S)-1-(6-tert-butilpiridin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



25 (R)-N-((S)-1-(6-tert-butilpiridin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida se prepara con métodos similares a los utilizados para preparar el Intermedio 190. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.22 (s, 9 H) 1.37 (s, 9 H) 1.57 (d, J=6.75 Hz, 3 H) 3.31 (d, J=3.37 Hz, 1 H) 4.56 - 4.65 (m, 1 H) 7.32 (d, J=8.22 Hz, 1 H) 7.57 (dd, J=8.24, 2.23 Hz, 1 H) 8.54 (d, J=2.05 Hz, 1 H). MS m/z 283.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.51 min.

30 Intermedio 192: 1-(3-cloro-4-(ciclopentilcarbamoil)fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo



#### Etapa 1

35 A un matraz de fondo redondo con barra de agitación se le añadió ácido 4-((S)-1-aminoetil-2-clorobenzoico sal de HCl (1.05 g, 4.45 mmol) seguido de la adición de THF (40 mL). A esta solución se añadió DIEA 1.86 mL, 10.7 mmol). La mezcla de reacción se vuelve blanca turbia seguida de la adición de dicarbonato de di-tert-butilo (1.07 g, 4.89 mmol). La mezcla de reacción resultante se deja agitar durante 18 horas a temperatura ambiente. En ese momento, la reacción la mezcla se calentó luego a 60°C durante 2 horas en un baño de aceite. Luego se agregaron dicarbonato de di-tert-butilo (1.07 g, 4.89 mmol) y NMP (20 mL) y la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 2 horas a 60°C. Se eliminaron los volátiles. El aceite resultante se diluyó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron hasta obtener un tamaño viscoso aceite de color amarillo de ácido (S)-4-(1-(tert-butoxicarbonilamino)etil)-2-clorobenzoico (2.32 g, 6.19 mmol, 139% rendimiento) que contiene un exceso de

dicarbonato de di-*tert*-butilo y NMP. LCMS  $m/z$  284.9 (M + H)<sup>+</sup> (fragmento de ácido carboxílico + aducto de CH<sub>3</sub>CN), Rt 0.75 min.

## Etapa 2

5 A un matraz de fondo redondo con barra de agitación se le añadió ácido (S)-4-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-2-clorobenzoico (450 mg, 1.20 mmol), ciclopentilamina (355  $\mu$ L, 3.60 mmol), EDC HCl (460 mg, 2.40 mmol), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (229 mg, 1.68 mmol) y DMF (6 mL). A esta mezcla se añadió luego DIEA (629  $\mu$ L, 3.60 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron hasta un cristal marrón de 1-(3-cloro-4-(ciclopentilcarbamoil)fenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo 476 mg, 1.17 mmol, 97% de rendimiento). LCMS  $m/z$  367.0 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.90 min.

Los Intermedios en la Tabla 4s se prepararon por un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 192.

Tabla 4s.

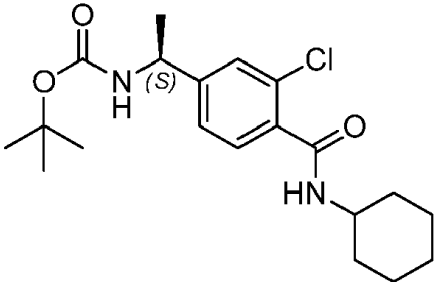
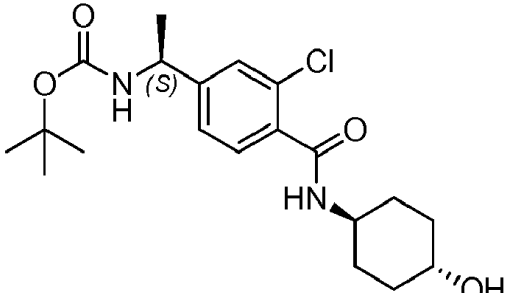
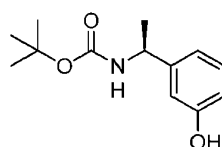
Intermedio 193	Intermedio 194
	

Tabla 4t. Nombre químico y señal de LCMS para cada intermedio enumerado en la Tabla 4s.

Intermedio: Nombre	LCMS
193: 1-(3-cloro-4-(ciclohexil carbamoil)fenil)etilcarbamato de (S)-butilo	MS $m/z$ 381.1 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.96 min.
194: (S)-1-(3-cloro-4-((1R,4S)-4-hidroxiciclohexil carbamoil)fenil)etilcarbamato de <i>tert</i> -butilo	MS $m/z$ 391.1 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.71 min.

15

Intermedio 195: 1-(3-hidroxifenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo



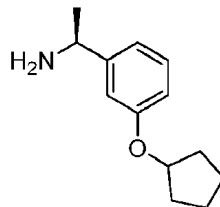
20 Se agitó una suspensión de (S)-3-(1-aminoetil)fenol (1.188 g, 6.84 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (1.747 mL, 7.53 mmol) en DCM (17.10 mL) a temperatura ambiente en N<sub>2</sub> mientras se añadía lentamente DIEA (1.434 mL, 8.21 mmol). Los materiales de partida inicialmente insolubles se disuelven lentamente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se concentró. El residuo oleoso se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado, seguido de salmuera. La capa acuosa original se volvió a extraer con EtOAc, que luego se lavó con salmuera y se combinó con el lote anterior de EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a 2.4 g de aceite amarillento claro crudo que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 30%), produciendo 1-(3hidroxifenil)(S)-*tert*-butil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo en forma de un aceite incoloro transparente, que solidifica al sentarse (1.79 g, 7.55 mmol, rendimiento 110%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.44 (br. s., 12 H) 4.08 - 4.18 (m, 1 H) 4.76 (br. s., 1 H) 6.72 (dd, J=7.46, 1.83 Hz, 1 H) 6.78 (br. s., 1 H) 6.88

25

## ES 2 645 968 T3

(br. s., 1 H) 7.16 - 7.24 (m, 1 H). LCMS m/z 223.0/182.0 (progenitor no observado, solo los fragmentos Boc) (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.71 min.

Intermedio 196: clorhidrato de (S)-1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etanamina



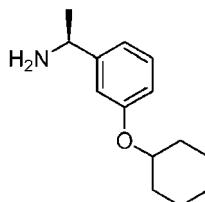
### 5 Etapa 1: Mitsunobu A

A una solución de 1-(3-hidroxifenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (107.5 mg, 0.453 mmol), PPh<sub>3</sub> (238 mg, 0.906 mmol) y ciclopentanol (0.164 mL, 1.812 mmol) en THF (2 mL) a temperatura ambiente se añadió DEAD (0.143 mL, 0.906 mmol) gota a gota bajo N<sub>2</sub>. La solución amarilla resultante se agitó durante 4 horas y luego se concentró. El aceite amarillo viscoso se volvió a disolver en DMSO y se purificó mediante HPLC en fase reversa. Las fracciones de producto combinadas se desalaron mediante la adición de una cantidad igual de EtOAc y aproximadamente 250 mg de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un embudo de separación. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para producir 1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etilcarbamato de (S)-butilo (75.1 mg, 0.246 mmol, 54.3% de rendimiento) como una película sólida blanca. LCMS m/z 291.1/250.0 (progenitor no observado, solo los fragmentos Boc) (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.07 min.

### 15 Etapa 2

Se disolvió 1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (75.1 mg, 0.246 mmol) en HCl 4M en dioxano (1 mL, 4.00 mmol) y la mezcla resultante se dejó en reposo durante 1 hora, luego se concentró para producir (S)-1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etanamina como una sal de HCl (rendimiento supuesto cuantitativo). LCMS m/z 206.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.61 min.

### 20 Intermedio 197: Hidrocloruro de (S)-1-(3-(ciclohexiloxi)fenil)etanamina



### Etapa 1: Mitsunobu B

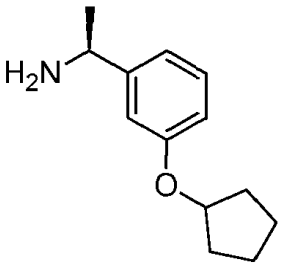
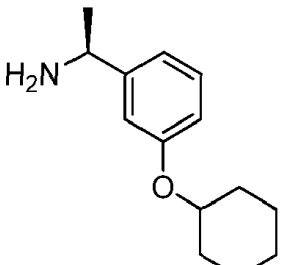
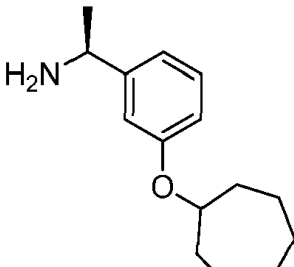
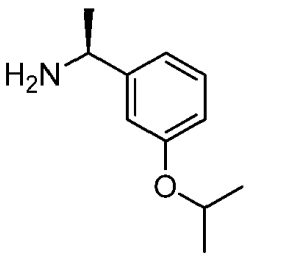
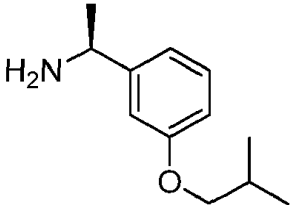
A una solución de 1-(3-hidroxifenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (100 mg, 0.421 mmol), ciclohexanol (0.180 mL, 1.686 mmol) y PPh<sub>3</sub> (221 mg, 0.843 mmol) en THF (2 mL), se añadió DEAD (0.133 mL, 0.843 mmol) gota a gota, bajo N<sub>2</sub>, a temperatura ambiente. La solución amarilla resultante se agitó durante 3 horas, momento en el que se añadió otro lote de ciclohexanol (0.180 mL, 1.686 mmol), PPh<sub>3</sub> (221 mg, 0.843 mmol) y 10 minutos más tarde DEAD (0.133 mL, 0.843 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y luego se concentró. El aceite transparente crudo se volvió a disolver en DMSO y se purificó mediante HPLC en fase reversa. Las fracciones de producto combinadas se desalaron mediante la adición de una cantidad igual de EtOAc y aproximadamente 250 mg de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un embudo de separación. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para producir 1-(3-(ciclohexiloxi)fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (74.1 mg, 0.232 mmol, 55.0% de rendimiento) como una película transparente incolora. LCMS m/z 305.0/264.0 (progenitor no observado, solo los fragmentos Boc) (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.12 min.

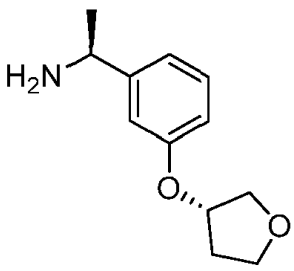
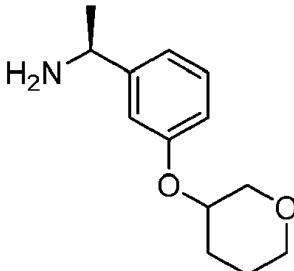
### Etapa 2

Se disolvió 1-(3-(ciclohexiloxi)fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (74.1 mg, 0.232 mmol) en HCl 4M en dioxano (1 mL, 4.00 mmol) y se dejó que la mezcla resultante se sentara durante 1 hora, luego se concentró para producir (S)-1-(3-(ciclohexiloxi)fenil)etanamina como una sal de HCl (rendimiento asumido cuantitativo). LCMS m/z 220.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.66 min.

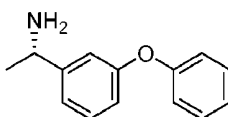
Los intermedios en la Tabla 4v se prepararon usando el método descrito para la preparación del Intermedio 196 o el Intermedio 197.

Tabla 4v.

Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
198: (S)-1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etanamina		MS m/z 206.1 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.61 min.
199: (S)-1-(3-(ciclohexiloxi)fenil)etanamina		MS m/z 220.1 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.66 min.
200: (S)-1-(3-(cicloheptiloxi)fenil)etanamina		MS m/z 234.1 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.73 min.
201: (S)-1-(3-isopropoxifenil)etanamina		MS m/z 180.1 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.50 min.
202: (S)-1-(3-isobutoxifenil)etanamina		MS m/z 194.1 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.61 min.

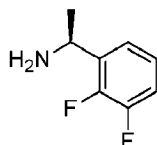
Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
203: (S)-1-(3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)etanamina		MS m/z 208.1 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.41 min.
204: (1 S)-1-(3-(tetrahydro-2H-piran-3-iloxi)fenil)etanamina		MS m/z 222.1 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.46 min.

Intermedio 205: (S)-1-(3-fenoxifenil)etanamina



5 En un vial de microondas de 20 mL se ponderó el ligando 1-(piridin-2-il)propan-2-ona (90 mg, 0.665 mmol), fenol (407 mg, 4.32 mmol), CuBr (47.7 mg, 0.332 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2166 mg, 6.65 mmol). A la mezcla se añadió DMSO (5 mL) y (S)-1-(3-bromofenil)etanamina (0.5 mL, 3.32 mmol). El tubo se lavó con N<sub>2</sub>, se tapó y la mezcla negra se calentó en el baño de aceite a 90°C durante 18 horas. La mezcla heterogénea se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un embudo de frita de vidrio, eluyendo con EtOAc y otros 5 mL de DMSO. Los volátiles se eliminaron luego a vacío y el líquido marrón crudo se filtró a través de un filtro de PTFE de 1 µm y se purificó mediante HPLC en fase reversa. Las fracciones de producto combinadas se desalaron mediante la adición de una cantidad igual de EtOAc y aproximadamente 250 mg de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un embudo de separación. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para producir (S)-1-(3-fenoxifenil)etanamina (361.5 mg, 1.678 mmol, rendimiento del 50.5%) en forma de un aceite ámbar. LCMS m/z 214.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.61 min.

Intermedio 206: (S)-1-(2,3-difluorofenil)etanamina



15 Etapa 1

Se añadió 2,3-difluorobenzaldehído (0.5 g, 3.52 mmol), (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0.469 g, 3.87 mmol) y DCE (7.04 mL) a un matraz de fondo redondo secado al horno con barra de agitación. A esta mezcla se le añadió luego sulfato de cobre (II) (0.842 g, 5.28 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 55°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite que lavaba sólidos con DCE. Se concentró el filtrado combinado para proporcionar un aceite amarillo viscoso de (R,E)-N-(2,3-difluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0.8007 g, 3.26 mmol, rendimiento del 93%). LCMS m/z 246.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.91 min.

Etapa 2

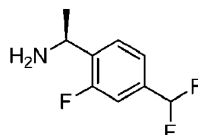
A una solución de (R,E)-N-(2,3-difluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0.800 g, 3.26 mmol) en DCM (32.6

mL), se enfrió a 0°C (agua/baño de hielo) en N<sub>2</sub>, se añadió MeMgBr 3M (4.35 mL, 13.05 mmol) en éter dietílico. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos a 0°C. Luego se deja calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y luego se inactivó con la adición lenta de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con EtOAc. Las fases se dividieron en fase  
 5 acuosa extraída con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar (R)-N-((S)-1-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0.7868 g, 3.01 mmol, rendimiento del 92%) en forma de un sólido amarillo. LCMS m/z 262.0 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.70 min.

### Etapa 3

10 A un matraz de fondo redondo que contenía (R)-N-((S)-1-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (786.8 mg, 3.01 mmol) se añadió dioxano (10.000 mL). A esta solución se añadió HCl en dioxano 4.0M (1.505 mL, 6.02 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en 10 mL de Et<sub>2</sub>O y se concentró de nuevo. Se volvió a agregar Et<sub>2</sub>O y la mezcla resultante se sometió a sonificación y se filtró un material sólido y se secó para proporcionar (S)-1-(2,3-difluorofenil)etanamina (0.4213 g, 2.176  
 15 mmol, rendimiento 72.3%) como una sal de HCl cristalina blanca. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm 1.55 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 4.71 (q, J=6.96 Hz, 1 H) 7.10 - 7.26 (m, 3 H); LCMS m/z 158.0 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.37 min.

Intermedio 207: (S)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etanamina



### Etapa 1: Preparación de 1-bromo-4-(difluorometil)-2-fluorobenceno

20 Se calienta cuidadosamente una mezcla de 4-bromo-3-fluorobenzaldehído (2.03 g, 10 mmol) y trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST, 1.32 mL, 10 mmol) hasta que se produce una reacción exotérmica, luego se calienta a 60°C por 15 min., y se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (20 mL) y se vertió en hielo/agua (30 mL). La mezcla se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> hasta ~pH 8. La capa acuosa separada se extrajo con DCM (20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida.  
 25 El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, 40 g, heptano/acetato de etilo], proporcionando 1-bromo-4-(difluorometil)-2-fluorobenceno (0.845 g) en forma de un aceite incoloro transparente.

### Etapa 2: Preparación de 4-(difluorometil)-2-fluorobenzaldehído

A una solución de 1-bromo-4-(difluorometil)-2-fluorobenceno (311 mg, 1.382 mmol) en THF (2.99 mL) se añadió butillitio (solución 1.6M en hexanos, 0.881 mL, 1.410 mmol) durante ~5 min a -78°C. La mezcla de reacción se agitó  
 30 durante 30 minutos a -78°C y luego se añadió DMF (0.161 mL, 2.073 mmol) gota a gota durante ~1 min. Se continuó la agitación durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de HCl 1M/MeOH (2:1, 3 mL) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 5 mL de agua. La capa acuosa separada fue con éter (5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa 1 M de NaOH (10 mL) y salmuera saturada (10 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Reacción repetida con  
 35 420 mg de 1-bromo-4-(difluorometil)-2-fluorobenceno y materiales crudos combinados para la purificación. El material en crudo se purificó mediante cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, 24 g, heptano/acetato de etilo], proporcionando 4-(difluorometil)-2-fluorobenzaldehído (162.8 mg) en forma de un aceite amarillo.

### Etapa 3: Preparación de (R,E)-N-(4-(difluorometil)-2-fluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida

Se añadió a una mezcla de 4-(difluorometil)-2-fluorobenzaldehído (162 mg, 0.930 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (124 mg, 1.023 mmol) en DCE (3 mL) sulfato de cobre (223 mg, 1.396 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 55°C durante 38 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celites y se lavó con DCE. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (R,E)-N-(4-(difluorometil)-2-fluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (266  
 40 mg) en forma de un aceite amarillo, que se usó sin más purificación. LCMS m/z 278.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.98 min.

### Etapa 4: Preparación de (R)-N-((S)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

A una solución de (R,E)-N-(4-(difluorometil)-2-fluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (266 mg, 0.959 mmol) en DCM (9.6 mL) se añadió bromuro de metilmagnesio (3M en dietiléter: 1.20 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min a 0°C, se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1  
 50 hora a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C y se detuvo cuidadosamente con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 mL). La fase acuosa separada se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en crudo se purificó mediante cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, 40 g, heptano/acetato de etilo], proporcionando (R)-N-((S)-1-(4-

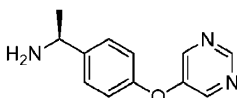


(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (160.5 mg) en forma de un sólido de color blanco. LCMS m/z 294.5 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.85 min.

Etapa 5: Preparación de (S)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etanamina

5 A (R)-N-((S)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (160 mg, 0.545 mmol) se añadió HCl 4M en dioxano (409 µL) para dar una solución amarilla. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante ~1 hora. A la mezcla se añadió dietiléter lentamente (-20 mL). Los sólidos se separaron por filtración, se suspendieron en éter dietílico, se filtraron y se enjuagaron con éter dietílico, se secaron bajo presión reducida proporcionando (S)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etanamina (103 mg) en forma de un sólido blanquecino, que se usó sin mayor purificación. LCMS m/z 190.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.42 min.

10 Intermedio 208: (S)-1-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)etanamina



Etapa 1: Preparación de 4-(pirimidin-5-iloxi)benzaldehído

15 A una solución de pirimidin-5-ol (500 mg, 5.20 mmol) en DMF (5.20 mL) en argón se añadió 4-fluorobenzaldehído (0.558 mL, 5.20 mmol), metanosulfato de sodio (133 mg, 1.30 mmol) y carbonato de potasio (1.079 g, 7.81 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (25 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, 24 g, heptano/acetato de etilo], proporcionando 4-(pirimidin-5-iloxi)benzaldehído (666 mg) en forma de un sólido amarillo. LCMS m/z 201.0 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.52 min.

20 Etapa 2: Preparación de (R,E)-2-metil-N-(4-(pirimidin-5-iloxi)encilideno)propano-2-sulfonamida

25 Una mezcla de 4-(pirimidin-5-iloxi)benzaldehído (666 mg, 3.33 mmol), (R)-(+)-tert-butanosulfonamida (450 mg, 3.71 mmol) y sulfato de cobre anhidro (796 mg, 4.99 mmol) en dicloroetano (7.648 mL) y bajo argón se calentó a 55°C durante ~21 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite, se eluyó con DCM (5x10 mL). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el aceite amarillento resultante se purificó por cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, 24 g, heptano/acetato de etilo] proporcionando (R,E)-2-metil-N-(4-(pirimidin-5-iloxi)encilideno)propano-2-sulfonamida (836 mg) en forma de un aceite viscoso pálido. LCMS m/z 304.0 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.79 min.

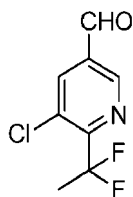
Etapa 3: Preparación de 2-metil-N-((S)-1-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)etil)propano-2-sulfonamida

30 Se enfrió una solución de (R,E)-2-metil-N-(4-(pirimidin-5-iloxi)encilideno)propano-2-sulfonamida (830 mg, 2.74 mmol) en DCM (6.72 mL) a -40°C. A la solución se añadió bromuro de metilmagnesio (3M en éter dietílico, 1.81 mL) gota a gota durante 10 min. Se añadieron DCM adicionales (5 mL) para retener la agitación. La suspensión amarilla se agitó a -40°C durante ~30 min mientras se calentaba a -20°C. La mezcla se enfrió a -40°C y se añadió bromuro de metilmagnesio adicional (3M en dietiléter, 1.8 mL). La suspensión se agitó durante ~3 horas mientras se calentaba lentamente a -20°C. La mezcla se enfrió a ~40°C, y se añadió bromuro de metilmagnesio adicional (3M en dietiléter, 0.4 mL). La suspensión se agitó durante 30 minutos y se dejó calentar a -10°C. La mezcla se inactivó lentamente durante 10 minutos con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (10 mL). La mezcla se diluyó con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL) y agua (15 mL). La fase acuosa separada se extrajo con DCM (2 x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna [SiO<sub>2</sub>, 40 g, heptano/acetato de etilo seguido de MeOH al 5% en EtOAc] proporcionando 2-metil-N-((S)-1-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)etil)propano-2-sulfonamida (55 mg; pureza ~87%) en forma de un sólido blanquecino. LCMS m/z 320.0 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.69 min.

Etapa 4: Preparación de (S)-1-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)etanamina

45 A 2-metil-N-((S)-1-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)etil)propano-2-sulfonamida (55 mg, 0.172 mmol) se añadió HCl 4M en dioxano (800 µL, 3.20 mmol) para dar una suspensión blanca. Esta mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante ~35 min y se concentró a presión reducida para proporcionar (S)-1-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)etanamina (44 mg) bruta como su sal de HCl, que era usado sin más purificación. LCMS m/z 217.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.37 min.

Intermedio 209: 5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)nicotinaldehído



Etapa 1: Preparación de 5,6-dicloronicotinato de etilo

5 A una solución de ácido 5,6-dicloronicotínico (20.01 g, 104 mmol) en EtOH (500 mL) a 20°C se añadió clorotrimetilsilano (132 mL, 1042 mmol). La reacción se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró luego y se diluyó con EtOAc (500 mL), y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2x100 mL) y salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó a continuación (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo final (21.25 g). LCMS m/z 220.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.94 min.

Etapa 2: Preparación de 6-acetil-5-cloronicotinato de etilo

10 A una suspensión de 5,6-dicloronicotinato de etilo (5.26 g, 23.90 mmol) y cloruro de tetraetilamonio (11.88 g, 71.7 mmol) en MeCN (50 mL) se le añadió tributil(1-etoxivinil)estannano (9.50 g, 26.3 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0.671 g, 0.956 mmol). La reacción se selló, se calentó a 80°C durante 5 horas. Resultó una solución clara de color oscuro. La mezcla de reacción se enfrió luego a 20°C, se concentró y se diluyó con EtOAc (200 mL), y se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL). Después, la fase orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 5-cloro-6-(1-etoxivinil)nicotinato de etilo crudo. El residuo se disolvió luego en THF (100 mL) y se añadió HCl (20 mL, 3M en H<sub>2</sub>O). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 5 horas, y se añadió solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> hasta pH=8. La mezcla se diluyó luego con EtOAc (200 mL) y agua (50 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar el producto deseado (3.56 g). LCMS m/z 228.5 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.83 min.

Etapa 3: Preparación de 5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)nicotinato de etilo

20 A una solución de 6-acetil-5-cloronicotinato de etilo (3.01 g, 13.22 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (7 mL) se añadió DAST (5.20 mL, 39.7 mmol) y etanol (0.061 g, 1.32 mmol). La reacción se selló, se calentó a 60°C durante 24 horas. Resultó una solución clara de color oscuro. La mezcla de reacción se enfrió luego a 20°C, y se añadió cuidadosamente con solución acuosa fría concentrada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). El compuesto orgánico se secó a continuación (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (0-20 por ciento de EtOAc-Hexanos) para proporcionar el producto deseado en forma de un aceite amarillo (2.88 g). LCMS m/z 250.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.99 min.

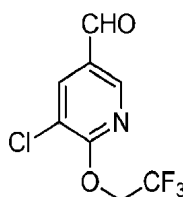
Etapa 4: Preparación de (5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metanol

30 A una solución de 5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)nicotinato de etilo (2.68 g, 10.74 mmol) en Et<sub>2</sub>O (40 mL) se añadió LiBH<sub>4</sub> (0.351 g, 16.10 mmol), seguido de la adición gota a gota metanol (0.653 mL, 16.10 mmol). La reacción se calentó a reflujo a 40°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C, y se inactivó con HCl (1M) hasta pH=2 para la capa acuosa. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x50 mL). La fase orgánica se secó a continuación (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo final (2.12 g). LCMS m/z 208.0 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.63 min.

Etapa 5: Preparación de 5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)nicotinaldehído

35 A una solución de (5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metanol (2.12 g, 10.21 mmol) en DCM (100 mL) se añadió PCC (3.30 g, 15.32 mmol). La reacción se agitó a 20°C durante 3 horas. Resultó una suspensión de color oscuro. LCMS mostró una conversión limpia al producto. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de una almohadilla de celite, y se lavó con DCM (200 mL). El filtrado se concentró a continuación para dar el producto en crudo (1.78 g). LCMS m/z 224.0 (M + H<sub>2</sub>O + H)<sup>+</sup>, Rt 0.72 min.

40 Intermedio 210: 5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinaldehído



Etapa 1: Preparación de 5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de etilo

5 A una solución de 5,6-dicloronicotinato de etilo (6.28 g, 28.5 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (2.71 mL, 37.1 mmol) en THF (90 mL) a -73°C se añadió NaHMDS (37.1 mL, 37.1 mmol). La reacción se agitó a -73°C durante 30 minutos, luego a 0°C durante 5 horas. La reacción se interrumpió con 30 mL de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla de reacción se vertió luego en 50 mL de salmuera y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x100 mL). Los orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice con 100% de heptano a 30% de EtOAc en heptano proporcionó el producto final (7.51 g). LCMS m/z 284.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.07 min.

Etapa 2: Preparación de (5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol

10 A una solución de 5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de etilo (7.51 g, 26.5 mmol) en Et<sub>2</sub>O (200 mL) se añadió LiBH<sub>4</sub> (0.865 g, 39.7 mmol), seguido de gota a gota adición sabia de metanol (1.611 mL, 39.7 mmol). La reacción se calentó a reflujo a 40°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C, y se inactivó con HCl (1M) hasta pH=2 para la capa acuosa. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x200 mL). La fase orgánica se secó a continuación (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo final (6.31 g). LCMS m/z 242.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.77 min.

Etapa 3: Preparación de 5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinaldehído

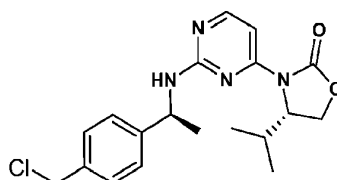
15 A una solución de (5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol (4.00 g, 16.56 mmol) en EtOAc (15 mL) se añadió óxido de manganeso (IV) (16.93 g, 166 mmol). La reacción se calentó con microondas a 120°C durante 30 minutos. La mezcla se filtró a continuación a través de una almohadilla de celite y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró para dar el producto en crudo (3.38 g).

20 Los intermedios en la Tabla 4w se prepararon con procedimientos similares a los utilizados para preparar el Intermedio 210 y 192.

Tabla 4w.

Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
211: (R)-N-((S)-1-(5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida		MS m/z 325.2 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.85 min.
212: (R)-N-((S)-1-(5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida		MS m/z 359.1 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 0.95 min.

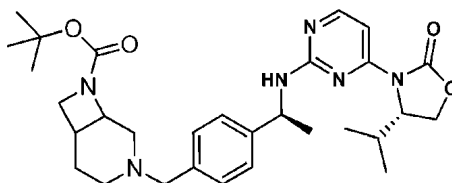
Intermedio 213: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(clorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona



25 A una solución de (S)-3-(2-((S)-1-(4-(hidroximetil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (71 mg, 0.2 mmol) en DCM (2 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (27 mg, 0.24 mmol) y DIPEA (0.070 mL, 0.4 mmol). La solución se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se lavó con agua y salmuera. Después de la separación, la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto en crudo se usó para el siguiente paso sin más purificación. MS m/z 373.4 (M - H).

30

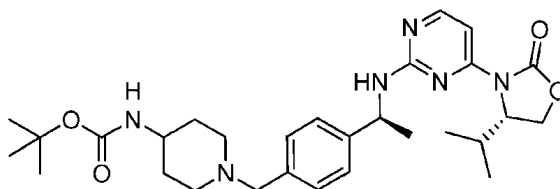
Intermedio 214: 3-(4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)bencil)-3,8-diazabicyclo[4.2.0]octano-8-carboxilato de tert-butilo



5 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido blanco (64 mg, 58.1% de rendimiento), con procedimientos similares a los utilizados para preparar el Intermedio 128, pero utilizando 4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzaldehído y 3,8-diazabicyclo[4.2.0]octano-8-carboxilato de tert-butilo.

10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (dd,  $J = 5.9, 0.9$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 4H), 5.39 (br s, 1 H), 5.02 (br s, 1 H), 4.62-4.59 (m, 1 H), 4.28 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1 H), 4.21 (dd,  $J = 9.0, 3.2$  Hz, 2H), 3.89 (td,  $J = 7.7, 1.9$  Hz, 1 H), 3.54 - 3.50 (m, 2H), 3.03 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1 H), 2.65 - 2.60 (m, 1 H), 2.54 - 2.40 (m, 2H), 2.10 (br s, 1 H), 1.99 - 1.88 (m, 1 H), 1.79 - 1.72 (m, 1 H), 1.65 (br s, 1 H), 1.52 (dd,  $J = 6.8, 1.9$  Hz, 3H), 1.38 (t,  $J = 7.7$  Hz, 9H), 0.71 (br s, 3H), 0.66 (br s, 3H). MS  $m/z$  569.1 (M + H).

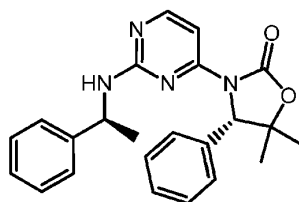
Intermedio 215: 1-(4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)bencil)piperidin-4-ilcarbamato de tert-butilo



15 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido blanco (32 mg, rendimiento del 59%), con procedimientos similares a los utilizados para preparar el Intermedio 128, pero utilizando 4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzaldehído y de tert-butilo piperidin-4-ilcarbamato. MS  $m/z$  539.4 (M + H).

## 20 Ejemplos

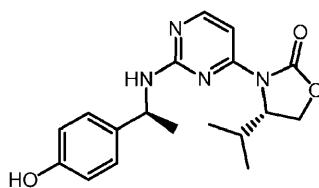
### Ejemplo 1: (S)-5,5-dimetil-4-fenil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona



25 Una solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona (33.9 mg, 0.112 mmol) y (S)-(-)-1-feniletanamina (0.15 mL, 1.2 mmol, 10 equiv.) en DMSO (1 mL) se calentó a 110°C durante 140 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 10 a 50%) proporcionó (S)-5,5-dimetil-4-fenil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (37.0 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 85%.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.06 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 7.43 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 7.31 - 7.24 (m, 3 H), 7.19 - 7.11 (m, 5 H), 7.01 (br s 2 H), 5.48 (s, 1 H), 4.86 - 4.80 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.43 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H), 0.98 (s, 3 H); HRMS(B)  $m/z$  389.1987 (M + H)<sup>+</sup>.

Procedimiento Alternativo

### Ejemplo 113: (S)-3-(2-((S)-1-(4-hidroxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona



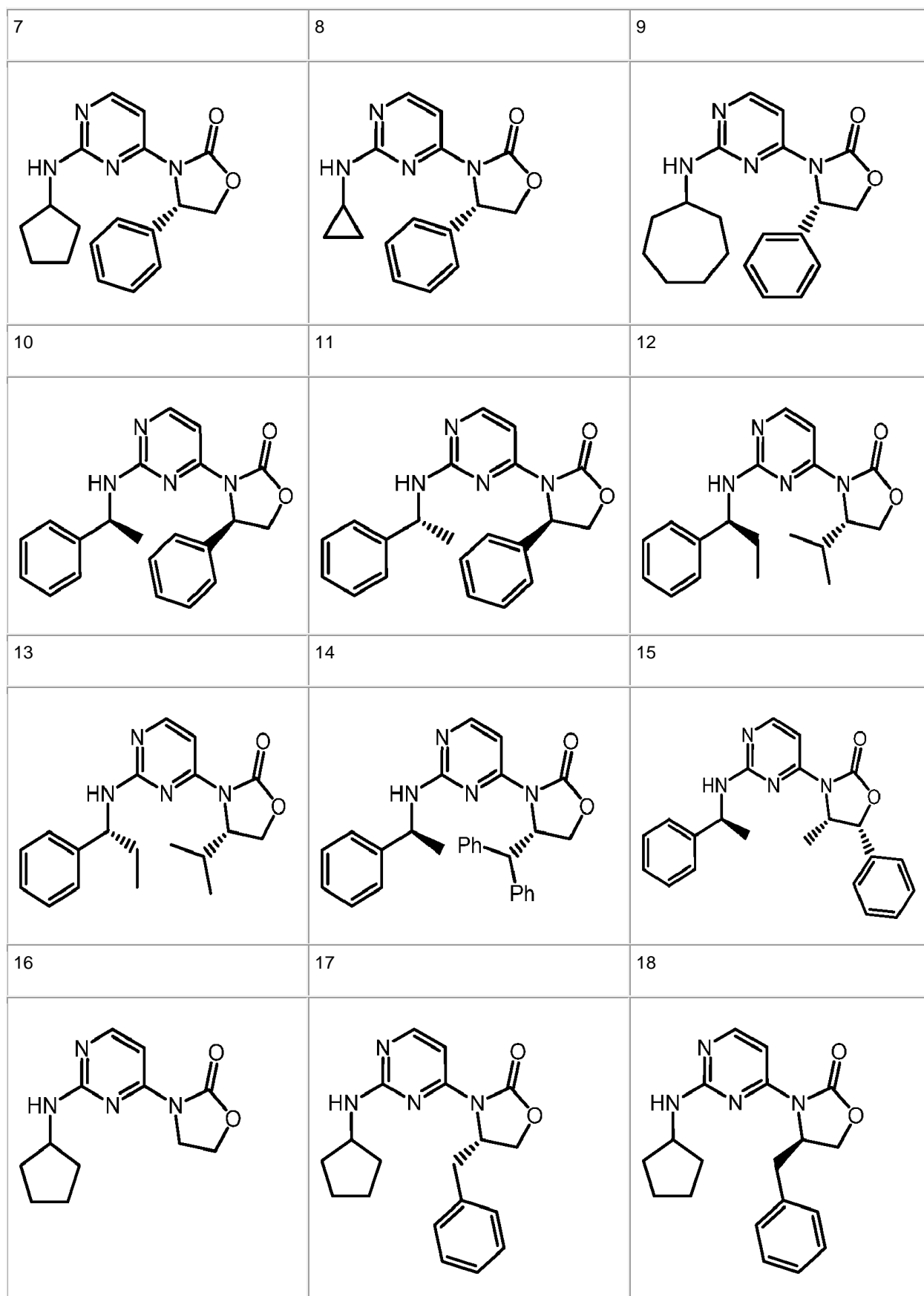
Una solución de clorhidrato de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (42 mg, 0.17 mmol), (S)-4-(1-aminoetil)fenol (107 mg, 0.616 mmol, 3.5 equivalentes) e *i*Pr<sub>2</sub>Net (0.121 mL, 0.695 mmol, 4.0 equivalentes) en DMSO (1 mL) se calentó a 110°C durante 3 h y a 130°C durante 2 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 10 a 80%) proporcionó (S)-3-(2-((S)-1-(4-hidroxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (3 mg) con un 5% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.12 (d, J 8.1 Hz, 2 H), 6.72 - 6.68 (m, 2 H), 4.95 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.69 - 4.65 (m, 1 H), 4.35 - 4.28 (m, 2 H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.75 (br s, 3 H), 0.62 (br s, 3 H); HRMS(B) m/z 343.1776 (M + H)<sup>+</sup>.

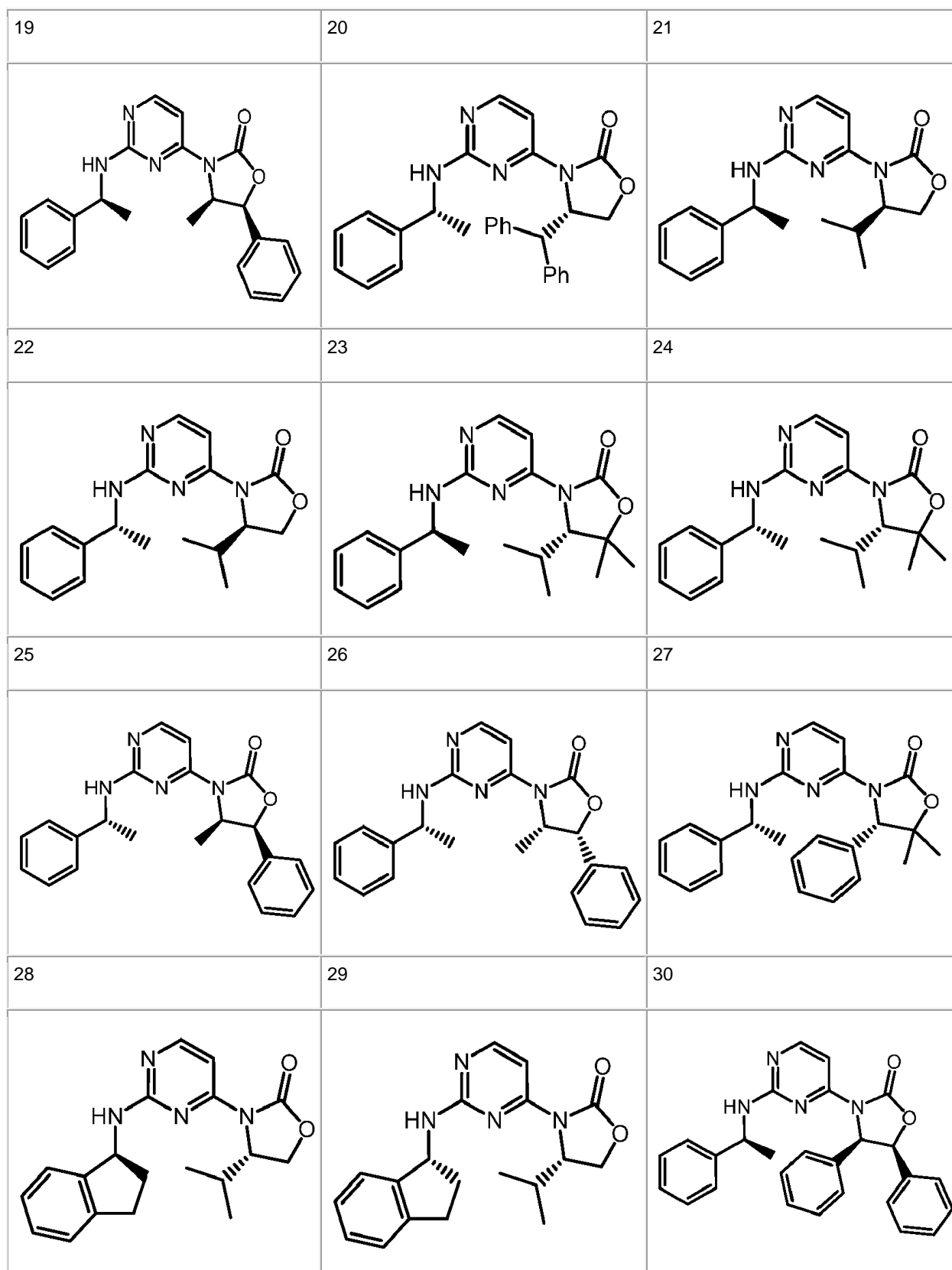
Los compuestos en la Tabla 5 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de los Ejemplos 1 y 113.

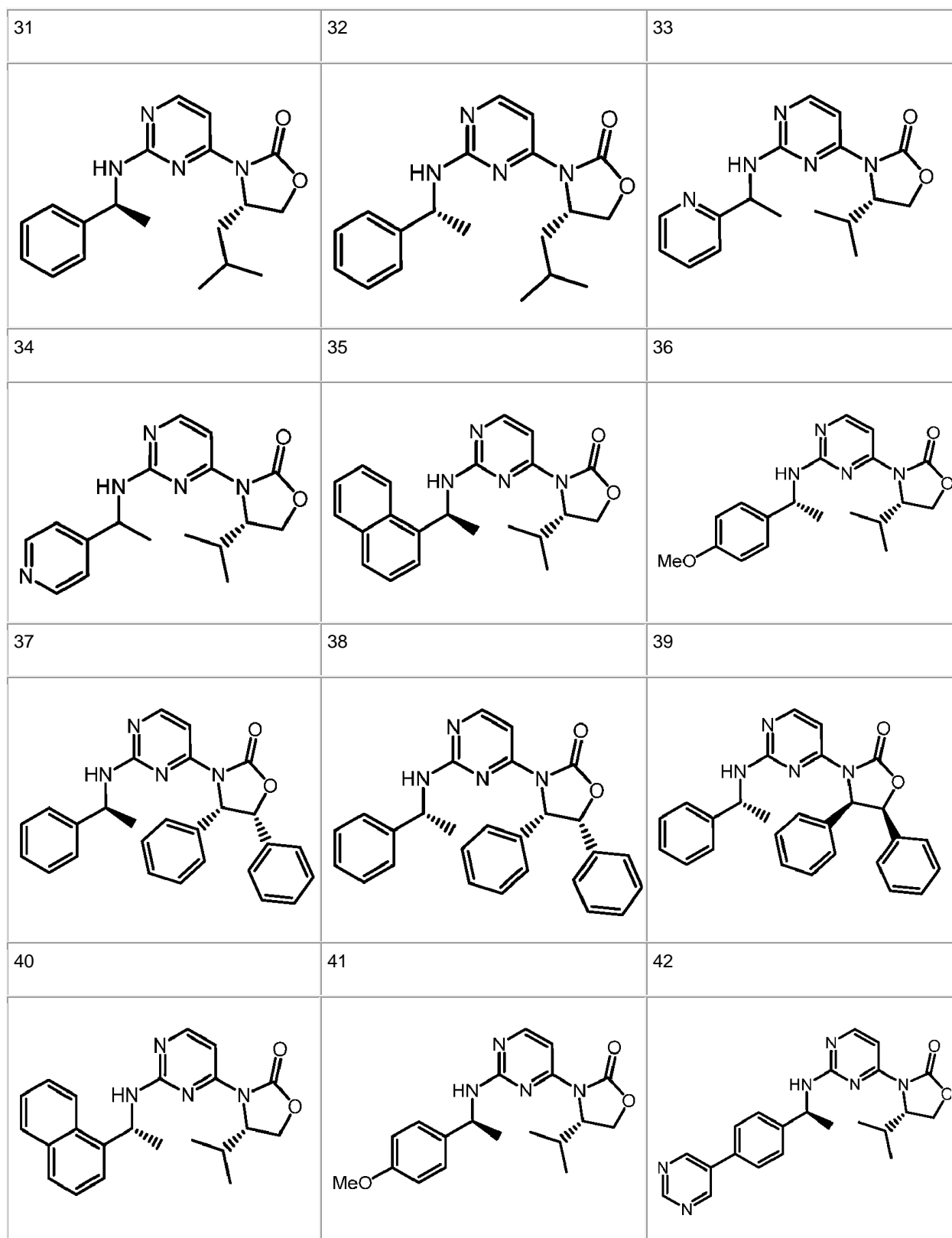
Tabla 5.

1	2	3
4	5	6

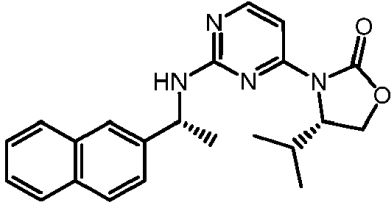
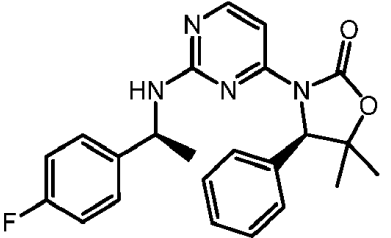
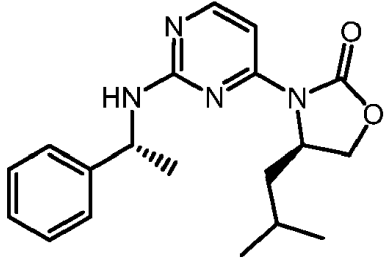
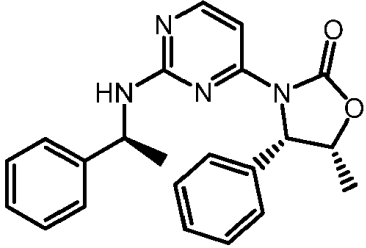
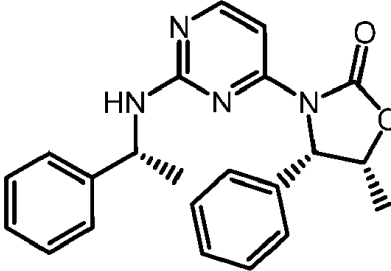
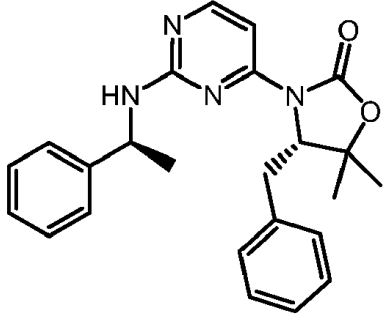
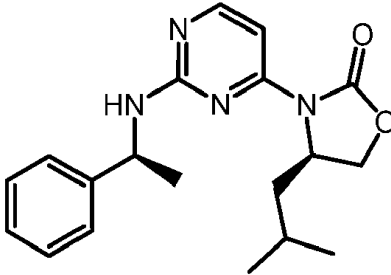
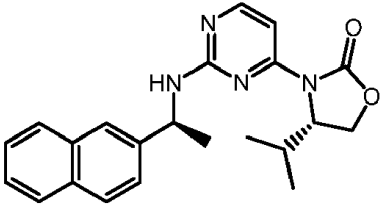
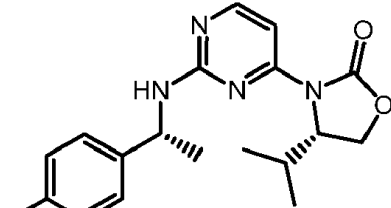
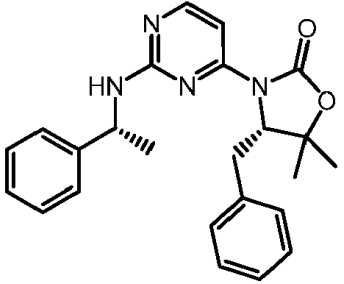
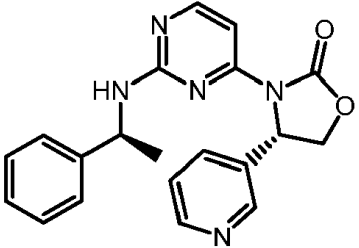
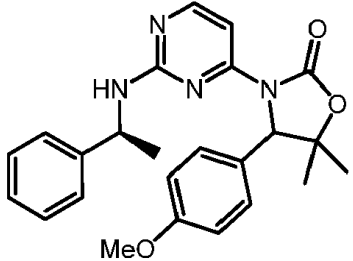
15

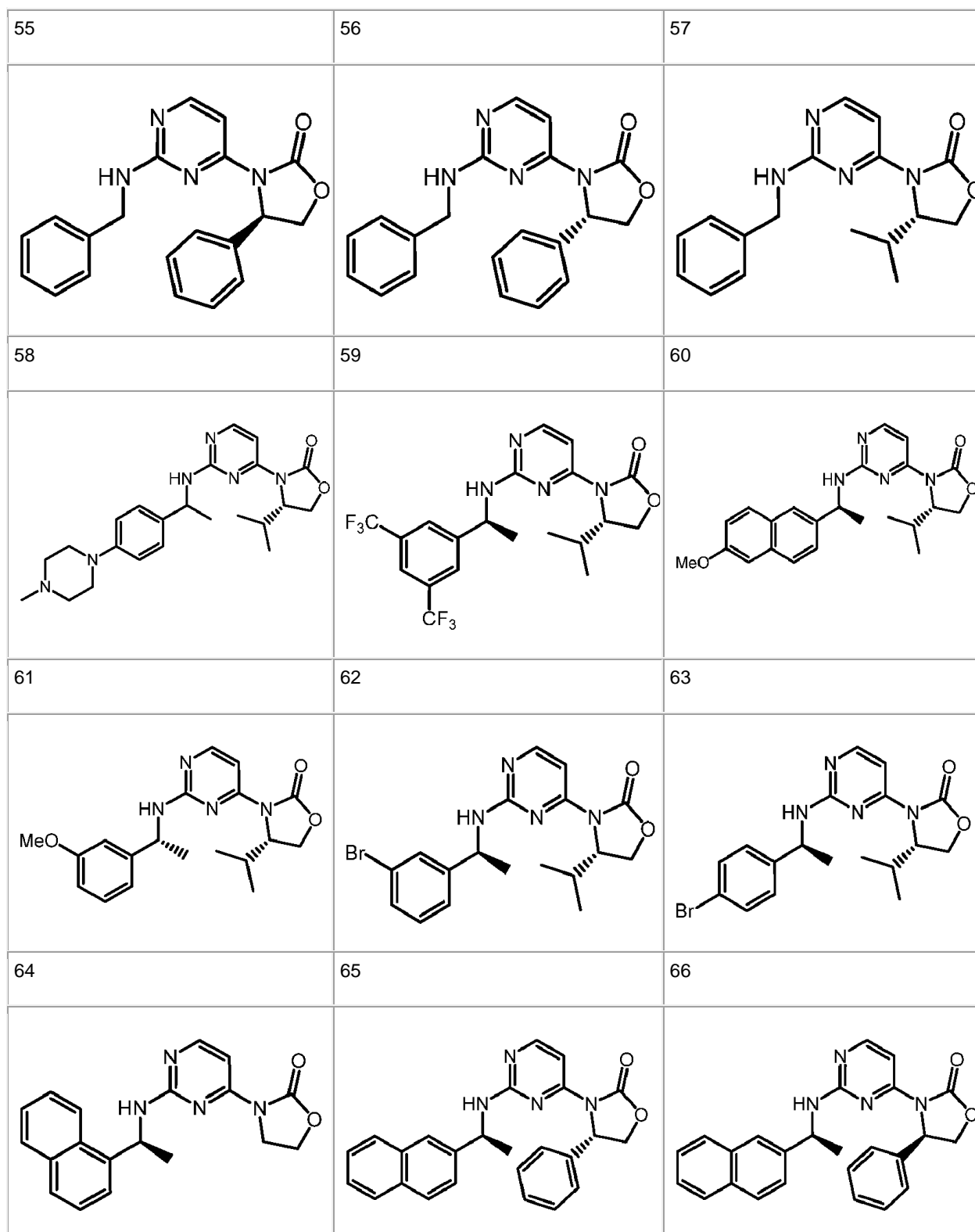


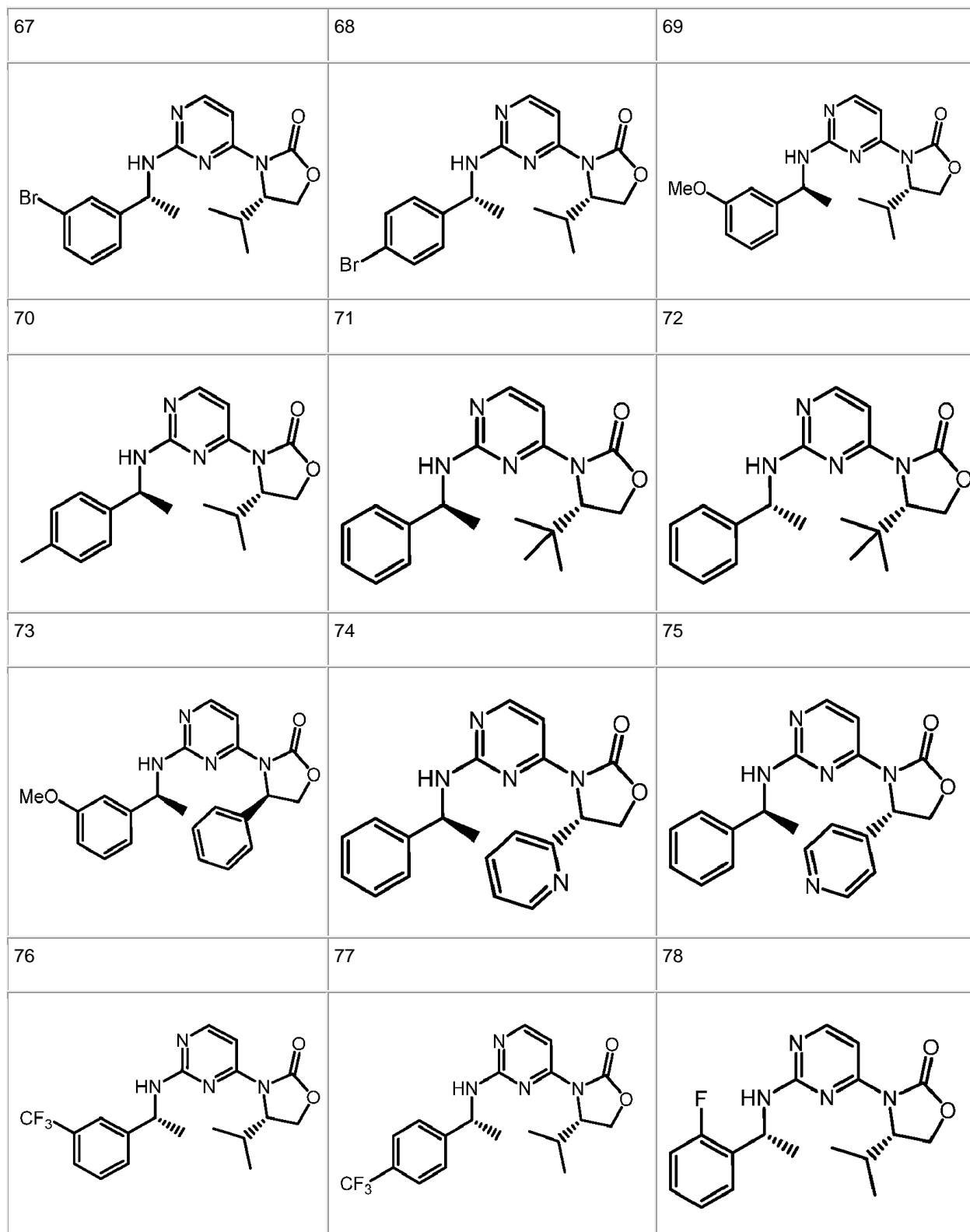


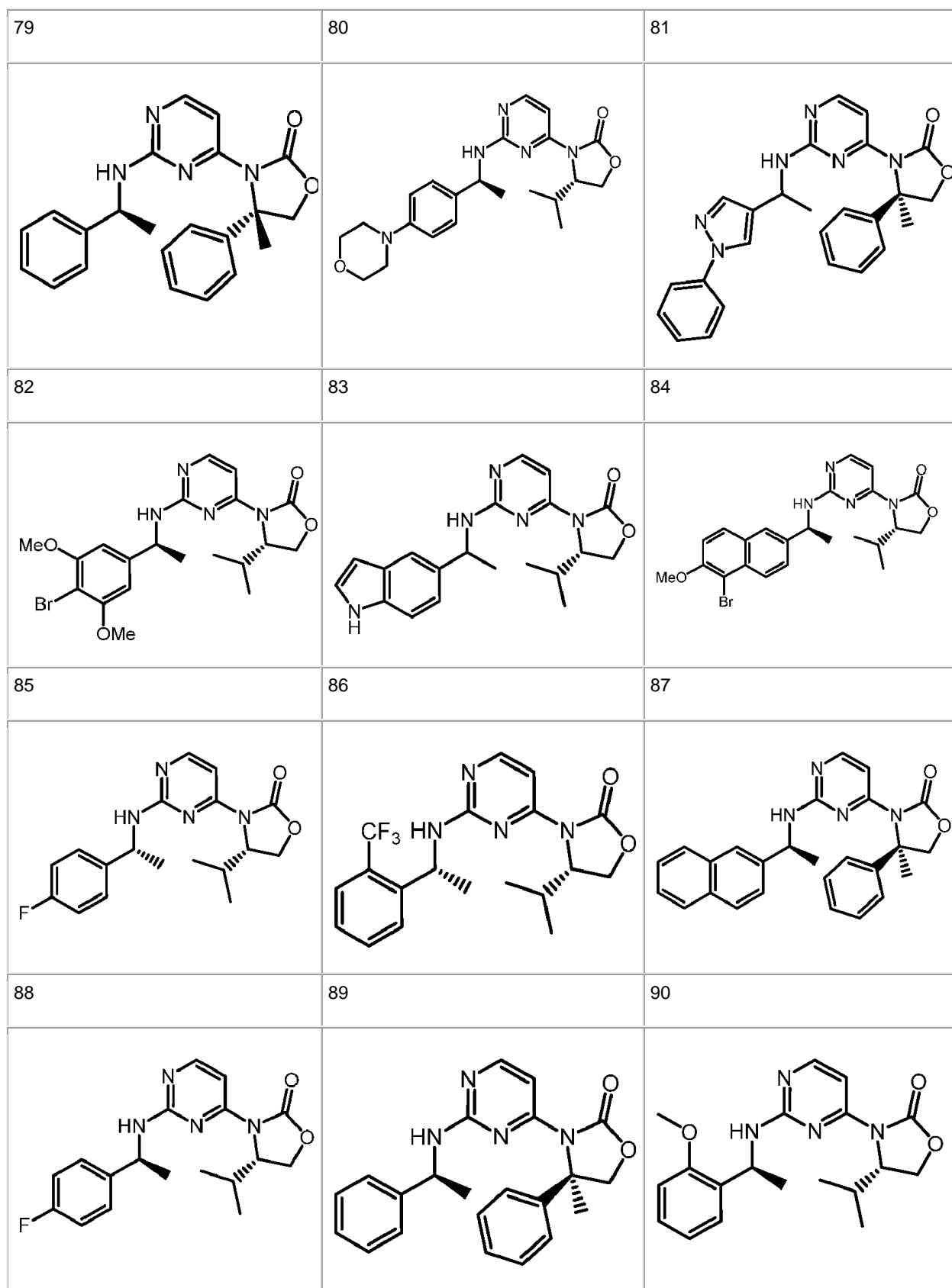


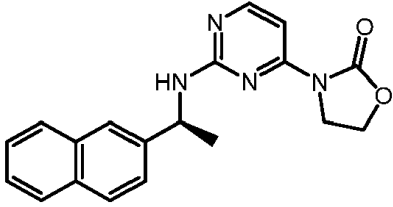
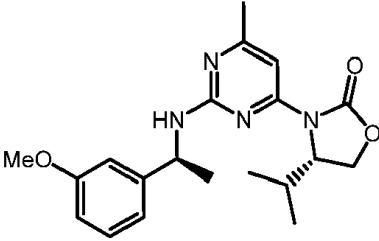
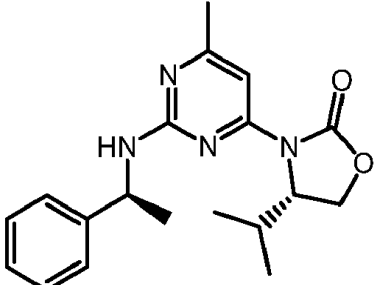
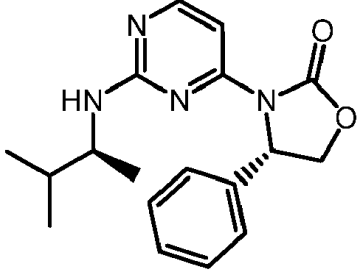
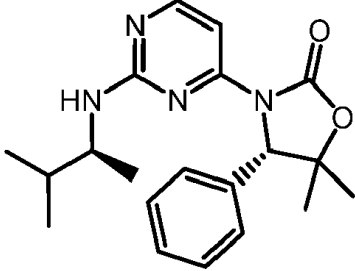
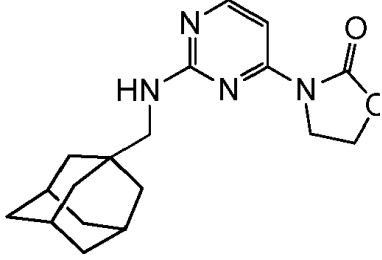
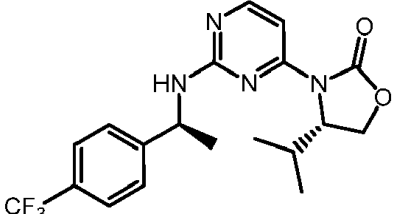
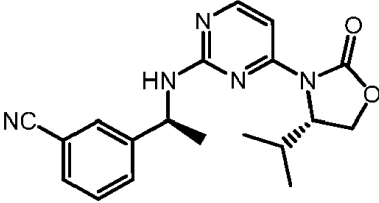
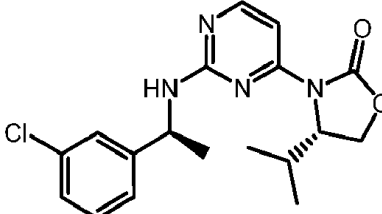
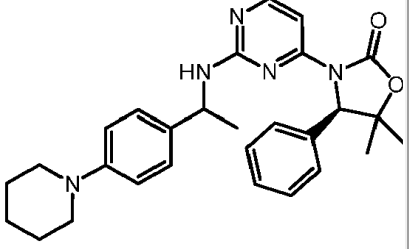
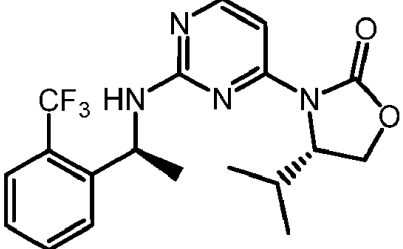
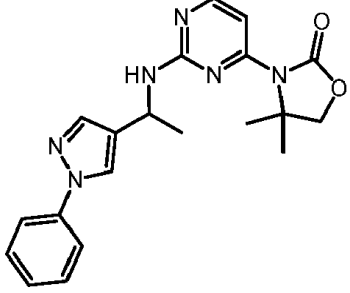


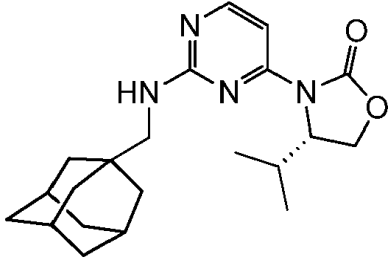
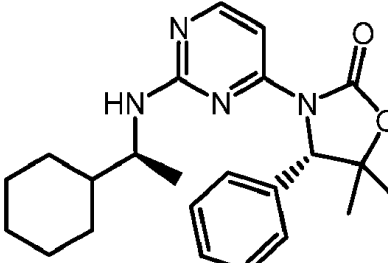
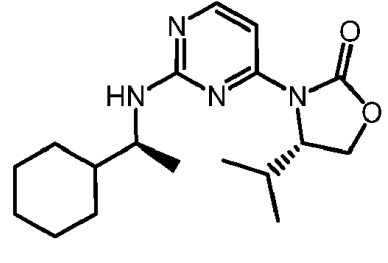
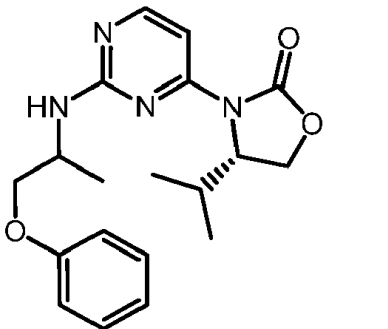
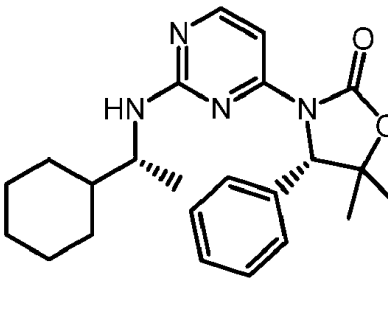
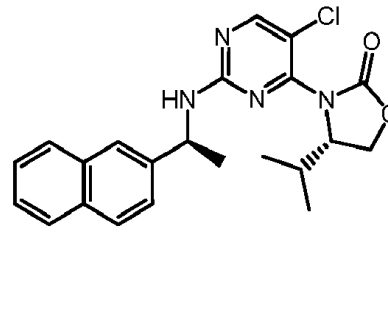
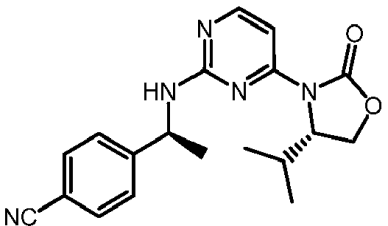
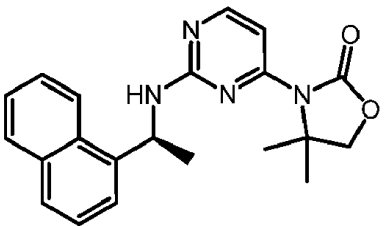
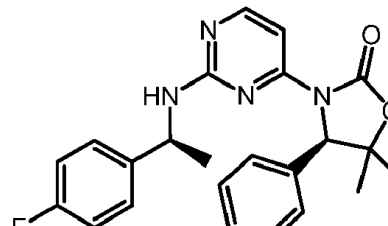
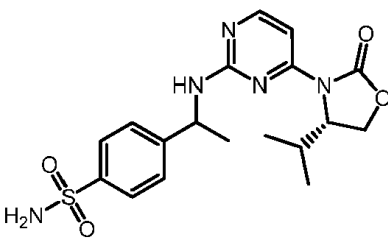
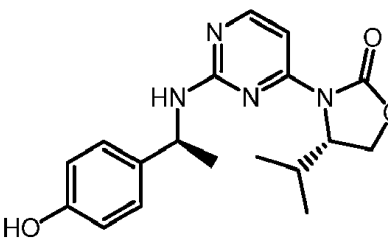
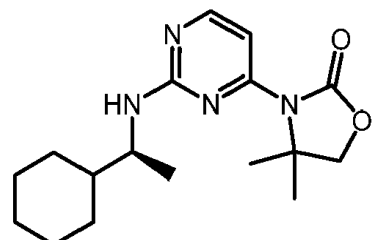
43	44	45
		
46	47	48
		
49	50	51
		
52	53	54
		



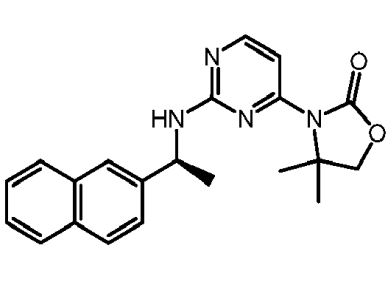
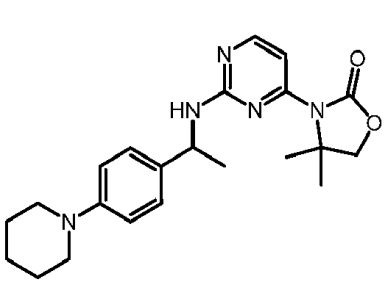
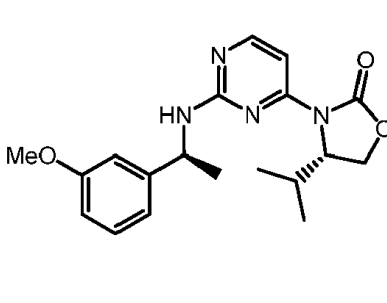
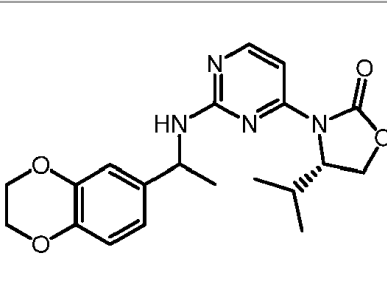
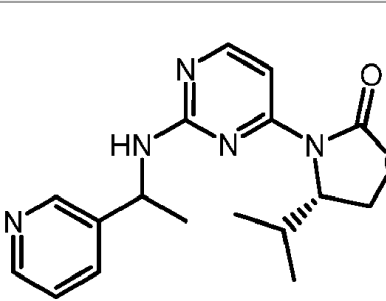
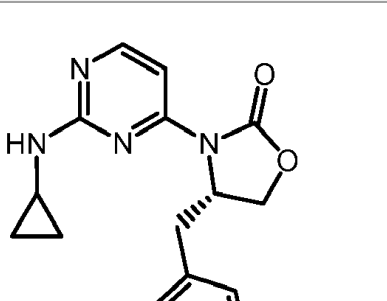
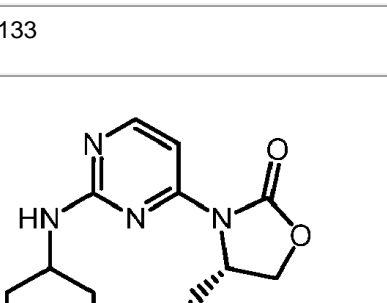
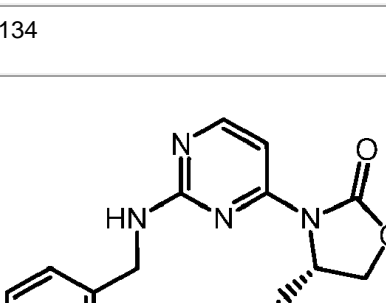
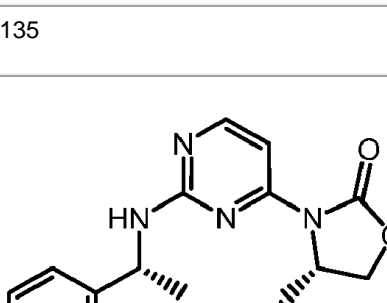
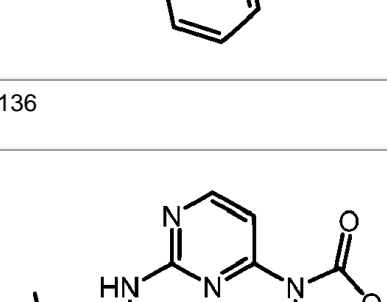
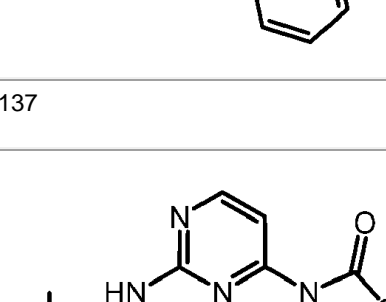
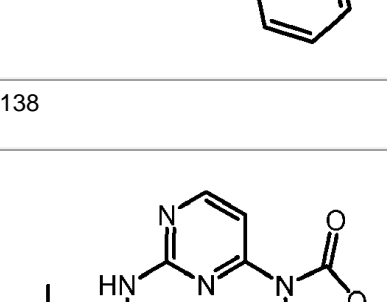




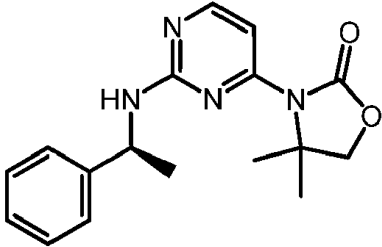
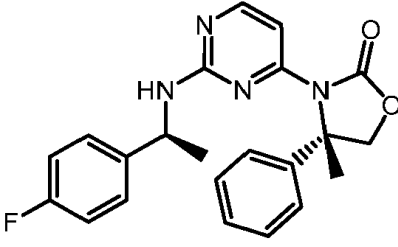
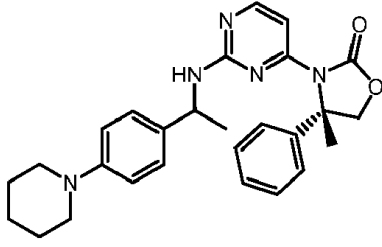
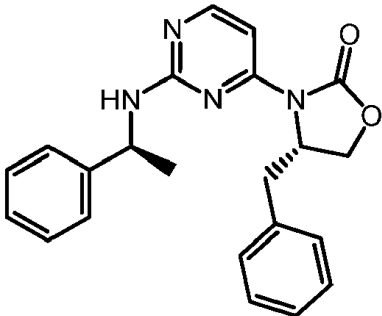
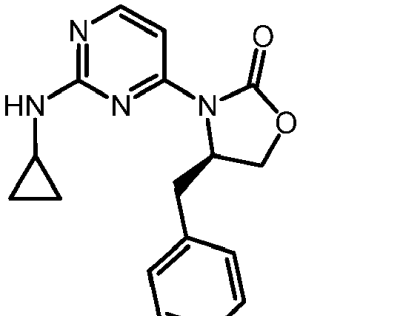
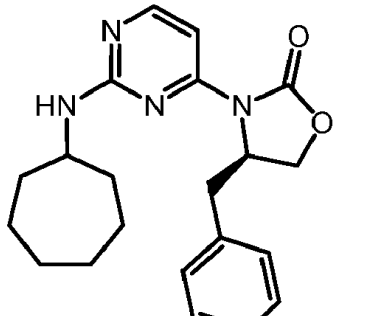
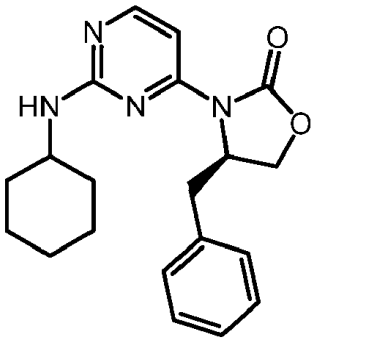
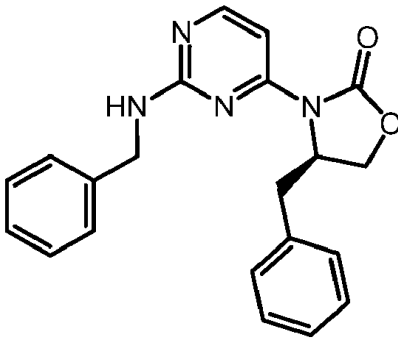
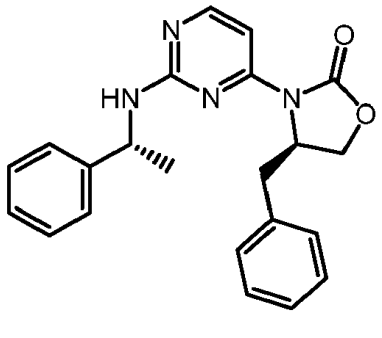
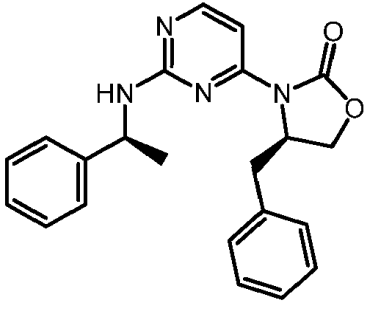
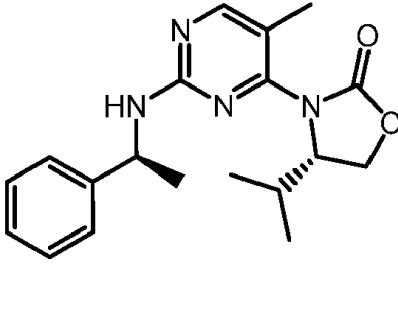
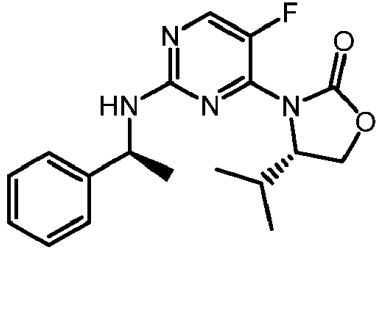
91	92	93
		
94	95	96
		
97	98	99
		
100	101	102
		

103	104	105
		
106	107	108
		
109	110	111
		
112	113	114
		

115	116	117
118	119	120
121	122	123
124	125	126

127	128	129
		
130	131	132
		
133	134	135
		
136	137	138
		



139	140	141
		
142	143	144
		
145	146	147
		
148	149	150
		

151	152	153
154	155	156
157	158	159
160	161	162

163	164	165
166	167	168
169		

Tabla 6. Nombre químico, desplazamiento químico en RMN y señal LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 5.

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
1: (S)-5,5-dimetil-4-fenil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.06 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.31 - 7.24 (m, 3 H), 7.19 - 7.11 (m, 5 H), 7.01 (br s 2 H), 5.48 (s, 1 H), 4.86 - 4.80 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.98 (s, 3 H)	HRMS(B) m/z 389.1987 (M + H) <sup>+</sup>
2: 3-(2-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.06 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.37 - 7.26 (m, 5 H), 7.22 - 7.15 (m, 1 H), 5.04 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.43 (sxt, J = 8.2 Hz, 2 H), 4.17 (td, J = 9.8, 7.1 Hz, 1 H), 3.92 (br s, 1 H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 284.1275 M <sup>+</sup>

ES 2 645 968 T3

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
3: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.12 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.34 - 7.26 (m, 5 H), 7.22 - 7.13 (m, 1 H), 5.04 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.64 (br s, 1 H), 4.34 - 4.26 (m, 2 H), 1.85 (br s, 1 H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.70 (br s, 3 H), 0.57 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 326.1745 M <sup>+</sup>
4: (S)-4-isopropil-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.35 - 7.27 (m, 5 H), 7.23 - 7.15 (m, 1 H), 4.96 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.44 (br s, 1 H), 4.34 - 4.23 (m, 2 H), 2.72 - 2.58 (m, 1 H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.85 (d, J=7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 326.1746 M <sup>+</sup>
5: (S)-4-fenil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.07 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.28 - 7.05 (m, 10 H), 5.84 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 2 H), 4.88 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.83 - 4.79 (m, 1 H), 4.24 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H), 1.44(d,J=6.8Hz,3H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 361.1666 (M + H) <sup>+</sup>
6: (S)-4-fenil-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.08 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.43 - 7.18 (m, 11 H), 5.55 (br s, 1H), 4.74 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.18 (dd, J = 8.3, 3.8 Hz, 1 H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 360.1591 M <sup>+</sup>
7: (S)-3-(2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.06 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.39 - 7.28 (m, 6 H), 5.80 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.83 - 4.80 (m, 1 H), 4.20 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1 H), 3.79 (br m, 1 H), 1.90 - 1.99 (m, 1 H), 1.72 - 1.53 (m, 4 H), 1.49 - 1.35 (m, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 325.1671 (M + H) <sup>+</sup>
8: (S)-3-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.10 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.36 - 7.26 (m, 5 H), 5.86 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.83 - 4.80 (m, 1 H), 4.26 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H), 2.40 (br s, 1 H), 0.64 - 0.71 (m, 1 H), 0.54 (br s, 1 H), 0.44 - 0.37 (m, 1 H), 0.25 (br s, 1 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 297.1356 (M + H) <sup>+</sup>
9: (S)-3-(2-(cicloheptilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.06 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.38 - 7.27 (m, 6 H), 5.82 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.83 - 4.80 (m, 1 H), 4.21 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H), 3.57 (br s, 1 H), 1.90 (br s, 1 H), 1.69 - 1.42 (m, 8 H), 1.32 - 1.18 (m, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 353.1961 (M + H) <sup>+</sup>
10: (R)-4-fenil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.08 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.43 - 7.18 (m, 11 H), 5.54 (br s, 1 H), 4.74 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.62 (br s, 1 H), 4.18 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 361.1712 (M + H) <sup>+</sup>
11: (R)-4-fenil-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.28 - 7.05 (m, 10 H), 5.84 (dd, J = 8.3, 3.3 Hz, 1 H), 4.88 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.82 - 4.78 (m, 1 H), 4.24 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 361.1661 (M + H) <sup>+</sup>
12: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-fenilpropilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.11 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.33 - 7.26 (m, 5 H), 7.22 - 7.15 (m, 1 H), 4.83 - 4.79 (m, 1 H), 4.68 (br s, 1 H), 4.36 - 4.28 (m, 2 H), (quin, J = 7.3 Hz, 2 H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.76 (br s, 3 H), 0.59 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 341.1974 (M + H) <sup>+</sup>
13: (S)-4-isopropil-3-(2-((R)-1-fenilpropilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.27 (m, 5 H), 7.24 - 7.16 (m, 1 H), 4.74 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.52 (br s, 1 H), 4.36 - 4.26 (m, 2 H), 2.66 (td, J = 6.9, 3.8 Hz, 1 H), 1.95	HRMS(B) <i>m/z</i>

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	- 1.75 (m, 2 H), 1.02 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.86 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	341.1976 (M + H) <sup>+</sup>
14: dada (S)-4-benzhydryl-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.32 - 7.23 (m, 3 H), 7.20 - 7.16 (br m, 6 H), 7.00 (br s, 5 H), 6.72 (br s, 2 H), 5.76 - 5.68 (m, 1 H), 5.04 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.59 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.50 (brs, 1H), 4.47 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz), 1.44 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 451.2126 (M + H) <sup>+</sup>
15: (4S,5R)-4-metil-5-fenil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.45 - 7.30 (m, 8 H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.10 - 7.07 (m, 1 H), 5.80 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.10 - 4.92 (m, 2 H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.37 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 375.1823 (M + H) <sup>+</sup>
16: 3-(2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.07 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.48 (t, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.22 - 4.16 (m, 3 H), 2.02 (dq, J = 12, 6.1 Hz, 2 H), 1.70 - 1.80 (m, 2 H), 1.67 - 1.47 (m, 4 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 248.1275 M <sup>+</sup>
17: (S)-4-bencil-3-(2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.13 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.35 - 7.21 (m, 6 H), 5.14 - 5.04 (m, 1 H), 4.36 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.33 - 4.24 (m, 2 H), 3.37 - 3.33 (m, 1 H), 3.06 (dd, J = 13, 8.3 Hz, 1 H), 2.11 - 1.98 (m, 2 H), 1.86 - 1.71 (m, 2 H), 1.70 - 1.53 (m, 4 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 338.1749 M <sup>+</sup>
18: (R)-4-bencil-3-(2-(ciclopentilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.35 - 7.21 (m, 6 H), 5.14 - 5.05 (m, 1 H), 4.36 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.32 - 4.26 (m, 2 H), 3.37 - 3.33 (m, 1 H), 3.06 (dd, J = 13, 8.3 Hz, 1 H), 2.13 - 1.99 (m, 2 H), 1.85 - 1.71 (m, 2 H), 1.70 - 1.51 (m, 4 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 338.1748 M <sup>+</sup>
19: (4R,5S)-4-metil-5-fenil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.28 (m, 10 H), 7.24 - 7.21 (m, 1 H), 5.70 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.96 - 4.90 (m, 1 H), 4.65 (br s, 1 H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 375.1824 (M + H) <sup>+</sup>
20: (S)-4-benzhydryl-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.13 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.47 - 7.40 (m, 2 H), 7.35 - 7.22 (m, 5 H), 7.19 - 7.10 (m, 5 H), 7.01 - 6.99 (m, 2 H), 6.89 (br s, 2 H), 5.26 (br s, 1 H), 5.09 (br s, 1 H), 4.76 (br s, 1 H), 4.54 - 4.44 (m, 2 H), 1.37 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 451.2134 (M + H) <sup>+</sup>
21: (R)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.35 - 7.27 (m, 5 H), 7.20 - 7.17 (m, 1 H), 4.96 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.44 (br s, 1 H), 4.32 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1 H), 4.25 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 2.65 (dtd, J = 14, 7.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 327.1824 (M + H) <sup>+</sup>
22: (R)-4-isopropil-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.37 - 7.25 (m, 5 H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 5.04 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.64 (br s, 1 H), 4.35 - 4.26 (m, 2 H), 1.88 (br s, 1 H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.70 (br s, 3 H), 0.57 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 327.1821 (M + H) <sup>+</sup>
23: (S)-4-isopropil-5,5-dimetil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.13 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.35 - 7.26 (m, 5 H), 7.19 - 7.16 (m, 1H), 5.08 - 5.03 (m, 1 H), 4.45 (br s, 1 H), 1.99	HRMS(B) <i>m/z</i>

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	(br s, 1 H), 1.52 (s, 3 H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.41 (s, 3 H), 0.73 (br s, 3 H), 0.58 (br s, 3 H)	355.2132 (M + H) <sup>+</sup>
24: (S)-4-isopropil-5,5-dimetil-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.25 (m, 5 H), 7.18 - 7.15 (m, 1 H), 4.93 (br s, 1 H), 4.32 (br s, 1 H), 2.25 (td, J = 6.8, 3.5 Hz, 1 H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.49 (s, 3 H), 1.09 (br s, 3 H), 1.03 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 355.2128 (M + H) <sup>+</sup>
25: (4R,5S)-4-metil-5-fenil-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.45 - 7.30 (m, 8 H), 7.20 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 7.10 - 7.06 (m, 1 H), 5.80 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.01 - 4.94 (m, 2 H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.30 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 375.1823 (M + H) <sup>+</sup>
26: (4S,5R)-4-metil-5-fenil-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.48 - 7.28 (m, 10 H), 7.24 - 7.20 (m, 1 H), 5.69 (br s, 1 H), 5.01 - 4.93 (m, 1 H), 4.59 (br s, 1 H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 375.1819 (M + H) <sup>+</sup>
27: (S)-5,5-dimetil-4-fenil-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	δ 8.08 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.44 - 7.39 (m, 3 H), 7.36 - 7.29 (m, 5 H), 7.22 - 7.17 (m, 3 H), 5.16 (br s, 1 H), 4.55 (br s, 1 H), 1.49 (s, 3 H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.96 (s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 389.1974 (M+H) <sup>+</sup>
28: (S)-3-(2-((S)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.25 - 7.13 (m, 4 H), 5.48 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.79 - 4.68 (m, 1 H), 4.36 (d, J = 6.1 Hz, 2 H), 3.01 (ddd, J = 16, 8.6, 3.0 Hz, 1 H), 2.94 - 2.81 (m, 1 H), 2.66 - 2.54 (m, 2 H), 2.01 - 1.92 (m, 1 H), 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 339.1825 (M + H) <sup>+</sup>
29: (S)-3-(2-((R)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.29 - 7.15 (m, 4 H), 5.48 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.83 - 4.79 (m, 1 H), 4.41 - 4.36 (m, 2 H), 3.03 (ddd, J = 16, 8.8, 3.3 Hz, 1 H), 2.86 (dt, J = 16, 8.0 Hz, 1 H), 2.64 - 2.50 (m, 2 H), 2.00 - 1.91 (m, 1 H), 0.93 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.87 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 339.1830 (M + H) <sup>+</sup>
30: (4R,5S)-4,5-difenil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 - 7.20 (m, 5 H), 7.13 - 7.08 (m, 6 H), 7.03 - 7.00 (m, 2 H), 6.88 - 6.86 (m, 2 H), 5.99 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.76 (br s, 1 H), 4.53 (br s, 1 H), 1.11 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 437.1982 (M + H) <sup>+</sup>
31: (S)-4-isobutil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.28 (m, 5 H), 7.21 - 7.18 (m, 1 H), 5.18 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.83 - 4.79 (m, 1 H), 4.46 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1 H), 1.57 (br s, 2 H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.33 (br s, 1 H), 0.82 (br s, 3 H), 0.73 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 341.1974 (M + H) <sup>+</sup>
32: (S)-4-isobutil-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.27 (m, 5 H), 7.21 - 7.18 (m, 1 H), 5.16 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.69 (br s, 1 H), 4.42 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.24 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1 H), 1.92 - 1.86 (m, 1 H), 1.80 - 1.70 (m, 1 H), 1.58 (ddd, J = 13, 10, 4.8 Hz, 1 H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 341.1972 (M + H) <sup>+</sup>

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
33: (4S)-4-isopropil-3-(2-(1-(piridin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.49 - 8.48 (m, 1 H), 8.13 (dd, J = 10, 5.8 Hz, 1 H), 7.75 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.43 - 7.36 (m, 2 H), 7.29 - 7.23 (m, 1 H), 5.08 - 4.99 (m, 1 H), 4.60 (br s, 0.5 H), 4.34 - 4.22 (m, 2.5 H), 2.63 - 2.56 (m, 0.5 H), 1.55 (d, J = 7.0 Hz, 1.5 H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 1.5 H), 1.53 (br s, 0.5 H), 0.97 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.83 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.65 (br s, 1.5 H), 0.55 (br s, 1.5 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 328.1762 (M + H) <sup>+</sup>
34: (4S)-4-isopropil-3-(2-(1-(piridin-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.45 - 8.43 (m, 2 H), 8.14 (dd, J = 12, 5.6 Hz, 1 H), 7.43 - 7.37 (m, 2 H), 5.05 (q, J = 7.1 Hz, 0.5 H), 4.99 - 4.95 (br m, 0.5 H), 4.59 (br s, 0.5 H), 4.33 - 4.26 (m, 2.5 H), 2.64 - 2.59 (m, 0.5 H), 1.53 (d, J = 7.1 Hz, 3.5 H), 0.97 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.84 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.62 (br s, 1.5 H), 0.57 (br s, 1.5 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 328.1772 (M + H) <sup>+</sup>
35: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(naftalen-1-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.19 - 8.16 (m, 2 H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.56 - 7.45 (m, 3 H), 7.40 - 7.32 (m, 2 H), 5.80 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.32 (br s, 1 H), 4.17 - 4.13 (m, 1 H), 4.05 (br s, 1 H), 1.64 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.15 (br s, 1 H), 0.23 (br s, 3 H), - 0.31 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 377.1969 (M + H) <sup>+</sup>
36: (S)-4-isopropil-3-(2-((R)-1-(4-metoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.28 - 7.24 (m, 2 H), 6.87 - 6.83 (m, 2 H), 4.93 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.52 (br s, 1 H), 4.35 - 4.26 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.65 (ddt, J = 10, 6.9, 3.5, 1 H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 357.1928 (M + H) <sup>+</sup>
37: (4S,5R)-4,5-difenil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.12 - 7.09 (m, 6 H), 7.06 - 7.03 (m, 2 H), 7.01 - 6.97 (m, 5 H), 6.83 - 6.81 (m, 2 H), 6.10 (s, 2 H), 4.86 - 4.81 (br m, 1 H), 1.42 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 437.1984 (M + H) <sup>+</sup>
38: (4S,5R)-4,5-difenil-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.11 - 8.09 (m, 1 H), 7.47 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.32 - 7.20 (m, 5 H), 7.12 - 7.07 (m, 6 H), 7.02 - 6.99 (m, 2 H), 6.86 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 5.98 - 5.93 (br m, 1 H), 5.75 (br s, 1 H), 4.53 (br s, 1 H), 1.11 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 437.1970 (M + H) <sup>+</sup>
39: (4R,5S)-4,5-difenil-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.11 - 7.09 (m, 6 H), 7.05 - 7.03 (m, 2 H), 7.00 - 6.95 (m, 5 H), 6.82 - 6.80 (m, 2 H), 6.09 (s, 2 H), 4.87 - 4.81 (br m, 1 H), 1.41 (d, J = 7. Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 437.1975 (M + H) <sup>+</sup>
40: (S)-4-isopropil-3-(2-((R)-1-(naftalen-1-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.56 - 7.45 (m, 3 H), 7.42 - 7.38 (m, 1 H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.81 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.15 (br s, 1 H), 4.03 (br s, 1 H), 2.56 (td, J = 7.1, 3.5 Hz, 1 H), 1.65 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.78 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.74 (br s, 3H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 377.1981 (M + H) <sup>+</sup>
41: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-metoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.85 - 6.82 (m, 2 H), 4.98 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.67 - 4.63 (m, 1 H), 4.34 - 4.27 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 1.94 (br s, 1 H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.73 (br s, 3 H), 0.61 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 357.1922 (M + H) <sup>+</sup>

ES 2 645 968 T3

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
42: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-(pirimidin-5-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	9.11 (s, 1 H), 9.03 (s, 2 H), 8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.69 - 7.66 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.35 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.11 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.65 (br s, 1 H), 4.35 - 4.26 (m, 2 H), 1.80 (br s, 1 H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.66 (br s, 3 H), 0.55 (br s, 3 H)	HRMS(B) m/z 405.2035 (M + H) <sup>+</sup>
43: (S)-4-isopropil-3-(2-((R)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.10 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.80 - 7.75 (m, 4 H), 7.51 - 7.48 (m, 1 H), 7.43 - 7.36 (m, 2 H), 7.32 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.15 - 5.07 (m, 1 H), 4.36 (br s, 1 H), 4.24 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1 H), 4.14 - 4.06 (br m, 1 H), 2.67 (dtd, J = 14, 6.9, 3.5 Hz, 1 H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.83 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 377.1984 (M + H) <sup>+</sup>
44: (R)-3-(2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona	8.09 - 8.07 (m, 1 H), 7.41 - 7.18 (m, 8 H), 7.12 - 7.07 (m, 2 H), 5.21 (s, 1 H), 4.99 - 4.93 (m, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.98 (s, 3 H)	HRMS(B) m/z 407.188 (M + H) <sup>+</sup>
45: (R)-4-isobutil-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.27 (m, 5 H), 7.22 - 7.17 (m, 1 H), 5.18 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.82 - 4.78 (m, 1 H), 4.46 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.22 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1 H), 1.62 - 1.54 (m, 2 H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.36 - 1.30 (m, 1 H), 0.82 (br s, 3 H), 0.73 (br s, 3 H)	HRMS(B) m/z 341.1967 (M + H) <sup>+</sup>
46: (4S,5R)-5-metil-4-fenil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.05 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.31 - 7.26 (m, 3 H), 7.19 - 7.11 (m, 5 H), 7.02 (br s, 2 H), 5.80 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 5.11 - 5.04 (m, 1 H), 4.85 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 1.44 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 375.1828 (M + H) <sup>+</sup>
47: (4S,5R)-5-metil-4-fenil-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.06 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.43 - 7.40 (m, 3 H), 7.37 - 7.30 (m, 5 H), 7.23 - 7.17 (m, 3 H), 5.51 (brd, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.99 (quin, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 1.16 (br d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 375.1819 (M + H) <sup>+</sup>
48: (S)-4-bencil-5,5-dimetil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.18 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.31 - 7.17 (m, 10 H), 5.34 (br s, 1 H), 5.14 (quin, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.85 (dd, J = 10, 3.5 Hz, 1 H), 3.22 (br d, J = 14 Hz, 1 H), 2.72 (br s, 1 H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.42 (s, 3 H), 1.33 (s, 3 H)	HRMS(B) m/z 403.2133 (M + H) <sup>+</sup>
49: (R)-4-isobutil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.36 - 7.27 (m, 5 H), 7.21 - 7.17 (m, 1 H), 5.16 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.69 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.41 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1 H), 1.92 - 1.86 (m, 1 H), 1.79 - 1.69 (m, 1 H), 1.57 (ddd, J = 13, 10, 4.8 Hz, 1 H), 1.52 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.07 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 341.1973 (M + H) <sup>+</sup>
50: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.15 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.81 - 7.73 (m, 4 H), 7.49 - 7.38 (m, 3 H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.18 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.57 (br s, 1 H), 4.30 - 4.25 (m, 1 H), 4.20 (br s, 1 H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.59 (br s, 1 H), 0.34 (br s, 6 H)	HRMS(B) m/z 377.1979 (M + H) <sup>+</sup>
51: (S)-4-isopropil-3-(2-((R)-1-p-toliletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.08 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.95 - 4.90 (m, 1 H), 4.48 (br s, 1 H), 4.32 (dd, J 9.1, 3.0 Hz, 1	HRMS(B) m/z



Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	H), 4.25 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.65 (dtd, J = 14, 7.1, 3.5 Hz, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.84 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	341.1972 (M + H) <sup>+</sup>
52: (S)-4-bencil-5,5-dimetil-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.17 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.38 - 7.21 (m, 10 H), 5.32 (br s, 1 H), 5.02 (br s, 1 H), 4.69 - 4.68 (br m, 1 H), 3.34 (dd, J = 15, 4.0 Hz, 1 H), 2.93 (dd, J = 15, 9.5 Hz, 1 H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 403.2133 (M + H) <sup>+</sup>
53: (S)-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4-(piridin-3-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.56 - 8.53 (br m, 2 H), 8.18 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.45 - 7.34 (m, 1 H), 7.30 - 7.16 (m, 6 H), 5.77 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 5.26 (br s, 1 H), 4.83 (br s, 1 H), 4.81 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.31 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 362.1620 (M + H) <sup>+</sup>
54: 4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.06 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.55 - 7.52 (m, 1 H), 7.37 - 7.20 (m, 4 H), 7.13 - 6.99 (m, 3 H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.78 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 5.87 (br s, 0.5 H), 5.67 (br s, 0.5 H), 5.01 (br s, 0.5 H), 4.82 (br s, 0.5 H), 4.64 (br s, 0.5 H), 3.83 (s, 1.5 H), 3.78 (s, 1.5 H), 3.36 (br s, 0.5 H), 1.66 (s, 1.5 H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 1.5 H), 1.49 (s, 1.5 H), 1.29 - 1.27 (m, 1.5 H), 1.04 (s, 1.5 H), 1.00 (s, 1.5 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 419.2093 (M + H) <sup>+</sup>
55: (R)-3-(2-(bencilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.08 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.30 - 7.17 (m, 8 H), 7.09 (br d, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.69 (br dd, J = 8.1, 3.0 Hz, 1 H), 4.76 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.28 (dd, J = 44, 15 Hz, 2 H), 4.19 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 347.1512 (M + H) <sup>+</sup>
56: (S)-3-(2-(bencilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.10 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.31 - 7.16 (m, 8 H), 7.09 (br d, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.71 (br m, 1 H), 4.78 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.28 (dd, J = 45, 15 Hz, 2 H), 4.21 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 347.1499 (M+H) <sup>+</sup>
57: (S)-3-(2-(bencilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.13 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 4.6 Hz, 4 H), 7.20 (dq, J = 8.5, 4.2 Hz, 1 H), 4.64 (br s, 1 H), 4.56 (dd, J = 51, 16 Hz, 2 H), 4.35 - 4.29 (m, 2 H), 2.31 (br s, 1 H), 0.77 (br s, 3 H), 0.72 (br d, J = 6.6 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 312.1584 M <sup>+</sup>
58: (4S)-4-isopropil-3-(2-(1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.23 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.28 - 7.24 (m, 2 H), 7.01 - 6.98 (m, 2 H), 4.85 - 4.82 (m, 1 H), 4.44 - 4.39 (m, 2 H), 4.03 - 3.98 (m, 1 H), 3.93 - 3.90 (m, 4 H), 3.30 (s, 3 H), 3.21 - 3.18 (m, 4 H), 2.60 (dtt, J = 10, 6.9, 3.5 Hz, 1 H), 1.37 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.00 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 425.2651 (M + H) <sup>+</sup>
59: (S)-3-(2-((S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.17 (br d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.93 (s, 2 H), 7.82 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 5.21 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.59 (br s, 1 H), 4.33 - 4.25 (m, 2 H), 1.69 (br s, 1 H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.57 (br s, 6 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 463.1564 (M + H) <sup>+</sup>
60: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.67 - 7.64 (m, 2 H), 7.42 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.19 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.08 (dd, J =	HRMS(B) <i>m/z</i>

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	9.1, 2.5 Hz, 1 H), 5.15 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.59 (br s, 1 H), 4.29 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.24 - 4.19 (br m, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 1.74 (br s, 1 H), 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.39 (br s, 6 H)	407.2084 (M + H) <sup>+</sup>
61: (S)-4-isopropil-3-(2-((R)-1-(3-metoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.92 - 6.90 (m, 2 H), 6.75 (ddd, J = 8.1, 2.5, 1.0 Hz, 1 H), 4.94 - 4.89 (m, 1 H), 4.46 (br s, 1 H), 4.34 - 4.23 (m, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.65 (dtd, J = 14, 6.9, 3.5 Hz, 1 H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 357.1927 (M + H) <sup>+</sup>
62: (S)-3-(2-((S)-1-(3-bromofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.14 (d, J 5.8 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.37 - 7.28 (m, 3 H), 7.20 (t, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.01 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.62 (br s, 1 H), 4.34 - 4.26 (m, 2 H), 1.83 (br s, 1 H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.71 (br s, 3 H), 0.59 (br s, 3 H)	HRMS(B) m/z 405.0937 (M + H) <sup>+</sup>
63: (S)-3-(2-((S)-1-(4-bromofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.13 (d, J 5.8 Hz, 1 H), 7.44 - 7.41 (m, 2 H), 7.35 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.26 - 7.22 (m, 2 H), 4.98 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.60 (br s, 1 H), 4.33 - 4.26 (m, 2 H), 1.73 (br s, 1 H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.68 (br s, 3 H), 0.58 (br s, 3 H)	HRMS(B) m/z 405.0912 (M + H) <sup>+</sup>
64: (S)-3-(2-(1-(naftalen-1-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.88 - 7.86 (m, 1 H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.58 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 7.54 - 7.45 (m, 2 H), 7.42 - 7.39 (m, 1 H), 7.29 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.90 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.32 (br s, 1 H), 4.22 (br s, 1 H), 3.98 (br s, 1 H), 3.37 (br s, 1 H), 1.65 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 335.1500 (M + H) <sup>+</sup>
65: (S)-3-(2-((S)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.80 - 7.77 (m, 1 H), 7.73 - 7.68 (m, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.45 - 7.40 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.08 - 7.00 (m, 5 H), 5.80 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 5.07 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.79 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.20 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 411.1820 (M + H) <sup>+</sup>
66: (R)-3-(2-((S)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.82 - 7.78 (m, 3 H), 7.69 (s, 1 H), 7.47 - 7.40 (m, 5 H), 7.38 - 7.29 (m, 4 H), 5.53 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.82 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.68 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.15 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1 H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 411.1821 (M + H) <sup>+</sup>
67: (S)-3-(2-((R)-1-(3-bromofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.10 (d, J 5.8 Hz, 1 H), 7.53 - 7.50 (m, 1 H), 7.36 - 7.31 (m, 3 H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.94 - 4.86 (m, 1 H), 4.42 (br s, 1 H), 4.33 (dd, J = 9.1, 2.5, 1 H), 4.26 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.65 (dtd, J = 14, 7.0, 3.8 Hz, 1 H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.00 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	m/z 405.0930 (M + H) <sup>+</sup>
68: (S)-3-(2-((R)-1-(4-bromofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.10 (d, J 5.8 Hz, 1 H), 7.45 - 7.42 (m, 2 H), 7.35 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.29 - 7.25 (m, 2 H), 4.95 - 4.90 (m, 1 H), 4.44 (br s, 1 H), 4.34 - 4.25 (m, 2 H), 2.63 (dtd, J = 14, 7.0, 3.8 Hz, 1 H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.00 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 405.0934 (M + H) <sup>+</sup>

## ES 2 645 968 T3

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	6.9, 3.5 Hz, 1 H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.84 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	
69: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(3-metoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.20 - 7.16 (m, 1 H), 6.89 - 6.87 (m, 2 H), 6.75 - 6.73 (m, 1 H), 4.99 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.34 - 4.25 (m, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 1.84 (br s, 1 H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.68 (br s, 3 H), 0.57 (br s, 3 H)	HRMS(B) m/z 357.1918 (M + H) <sup>+</sup>
70: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-p-toliletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.08 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 4.99 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.34 - 4.26 (m, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 1.86 (br s, 1 H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.69 (br s, 3 H), 0.58 (br s, 3 H)	HRMS(B) m/z 341.1977 (M + H) <sup>+</sup>
71: (S)-4-tert-butil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.14 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.37 - 7.34 (m, 2 H), 7.30 - 7.26 (m, 2 H), 7.19 - 7.15 (m, 2 H), 5.00 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.76 (br s, 1 H), 4.41 - 4.33 (m, 2 H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.55 (br s, 9 H)	HRMS(B) m/z 341.1979 (M + H) <sup>+</sup>
72: (S)-4-tert-butil-3-(2-((R)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.35 - 7.32 (m, 2 H), 7.29 - 7.24 (m, 3 H), 7.19 - 7.15 (m, 1 H), 5.01 - 4.96 (m, 1 H), 4.68 (br s, 1 H), 4.39 (d, H = 9.2 Hz, 1 H), 4.15 (br s, 1 H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.94 (s, 9 H)	HRMS(B) m/z 341.1974 (M + H) <sup>+</sup>
73: (R)-3-(2-((S)-1-(3-metoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.42 - 7.37 (m, 3 H), 7.34 - 7.28 (m, 3 H), 7.21 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.86 - 6.83 (m, 2 H), 6.78 - 6.76 (m, 1 H), 5.58 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1 H), 4.74 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.66 - 4.61 (m, 1 H), 4.18 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1 H), 3.77 (s, 3 H), 1.20 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 391.1768 (M + H) <sup>+</sup>
74: (S)-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4-(piridin-2-il)oxazolidin-2-ona	8.55 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.43 (br s, 1 H), 7.26 - 7.15 (m, 4 H), 7.06 (br s, 2 H), 6.92 (br s, 1 H), 5.84 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 1 H), 4.94 (br s, 1 H), 4.88 - 4.78 (m, 2 H), 4.48 (dd, J = 8.7, 3.2 Hz, 1 H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 362.1624 (M + H) <sup>+</sup>
75: (S)-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4-(piridin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.43 (br s, 2 H), 8.16 (br d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.65 (br s, 1 H), 7.36 - 7.09 (br m, 6 H), 6.90 (br s, 1 H), 5.88 (br s, 1 H), 4.83 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.78 (br s, 1 H), 4.23 (br s, 1 H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 362.1623 (M + H) <sup>+</sup>
76: (S)-4-isopropil-3-(2-((R)-1-(3-(trifluorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.64 - 7.61 (m, 1 H), 7.53 - 7.49 (m, 2 H), 7.36 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 5.05 - 4.99 (m, 1 H), 4.42 (br s, 1 H), 4.33 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1 H), 4.24 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 2.68 - 2.60 (m, 1 H), 1.54 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 395.1686 (M + H) <sup>+</sup>
77: (S)-4-isopropil-3-(2-((R)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.07 - 5.00 (m, 1 H), 4.39 (br s, 1 H), 4.33 - 4.30 (m, 1 H), 4.27 - 4.23 (m, 1 H), 2.63 (dtd, J = 14, 7.1, 3.5 Hz, 1 H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.84 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 395.1698 (M + H) <sup>+</sup>

## ES 2 645 968 T3

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
78: (S)-3-(2-((R)-1-(2-fluorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.40 - 7.34 (m, 2 H), 7.24 - 7.18 (m, 1 H), 7.10 - 7.02 (m, 2 H), 5.28 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.42 (br s, 1 H), 4.32 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1 H), 4.24 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.64 (dtd, J = 14, 7.0, 3.8 Hz, 1 H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.84 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 345.1727 (M + H) <sup>+</sup>
79: (S)-4-metil-4-fenil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.44 - 7.38 (m, 3 H), 7.36 - 7.21 (m, 6 H), 7.15 - 7.13 (m, 2 H), 5.40 (br s, 1 H), 4.22 - 4.17 (m, 2 H), 4.15 (br s, 1 H), 1.63 (br s, 3 H), 1.15 (d, J 6.6 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 375.1809 (M + H) <sup>+</sup>
80: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-morfolinofenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.22 - 7.19 (m, 2 H), 6.92 - 6.89 (m, 2 H), 5.00 - 4.95 (m, 1 H), 4.66 (br s, 1 H), 4.58 (br s, 1 H), 4.35 - 4.27 (m, 2 H), 3.82 - 3.80 (m, 4 H), 3.09 - 3.07 (m, 4 H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.73 (br s, 3 H), 0.60 (br s, 3 H)	HRMS(B) m/z 412.2359 (M + H) <sup>+</sup>
81: (4R)-4-metil-4-fenil-3-(2-((1-(1-fenil-1 H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona		HRMS(B) m/z 441.2049 (M + H) <sup>+</sup>
82: (S)-3-(2-((S)-1-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 6.64 (s, 2 H), 5.00 - 4.95 (m, 1 H), 4.58 (br s, 1 H), 4.33 - 4.23 (m, 2 H), 3.79 (s, 6 H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.55 (br s, 6 H)	HRMS(B) m/z 465.1134 (M + H) <sup>+</sup>
83: (4S)-3-(2-(1-(1H-indol-5-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.11 (d, J = 5.8 Hz, 0.5 H), 8.09 (d, J = 5.8 Hz, 0.5 H), 7.52 (s, 0.5 H), 7.46 (s, 0.5 H), 7.32 - 7.29 (m, 2 H), 7.19 - 7.18 (m, 1 H), 7.10 (ddd, J = 14, 8.6, 1.5 Hz, 1 H), 6.36 (dt, J = 4.0, 3.0 Hz, 1 H), 5.11 (q, J = 6.9 Hz, 0.5 H), 5.05 (q, J = 6.8 Hz, 0.5 H), 4.64 (br s, 0.5 H), 4.50 (br s, 0.5 H), 4.33 - 4.19 (m, 2 H), 2.74 - 2.64 (m, 0.5 H), 1.86 (br s, 0.5 H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.02 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.86 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.57 (br s, 1.5 H), 0.46 (br s, 1.5 H)	HRMS(B) m/z 366.1928 (M + H) <sup>+</sup>
84: (S)-3-(2-((S)-1-(5-bromo-6-metoxinaftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	δ 8.16 - 8.12 (m, 2 H), 7.80 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.56 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 5.18 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.60 - 4.54 (m, 1 H), 4.28 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.19 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 1.72 (br s, 1 H), 1.61 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.39 (br d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.43 (br d, J = 6.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 485.1184 (M + H) <sup>+</sup>
85: (S)-3-(2-((R)-1-(4-fluorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.38 - 7.33 (m, 3 H), 7.04 - 6.98 (m, 2 H), 4.96 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.48 (br s, 1 H), 4.35 - 4.25 (m, 2 H), 2.64 (dtd, J = 14, 7.1, 3.5 Hz, 1 H), 1.50 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 345.1725 (M + H) <sup>+</sup>
86: (S)-4-isopropil-3-(2-((R)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.42 - 7.36 (m, 2 H), 5.58 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.70 (dt, J = 7.8, 3.7 Hz, 1 H), 4.38 - 4.31 (m, 2 H), 2.58 (dtd, J = 14,	HRMS(B) m/z 395.1706 (M + H) <sup>+</sup>

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	7.0, 3.8 Hz, 1 H), 1.50 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 6.9 Hz, 3 H)	
87: (R)-4-metil-3-(2-((S)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona		HRMS(B) m/z 425.1967 (M + H) <sup>+</sup>
88: (S)-3-(2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.35 - 7.31 (m, 3 H), 7.03 - 6.97 (m, 2 H), 5.03 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.66 - 4.63 (br m, 1 H), 4.35 - 4.27 (m, 2 H), 1.85 (br s, 1 H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.71 (br s, 3 H), 0.60 (br s, 3 H)	HRMS(B) m/z 345.1724 (M + H) <sup>+</sup>
89: (R)-4-metil-4-fenil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 5.8 Hz, 1 H) 7.32 - 7.20 (m, 8 H), 6.99 (br s, 2 H), 5.20 (br s, 1 H), 4.33 (br s, 1 H), 4.32 - 4.27 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 375.1822 (M + H) <sup>+</sup>
90: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(2-metoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 3 H), 7.20 - 7.16 (m, 2 H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 6.86 - 6.82 (m, 1 H), 5.28 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.35 - 4.26 (m, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 1.86 (br s, 1 H), 1.46 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.69 (br s, 3 H), 0.56 (br s, 3 H)	HRMS(B) m/z 357.1924 (M + H) <sup>+</sup>
91: (S)-3-(2-(1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.08 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.82 - 7.78 (m, 4 H), 7.52 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1 H), 7.45 - 7.38 (m, 2 H), 7.29 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.23 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.46 - 4.33 (m, 2 H), 4.21 - 4.15 (m, 1 H), 3.93 - 3.86 (m, 1 H), 1.61 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 335.1509 (M + H) <sup>+</sup>
92: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(3-metoxifenil)etilamino)-6-metilpirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona clorhidrato	(CDCl <sub>3</sub> ) 15.12 (br s, 1 H), 9.23 (br s, 1 H), 7.67 - 7.56 (m, 1 H), 7.24 (dd, J = 8, 8 Hz, 1 H), 6.92 - 6.72 (m, 3 H), 5.04 - 4.86 (m, 1 H), 4.72 - 4.51 (m, 1 H), 4.42 - 4.25 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.56 (s, 3 H), 1.90 - 1.76 (m, 1 H), 1.64 (br s, 3 H), 0.73 (d, J = 8 Hz, 3 H), 0.64 (d, J = 8 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 371.2082 (M + H) <sup>+</sup>
93: (S)-4-isopropil-3-(6-metil-2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.57 - 7.19 (m, 6 H), 5.05 - 4.86 (m, 1 H), 4.63 - 4.09 (m, 3 H), 2.561 / 2.49 (2 x s, 3 H), 1.91 - 1.70 (m, 1 H), 1.62 / 1.54 (2 x d, 3 H), 0.75 - 0.45 (m, 6 H)	HRMS(B) m/z 341.1982 (M + H) <sup>+</sup>
94: (S)-3-(2-(((S)-3-metilbutan-2-il)amino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.11 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.39 - 7.32 (m, 2 H), 7.31 - 7.19 (m, 4 H), 6.95 6.82 (m, 1 H), 5.83 - 5.73 (m, 1 H), 4.82 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.15 (br s., 1 H), 1.37 - 1.21 (m, 1 H), 0.97 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.58 (br s., 3 H), 0.47 (br s., 3 H)	HRMS(B) m/z 327.1822 (M + H) <sup>+</sup>
95: (S)-5,5-dimetil-3-(2-(((S)-3-metilbutan-2-il)amino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.10 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.39 - 7.32 (m, 2 H), 7.31 - 7.23 (m, 2 H), 7.18 (br. s, 1 H), 6.93 - 6.79 (m, 1 H), 5.43 (s, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.30 - 1.14 (m, 1 H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.54 (d, J = 5.0 Hz, 3 H), 0.43 (d, J = 5.0 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 355.2123 (M + H) <sup>+</sup>

ES 2 645 968 T3

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
96: 3-(2-(((3r, 5r, 7r)-adamantan-1-ilmetil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.11 (br s, 1 H), 7.15 (br s, 1 H), 4.52 - 4.36 (m, 2 H), 4.09 (br s, 2 H), 3.03 (br s, 2 H), 1.92 (br s, 3 H), 1.74 - 1.31 (m, 12 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 329.1971 (M + H) <sup>+</sup>
97: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-(trifluorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2 H), 7.36 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.08 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.59 (br s, 1 H), 4.33 - 4.25 (m, 2 H), 1.57 (br s, 1 H), 1.54 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.60 (br s, 3 H), 0.53 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 395.1686 (M + H) <sup>+</sup>
98: 3-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzonitrilo	8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.69 - 7.65 (m, 2 H), 7.58 - 7.56 (m, 1 H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.09 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.64 (br s, 1 H), 4.35 - 4.27 (m, 2 H), 1.74 (br s, 1 H), 1.52 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.71 (br s, 3 H), 0.60 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 352.1764 (M + H) <sup>+</sup>
99: (S)-3-(2-((S)-1-(3-clorofenil)etilamino)pyrimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.32 (br s, 1 H), 7.29 - 7.23 (m, 2 H), 7.20 - 7.17 (m, 1 H), 5.02 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.34 - 4.27 (m, 2 H), 1.82 (br s, 1 H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.70 (br s, 3 H), 0.59 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 361.1424 (M + H) <sup>+</sup>
100: (4 <i>R</i> )-5,5-dimetil-4-fenil-3-(2-(1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.07 (d, J = 5.8 Hz, 0.5 H), 8.06 (d, J = 5.8 Hz, 0.5 H), 7.41 - 7.37 (m, 2 H), 7.34 - 7.26 (m, 2 H), 7.19 - 7.14 (m, 3 H), 6.95 - 6.89 (m, 2 H), 6.81 - 6.78 (m, 1 H), 5.46 (s, 0.5 H), 5.25 (s, 0.5 H), 4.73 - 4.68 (m, 0.5 H), 4.60 - 4.55 (m, 0.5 H), 3.12 - 3.07 (m, 4 H), 1.73 - 1.68 (m, 4 H), 1.65 (s, 1.5 H), 1.61 - 1.57 (m, 2 H), 1.54 (s, 1.5 H), 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 1.5 H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 1.5 H), 0.99 (d, J = 4.7 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 472.2715 (M + H) <sup>+</sup>
101: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.42 - 7.35 (m, 2 H), 5.35 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.65 (dt, J = 8.0, 3.8 Hz, 1 H), 4.35 - 4.26 (m, 2 H), 1.76 (br s, 1 H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.64 (br d, J = 5.5 Hz, 3 H), 0.58 (br d, J = 6.3 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 395.1682 (M + H) <sup>+</sup>
102: 4,4-dimetil-3-(2-(1-(1-fenil-1 H-pirazol-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.22 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.69 - 7.65 (m, 3 H), 7.48 - 7.43 (m, 2 H), 7.35 - 7.28 (m, 2 H), 5.34 (br s, 1 H), 5.24 - 5.17 (m, 1 H), 4.09 - 4.05 (m, 2 H), 1.74 (s, 3 H), 1.64 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.58 (s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 379.1890 (M + H) <sup>+</sup>
103: (S)-3-(2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> )-adamantan-1-ilmetil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.13 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.20 (br s., 1 H), 7.17 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.69 - 4.63 (m, 1 H), 4.44 - 4.33 (m, 2 H), 3.11 - 2.85 (m, 2 H), 2.54 (br s, 1 H), 1.92 (br s., 3 H), 1.70 - 1.53 (m, 6 H), 1.47 (br s., 6 H), 0.93 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.78 (d, J = 6.5 Hz, 3 H);	HRMS(B) <i>m/z</i> 371.2448 (M + H) <sup>+</sup>
104: (S)-3-(2-(((S)-1-ciclohexiletal)amino)pirimidin-4-il)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.09 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.40 - 7.32 (m, 2 H), 7.32 - 7.23 (m, 3 H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 3.36 (br s, 1 H), 1.72 - 1.23 (m, 9 H), 1.02 - 0.82 (m, 10 H), 0.62 (s, 1 H), 0.20 - 0.04 (m, 1 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 395.2446 (M + H) <sup>+</sup>

ES 2 645 968 T3

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
105: (S)-3-(2-(((S)-1-ciclohexiletil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.13 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 7.19 - 7.09 (m, 2 H), 4.68 (br s, 1 H), 4.41 - 4.33 (m, 2 H), 3.77 (br s, 1 H), 2.47 (br s, 1 H), 1.76 - 1.58 (m, 5 H), 1.43 - 1.35 (m, 1 H), 1.15 - 1.04 (m, 6 H), 0.97 - 0.88 (m, 5 H), 0.77 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H);	HRMS(B) <i>m/z</i> 333.2288 (M + H) <sup>+</sup>
106: (4S)-4-isopropil-3-(2-((1-fenoxipropan-2-il)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.19 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.30 - 7.24 (m, 3 H), 7.18 (br s, 1 H), 6.96 - 6.85 (m, 3 H), 4.70 - 4.52 (m, 1 H), 4.39 - 4.19 (m, 3 H), 4.12 - 4.00 (m, 1 H), 3.92 - 3.78 (m, 1 H), 2.46 (br s, 1 H), 1.29 - 1.21 (m, 3 H), 0.93 - 0.58 (m, 6 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 357.1921 (M + H) <sup>+</sup>
107: (S)-3-(2-(((R)-1-ciclohexiletil)amino)pirimidin-4-il)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.09 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.38 7.12 (m, 6 H), 6.71 (br s, 1 H), 5.36 (s, 1 H), 1.77 - 1.56 (m, 9 H), 1.31 - 1.05 (m, 4 H), 0.92 (s, 6 H), 0.48 (br s., 2 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 395.2440 (M + H) <sup>+</sup>
108: (S)-3-(5-cloro-2-((S)-1-naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.29 (s, 1 H), 7.84 - 7.74 (m, 4 H), 7.49 - 7.43 (m, 3 H), 5.76 (br s, 1 H), 5.17 - 5.10 (m, 1 H), 4.39 - 4.30 (m, 1 H), 4.31 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 4.09 - 4.05 (m, 1 H), 1.66 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H), 1.40 - 1.30 (m, 1 H), 0.52 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3 H), 0.27 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 411.1588 (M + H) <sup>+</sup>
109: 4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzonitrilo	8.14 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 7.68 - 7.66 (m, 2 H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3 H), 7.36 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1 H), 5.08 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1 H), 4.61 (br s, 1 H), 4.34 - 4.26 (m, 2 H), 1.60 (br s, 1 H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H), 0.65 (br s, 3 H), 0.58 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 352.1775 (M + H) <sup>+</sup>
110: (S)-4,4-dimetil-3-(2-(1-naftalen-1-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.10 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.81 - 7.78 (m, 1 H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.52 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1 H), 7.48 - 7.39 (m, 2 H), 7.36 - 7.32 (m, 1 H), 7.19 - 7.18 (m, 1 H), 5.66 (br s, 2 H), 3.78 - 3.69 (m, 2 H), 1.65 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 1.35 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 363.1822 (M + H) <sup>+</sup>
111: (R)-3-(2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona	8.09 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1 H), 7.41 - 7.07 (m, 10 H), 5.21 (s, 3 H), 4.96 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1 H), 1.50 (s, 3 H), 1.24 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H), 0.98 (s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 407.188 (M + H) <sup>+</sup>
112: 4-(1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzenosulfonamida	8.13 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 0.5 H), 8.11 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 0.5 H), 7.85 - 7.80 (m, 2 H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.36 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 0.5 H), 7.35 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 0.5 H), 5.09 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 0.5 H), 5.03 - 4.97 (br m, 0.5 H), 4.61 (br s, 0.5 H), 4.33 - 4.24 (m, 2.5 H), 2.66 - 2.58 (m, 0.5 H), 1.62 (br s, 0.5 H), 1.532 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1.5 H), 1.527 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.98 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1.5 H), 0.84 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1.5 H), 0.67 (br s, 1.5 H), 0.56 (br s, 1.5 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 406.1553 (M + H) <sup>+</sup>
113: (S)-3-(2-((S)-1-(4-hidroxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.11 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2 H), 6.72 - 6.68 (m, 2 H), 4.95 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1 H), 4.69 - 4.65 (m, 1 H), 4.35 - 4.28 (m, 2 H), 1.47 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H), 0.75 (br s, 3 H), 0.62 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 343.1776 (M + H) <sup>+</sup>

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
114: (S)-3-(2-(1-ciclohexiletilamino)pirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.24 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.08 (br s, 1 H), 4.10 (s, 2 H), 3.87 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 1.83 - 1.68 (m, 6 H), 1.75 (s, 3 H), 1.74 (s, 3 H), 1.48 (dddd, J = 12, 8.7, 5.7, 2.8 Hz, 1 H), 1.28 - 1.03 (m, 4 H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 319.2132 (M + H) <sup>+</sup>
115: (S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.15 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.83 - 7.72 (m, 4 H), 7.49 - 7.42 (m, 3 H), 5.06 - 5.03 (m, 1 H), 4.35 - 4.28 (m, 2 H), 4.10 - 4.08 (m, 1 H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.33 - 1.26 (m, 1 H), 0.38 (br s, 3 H), 0.14 (br s, 3 H)	HRMS(B) m/z 395.1884 (M + H) <sup>+</sup>
116: (S)-3-(5-cloro-2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8.39 - 8.31 (m, 2 H), 7.35 - 7.32 (m, 2 H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.89 - 4.82 (m, 1 H), 4.49 - 4.45 (m, 2 H), 4.16 (br s, 1 H), 1.42 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.24 (br s, 1 H), 0.86 - 0.78 (m, 3 H), 0.48 (br s, 3 H)	HRMS(B) m/z 361.1431 (M + H) <sup>+</sup>
117: (S)-3-(2-((S)-1-(4-bromo-3,5-dimetoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 6.64 (s, 2 H), 5.00 - 4.95 (m, 1 H), 4.58 (br s, 1 H), 4.33 - 4.23 (m, 2 H), 3.79 (s, 6 H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.55 (br s, 6 H)	HRMS(B) m/z 465.1134 (M + H) <sup>+</sup>
118: (4S)-3-(2-(1-(3,4-dimetoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.12 (d, J = 5.8 Hz, 0.5 H), 8.10 (d, J = 5.8 Hz, 0.5 H), 7.35 - 7.32 (m, 1 H), 6.97 - 6.85 (m, 3 H), 5.00 - 4.91 (m, 1 H), 4.65 (br s, 0.5 H), 4.55 (br s, 0.5 H), 4.36 - 4.27 (m, 2 H), 3.80 - 3.79 (m, 6 H), 2.69 - 2.61 (m, 0.5 H), 1.87 (br s, 0.5 H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.00 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.86 (d, J = 7.0 Hz, 1.5 H), 0.69 (br s, 1.5 H), 0.60 (br s, 1.5 H)	HRMS(B) m/z 387.2035 (M + H) <sup>+</sup>
119: (S)-3-(2-(1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.09 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.64 - 7.59 (m, 3 H), 7.36 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1 H), 7.20 - 7.18 (m, 1 H), 7.07 - 7.03 (m, 2 H), 5.56 (br s, 1 H), 5.07 - 5.03 (br m, 1 H), 3.91 - 3.82 (m, 5 H), 1.61 (s, 3 H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.97 (br s, 3 H)	HRMS(B) m/z 393.1925 + H) <sup>+</sup>
120: (S)-5,5-dimetil-3-(2-((S)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.81 - 7.79 (m, 1 H), 7.74 - 7.68 (m, 2 H), 7.52 (br s, 1 H), 7.46 - 7.41 (m, 3 H), 7.18 (br s, 1 H), 7.02 (br s, 2 H), 6.99 (s, 3 H), 5.43 (s, 1 H), 5.02 (q, 6.6 Hz, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.93 (s, 3 H)	HRMS(B) m/z 439.2131 (M + H) <sup>+</sup>
121: (S)-3-(2-((S)-1-(4-bromofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona	8.08 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.29 - 7.24 (m, 5 H), 7.06 (br s, 2 H), 6.92 (br s, 2 H), 5.44 (s, 1 H), 4.88 - 4.84 (m, 1 H), 1.63 (s, 3 H), 1.42 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.95 (s, 3 H)	HRMS(B) m/z 467.1088 (M + H) <sup>+</sup>
122: (S)-3-(2-((S)-1-(3-metoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona	8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.28 - 7.21 (m, 3 H), 7.11 - 7.08 (m, 3 H), 6.72 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1 H), 6.66 (br s, 1 H), 6.62 (br s, 1 H), 5.46 (s, 1 H), 4.80 - 4.74 (m, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 1.64 (s, 3 H), 1.42 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.98 (s, 3 H)	HRMS(B) m/z 419.2067 (M + H) <sup>+</sup>
123: (S)-3-(2-((S)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.14 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.57 (d, J = 6.6 Hz, 1 H), 7.08 - 6.99 (m, 2 H), 6.88 (ddd, J = 8.5, 4.2, 2.0 Hz, 1 H), 5.07 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.68 (dt, J = 7.8, 3.7 Hz, 1 H), 4.40 - 4.32 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 1.99 (br s, 1 H), 1.57	HRMS(B) m/z



Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	(d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.75 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.66 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	375.1824 (M + H) <sup>+</sup>
124: (S)-3-(2-((S)-1-(4-bromofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.29 - 7.26 (m, 2 H), 7.25 - 7.21 (m, 3 H), 7.12 (dd, J = 6.3, 2.8 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.80 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.87 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.79 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.20 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H), 1.43 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 439.0763 (M + H) <sup>+</sup>
125: (4S)-4-isopropil-3-(2-((1-(3-morfolinofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.215 (d, J = 6.1 Hz, 0.5 H), 8.212 (d, J = 6.1 Hz, 0.5 H), 7.52 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 7.46 (dd, J = 5.8, 3.8 Hz, 1 H), 7.43 - 7.34 (m, 3 H), 5.86 (qd, J = 8.2, 4.0 Hz, 1 H), 4.83 - 4.75 (m, 1 H), 4.42 - 4.33 (m, 2 H), 2.62 (dtd, J = 14, 7.0, 3.8 Hz, 0.5 H), 2.28 (br s, 0.5 H), 1.02 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.91 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.88 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.73 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 412.2342 (M + H) <sup>+</sup>
126: (R)-3-(2-((S)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.10 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.44 - 7.29 (m, 7 H), 7.20 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1 H), 5.55 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.80 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.69 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.16 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 1.28 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 441.1929 (M + H) <sup>+</sup>
127: (S)-4,4-dimetil-3-(2-(1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.20 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.84 - 7.79 (m, 4 H), 7.51 - 7.43 (m, 3 H), 7.29 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.65 (br s, 1 H), 5.19 - 5.16 (br m, 1 H), 3.98 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 1.70 (s, 3 H), 1.66 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.02 (br s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 363.1819 (M + H) <sup>+</sup>
128: 4,4-dimetil-3-(2-(1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.26 - 7.22 (m, 3 H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.39 (br s, 1 H), 5.01 - 4.94 (m, 1 H), 4.04 - 3.99 (m, 2 H), 3.14 - 3.12 (m, 4 H), 1.75 - 1.69 (m, 8 H), 1.61 - 1.57 (m, 2 H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.34 - 1.29 (br m, 2 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 396.2396 (M + H) <sup>+</sup>
129: (S)-3-(2-((S)-1-(3-metoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.26 - 7.16 (m, 5 H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 3 H), 6.74 - 6.66 (m, 3 H), 5.81 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.86 - 4.79 (m, 2 H), 4.23 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 1.44 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 391.1771 (M + H) <sup>+</sup>
130: (4S)-3-(2-(1-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.11 (d, J = 5.8 Hz, 0.5 H), 8.09 (d, J = 5.8 Hz, 0.5 H), 7.34 - 7.33 (m, 1 H), 6.81 - 6.71 (m, 3 H), 4.93 - 4.88 (m, 1 H), 4.65 (br s, 0.5 H), 4.52 (br s, 0.5 H), 4.36 - 4.27 (m, 2 H), 4.20 - 4.17 (m, 4 H), 2.66 (dtd, J = 14, 6.9, 3.5 Hz, 0.5 H), 1.99 (br s, 0.5 H), 1.456 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 1.454 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 1.00 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.85 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.75 (br s, 1.5 H), 0.63 (br s, 1.5 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 385.1854 (M + H) <sup>+</sup>
131: (4S)-4-isopropil-3-(2-(1-(piridin-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.545 (d, J = 6.1 Hz, 0.5 H), 8.540 (d, J = 6.1 Hz, 0.5 H), 8.39 (dt, J = 4.9, 1.6 Hz, 1 H), 8.13 (dd, J = 11, 5.7 Hz, 1 H), 7.86 - 7.80 (m, 1 H), 7.40 - 7.36 (m, 2 H), 5.12 (q, J = 7.1 Hz, 0.5 H), 5.02 (m, 0.5 H), 4.65 (br s, 0.5 H), 4.42 (br s, 0.5 H), 4.35 - 4.25 (m, 2 H), 2.67 - 2.62	HRMS(B) <i>m/z</i> 328.1771 (M + H) <sup>+</sup>

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	(m, 0.5 H), 1.76 (br s, 0.5 H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.85 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.70 (br s, 1.5 H), 0.60 (br s, 1.5 H)	
132: (S)-4-bencil-3-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.17 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.32 - 7.18 (m, 4 H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 5.04 - 4.91 (m, 1 H) 5.39 (br s, 1 H), 4.25 - 4.11 (m, 2 H), 3.51 (d, J = 13.0 Hz, 1 H), 2.80 (dd, J = 13.3, 9.79 Hz, 1 H), 2.76 - 2.69 (m, 1 H), 0.84 - 0.71 (m, 2 H), 0.60 - 0.47 (m, 2 H)	HRMS(B) m/z 311.1515 (M + H) <sup>+</sup>
133: (S)-4-bencil-3-(2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.18 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.42 - 7.31 (m, 3 H), 7.26 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 5.56 (br s, 1 H), 5.02 (ddd, J = 9.9, 3.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.33 - 4.22 (m, 2 H), 3.96 - 3.83 (m, 1 H), 3.53 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 2.85 (dd, J = 13.3, 9.8 Hz, 1 H), 1.89 - 1.75 (m, 2 H), 2.16 - 2.05 (m, 2 H), 1.73 - 1.63 (m, 1 H), 1.52 - 1.26 (m, 7 H)	HRMS(B) m/z 353.1979 (M + H) <sup>+</sup>
134: (S)-4-bencil-3-(2-(bencilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.30 (m, 2 H), 7.30 - 7.11 (m, 6 H), 7.02 (br s, 2 H), 4.95 (br s, 1 H), 4.76 - 4.65 (m, 1 H), 4.65 - 4.55 (m, 1 H), 4.30 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.26 - 4.18 (m, 1 H), 3.05 (br s, 1 H), 2.84 (br s, 1 H)	HRMS(B) m/z 361.1669 (M + H) <sup>+</sup>
135: (S)-4-bencil-3-(2-(((R)-1-feniletil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.22 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.42 - 7.29 (m, 8 H), 7.19 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 5.62 (br s, 1 H), 5.15 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.77 (br s, 1 H), 4.25 - 4.16 (m, 2 H), 3.45 (dd, J = 13.8, 3.3 Hz, 1 H), 2.94 (dd, J = 13.6, 9.0 Hz, 1 H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 375.1817 (M + H) <sup>+</sup>
136: (4S)-3-(2-(1-(1,3-dimetil-1 H-pirazol-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.14 (d, J = 5.8 Hz, 0.5 H), 8.13 (d, J = 5.8 Hz, 0.5 H), 7.42 (s, 0.5 H), 7.35 (s, 0.5 H), 7.35 (d, J = 5.7 Hz, 0.5 H), 7.34 (d, J = 5.8 Hz, 0.5 H), 5.10 - 5.00 (m, 1 H), 4.75 (dq, J = 7.8, 4.0 Hz, 1 H), 4.41 - 4.32 (m, 2 H), 3.76 (s, 1.5 H), 3.74 (s, 1.5 H), 2.64 - 2.57 (m, 0.5 H), 2.41 - 2.32 (m, 0.5 H), 2.18 (s, 3 H), 1.493 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 1.488 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.97 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.88 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.78 (d, J = 7.1 Hz, 1.5 H)	HRMS(B) m/z 345.2038 (M + H) <sup>+</sup>
137: (S)-3-[2-(((S)-1,3-dimetil-butilamino)pirimidin-4-il)-5,5-dimetil-4-fenil-oxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.10 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.26 (m, 3 H), 7.17 (br s, 1 H), 6.83 (s, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.39 (s, 1 H), 1.26 (s, 1 H), 1.02 (m, 4 H), 0.90 (s, 3 H), 0.81 (s, 1 H), 0.71 (s, 3 H), 0.41 (s, 3 H)	HRMS(B) m/z 369.2297 (M+H) <sup>+</sup>
138: (S)-3-[2-(((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-4-il)-5,5-dimetil-4-fenil-oxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.17 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.03 (br s, 1 H), 4.67 (br s, 1 H), 4.42 - 4.34 (m, 2 H), 3.96 (br s, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 1.63 (m, 1 H), 1.47 (m, 1 H), 1.21 (m, 1 H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 0.89 (d, J = 7.3 Hz, 3 H), 0.87 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 307.2141 (M + H) <sup>+</sup>

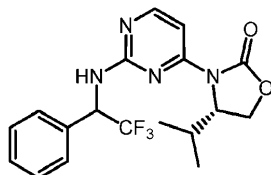
Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
139: (S)-4,4-dimetil-3-(2-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.08 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.27 - 7.20 (m, 4 H), 7.17 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.15 - 7.11 (m, 1 H), 5.42 (br s, 1 H), 4.94 - 4.87 (m, 1 H), 3.92 - 3.86 (m, 2 H), 1.58 (s, 3 H), 1.47 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.06 (br s, 3 H)	HRMS(B) m/z 313.1668 (M + H) <sup>+</sup>
140: (S)-3-(2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-metil-4-feniloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.45 - 7.31 (m, 4 H), 7.28 - 7.24 (m, 2 H), 7.09 - 7.06 (m, 2 H), 7.01 - 6.95 (m, 2 H), 5.21 (br s, 1 H), 4.20 (s, 2 H), 4.13 (br s, 1 H), 1.65 (br s, 3 H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 393.1729 (M + H) <sup>+</sup>
141: (4S)-4-metil-4-fenil-3-(2-(1-(4-piperidin-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.14 (d, J = 5.8 Hz, 0.35 H), 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 0.65 H), 7.42 - 7.27 (m, 6 H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 0.65 H), 6.91 - 6.82 (m, 3.35 H), 5.16 (br s, 0.35 H), 5.02 (br s, 0.65 H), 4.30 (s, 1.3 H), 4.22 (s, 0.7 H), 4.19 (br s, 1 H), 3.16 - 3.13 (m, 4 H), 2.20 (s, 1.95 H), 1.79 - 1.70 (br m, 5.05 H), 1.62 - 1.56 (m, 2 H), 1.37 (d, J = 6.8 Hz, 1.95 H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 1.05 H)	HRMS(B) m/z 458.2551 (M + H) <sup>+</sup>
142: (S)-4-bencil-3-(2-(((S)-1-feniletil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.15 (d, J = 5.77 Hz, 1 H), 7.40 - 7.30 (m, 3 H), 7.25 - 7.13 (m, 5 H), 7.07 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 6.91 (br s, 2 H), 5.13 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 5.01 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.34 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.20 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1 H), 2.64 (br s, 1 H), 2.47 (br s, 1 H), 1.54 (d, J = 7.3 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 375.1817 (M + H) <sup>+</sup>
143: (R)-4-bencil-3-(2-(ciclopropilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.41 - 7.29 (m, 4 H), 7.26 - 7.19 (m, 2 H), 6.42 (br s, 1 H), 5.07 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.30 - 4.24 (m, 2 H), 3.60 (d, J = 12.6 Hz, 1 H), 2.97 - 2.79 (m, 2 H), 0.95 - 0.81 (m, 2 H), 0.75 - 0.62 (m, 2 H)	HRMS(B) m/z 311.1516 (M + H) <sup>+</sup>
144: (R)-4-bencil-3-(2-(cicloheptilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.12 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.36 - 7.28 (m, 3 H), 7.28 - 7.19 (m, 3 H), 5.15 - 5.05 (m, 1 H), 4.37 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.30 - 4.24 (m, 1 H), 4.04 (br s, 1 H), 3.09 (dd, J = 13.6, 8.0 Hz, 1 H), 2.11 - 1.94 (m, 2 H), 1.78 - 1.48 (m, 11 H)	HRMS(B) m/z 367.2134 (M + H) <sup>+</sup>
145: (R)-4-bencil-3-(2-(ciclohexilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.42 - 7.29 (m, 3 H), 7.26 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 5.55 (br s, 1 H), 5.10 - 4.94 (m, 1 H), 4.33 - 4.22 (m, 2 H), 3.96 - 3.82 (m, 1 H), 3.53 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 2.85 (dd, J = 13.3, 9.8 Hz, 1 H), 2.22 - 2.01 (m, 2 H), 1.81 (td, J = 13.6, 4.0 Hz, 2 H), 1.68 (dd, J = 9.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.51 - 1.22 (m, 6 H)	HRMS(B) m/z 353.1981 (M + H) <sup>+</sup>
146: (R)-4-bencil-3-(2-(bencilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.35 - 7.30 (m, 2 H), 7.29 - 7.18 (m, 5 H), 7.15 (t, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.02 (br s, 2 H), 4.95 (br s, 1 H), 4.75 - 4.65 (m, 1 H), 4.65 - 4.56 (m, 1 H), 4.30 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.27 - 4.20 (m, 1 H), 3.05 (br s, 1 H), 2.82 (br s, 1 H)	HRMS(B) m/z 361.1659 (M + H) <sup>+</sup>
147: (R)-4-bencil-3-(2-(((R)-1-feniletil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.21 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.50 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.43 - 7.29 (m, 5 H), 7.28 - 7.12 (m, 4 H), 7.00 (br s, 2 H), 5.97 (br s, 1 H), 5.17 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 5.03 - 4.89 (m, 1 H), 4.28 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.19 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1 H), 2.97 (br s, 1 H), 2.53 (br s, 1 H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 375.1822 (M + H) <sup>+</sup>

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
148: (R)-4-bencil-3-(2-(((S)-1-feniletil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.21 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.44 - 7.29 (m, 8 H), 7.19 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 5.69 (br s, 1 H), 5.15 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.76 (br s, 1 H), 4.24 - 4.16 (m, 2 H), 3.45 (dd, J = 13.8, 3.3 Hz, 1 H), 2.94 (dd, J = 13.6, 9.5 Hz, 1 H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 375.1816 (M + H) <sup>+</sup>
149: (S)-4-isopropil-3-(5-metil-2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.13 (s, 1 H), 7.35 - 7.28 (m, 4 H), 7.24 - 7.20 (m, 1 H), 5.73 (br s, 1 H), 5.00 (m, 1 H), 4.59 - 4.51 (m, 1 H), 4.38 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.12 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 2.14 (s, 3 H), 1.55 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.44 (br s, 1 H), 0.59 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.53 (d, J = 5.0 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 341.1974 (M + H) <sup>+</sup>
150: (S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.18 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.32 - 7.28 (m, 4 H), 7.25 - 7.20 (m, 1 H), 5.64 (br s, 1 H), 4.92 - 4.87 (m, 1 H), 4.47 - 4.40 (m, 1 H), 4.39 (t, J = 8.5 Hz, 1 H), 4.17 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 1.86 (br s, 1 H), 1.54 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.68 - 0.56 (m, 6 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 345.1724 (M + H) <sup>+</sup>
151: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(3-metoxifenil)etilamino)-5-metilpirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.11 (s, 1 H), 7.24 - 7.20 (m, 1 H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 6.76 (dd, J = 7.6 Hz, J = 2.5 Hz, 1 H), 5.99 (br s, 1 H), 4.97 (quin, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.58 (td, J = 8.8 Hz, J = 5.1 Hz, 1 H), 4.39 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.13 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 1.62 - 1.56 (m, 1 H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.64 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.59 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 371.2083 (M + H) <sup>+</sup>
152: (S)-4-isopropil-3-(5-metil-2-((S)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.13 (s, 1 H), 7.81 - 7.74 (m, 4 H), 7.48 - 7.40 (m, 3 H), 5.87 (br s, 1 H), 5.17 - 5.10 (m, 1 H), 4.42 (td, J = 8.7 Hz, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.29 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.02 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 2.13 (s, 3 H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.35 - 1.28 (m, 1 H), 0.42 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.17 (d, J = 7.0 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 391.2135 (M+H) <sup>+</sup>
153: (S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(3-metoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.16 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.23 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 6.91 - 6.83 (m, 2 H), 6.78 - 6.74 (m, 1 H), 6.05 (br s, 1 H), 4.86 (br s, 1 H), 4.49 - 4.38 (m, 2 H), 4.19 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 1.54 (d, J = 8.0 Hz, 3 H), 1.32 - 1.25 (m, 1 H), 0.66 - 0.58 (m, 6 H)	HR-MS <i>m/z</i> (M + H) <sup>+</sup>
154: (S)-4-metil-3-(2-((S)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.84 - 7.78 (m, 3 H), 7.55 (s, 1 H), 7.51 - 7.43 (m, 5 H), 7.39 - 7.36 (m, 1 H), 7.29 - 7.25 (m, 3 H), 5.54 (br s, 1 H), 4.31 (br s, 1 H), 4.19 - 4.12 (m, 2 H), 1.84 (brs, 3 H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 425.1972 (M + H) <sup>+</sup>
155: (S)-3-(2-((S)-1-(6-metoxinaftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-metil-4-feniloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.18 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 2 H), 7.47 - 7.41 (m, 4 H), 7.38 - 7.34 (m, 1 H), 7.28 - 7.23 (m, 3 H), 7.17 - 7.13 (m, 2 H), 5.31 (brs, 1 H), 4.31 (brs, 1 H), 4.19 - 4.13 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 1.56 (br s, 3 H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 455.2081 (M + H) <sup>+</sup>
156: (S)-3-(2-((S)-1-ciclohexiletilamino)pirimidin-4-il)-4-metil-4-feniloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.38 - 7.32 (m, 5 H), 7.29 - 7.25 (m, 1 H), 4.81 (brs, 1 H), 4.31 - 4.26 (m, 2 H), 3.16 (brs, 1 H), 2.17 (s, 3 H), 1.77 - 1.57 (m, 6 H),	HRMS(B) <i>m/z</i> 381.2280 (M + H) <sup>+</sup>

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	1.28 - 1.09 (m, 4 H), 0.99 - 0.85 (m, 2 H), 0.55 (br s, 2 H)	
157: (S)-3-[2-((S)-2-hidroxi-1-metil-etilamino)-pirimidin-4-il]-5,5-dimetil-4-fenil-oxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.13 (m, 1 H), 7.36 (m, 2 H), 7.29 (m, 3 H), 7.19 (br s, 1 H), 6.65 (s, 1 H), 5.44 (s, 1 H), 4.30 (br s, 1 H), 2.95 (br s, 1 H), 2.77 (br s, 3 H), 1.61 (s, 3 H), 1.25 (s, 1 H), 1.04 (m, 3 H), 0.92 (s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 343.1778 (M + H) <sup>+</sup>
158: (S)-5,5-dimetil-4-fenil-3-[2-((S)-1,2,2-trimetil-propilamino)-pirimidin-4-il]-oxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.10 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 7.37 - 7.33 (m, 2 H), 7.29 - 7.25 (m, 3 H), 7.20 (br s, 1 H), 6.75 (d, <i>J</i> = 10 Hz, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 3.47 (m, 1 H), 1.62 (s, 3 H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 0.88 (s, 3 H), 0.46 (s, 9 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 369.2277 (M + H) <sup>+</sup>
159: (R)-3-(2-((S)-1-(naftalen-1-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.11 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1 H), 8.04 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 7.60 - 7.56 (m, 1 H), 7.53 - 7.49 (m, 1 H), 7.46 - 7.44 (m, 1 H), 7.42 - 7.31 (m, 5 H), 7.21 - 7.18 (m, 2 H), 5.52 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1 H), 5.44 (dd, <i>J</i> = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.63 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1 H), 4.10 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4.0 Hz, 1 H), 1.33 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 411.1823 (M + H) <sup>+</sup>
160: (S)-4-isopropil-3-[2-((S)-1,2,2-trimetil-propilamino)-pirimidin-4-il]-oxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.14 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 7.16 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 7.00 (br. s, 1 H), 4.73 - 4.66 (m, 1 H), 4.41 - 4.34 (m, 2 H), 3.92 (br s, 1 H), 2.46 (br s, 1 H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 0.91 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3 H), 0.87 (s, 9 H), 0.77 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 307.2130 (M + H) <sup>+</sup>
161: (S)-3-[2-((S)-1-ciclopropil-etilamino)-pirimidin-4-il]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.13 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 7.17 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 7.09 (br s, 1 H), 4.67 - 4.63 (m, 1 H), 4.37 (m, 2 H), 3.52 - 3.43 (m, 1 H), 2.46 (br s, 1 H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 1.01 - 0.93 (m, 1 H), 0.89 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H), 0.77 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3 H), 0.41 (m, 1 H), 0.33 (m, 1 H), 0.22 (br s, 1 H), 0.10 (br s, 1 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 291.1812 (M + H) <sup>+</sup>
162: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-fenoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.13 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.28 (m, 5 H), 7.09 - 7.05 (m, 1 H), 6.96 - 6.90 (m, 4 H), 5.06 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1 H), 4.71 - 4.67 (m, 1 H), 4.37 - 4.28 (m, 2 H), 2.08 (br s, 1 H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H), 0.76 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H), 0.67 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 419.2081 (M + H) <sup>+</sup>
163: (S)-3-(2-((S)-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.12 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.32 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1 H), 7.17 (s, 1 H), 7.04 - 7.02 (m, 1 H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1 H), 4.98 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1 H), 4.69 - 4.65 (m, 1 H), 4.51 - 4.47 (m, 2 H), 4.36 - 4.27 (m, 2 H), 3.16 - 3.12 (m, 2 H), 2.09 (br s, 1 H), 1.48 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H), 0.75 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H), 0.65 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 369.1915 (M + H) <sup>+</sup>
164: (S)-3-(2-((S)-1-(4-tert-butilfenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.12 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.31 (m, 3 H), 7.24 - 7.21 (m, 2 H), 5.02 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1 H), 4.66 - 4.63 (m, 1 H), 4.35 - 4.25 (m, 2 H), 1.95 (br s, 1 H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H), 1.29 (s, 9 H), 0.69 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H), 0.58 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 383.2449 (M + H) <sup>+</sup>
165: (S)-3-[2-((S)-1-ciclopropil-etilamino)-pirimidin-4-il]-5,5-dimetil-4-fenil-oxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.10 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1 H), 7.37 - 7.33 (m, 2 H), 7.30 - 7.24 (m, 3 H), 7.15 (br s, 1 H), 7.00 (br s, 1 H), 5.37 (s, 1 H), 2.82 (br s, 1 H), 1.61 (s, 3 H), 1.07 (d,	HRMS(B) <i>m/z</i>

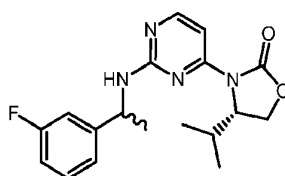
Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	<i>J</i> = 6.5 Hz, 3 H), 0.89 (s, 3 H), 0.65 (br s, 1 H), 0.17 (br s, 1 H), 0.00 (br s, 1 H), -0.23 (br s, 1 H), -0.65 (br s, 1 H)	353.1974 (M + H) <sup>+</sup>
166: (S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(4-metoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 8.36 (br s, 1 H), 7.95 (br s, 1 H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2 H), 6.82 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2 H), 6.05 (br s, 1 H), 4.77 (br s, 1 H), 4.54 - 4.45 (m, 2 H), 4.24 (br s, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 1.38 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H), 1.26 - 1.22 (m, 1 H), 0.66 - 0.47 (m, 6 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 375.1815 (M + H) <sup>+</sup>
167: (R)-5,5-dimetil-4-fenil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.08 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 7.42 - 7.38 (m, 3 H), 7.35 - 7.27 (m, 5 H), 7.22 - 7.17 (m, 3 H), 5.18 (s, 1 H), 4.62 - 4.57 (m, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.19 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3 H), 0.98 (s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 389.1975 (M + H) <sup>+</sup>
168: (R)-5,5-dimetil-3-(2-((S)-1-(naftalen-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.10 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3 H), 7.73 (s, 1 H), 7.48 - 7.33 (m, 7 H), 7.19 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2 H), 5.07 (s, 1 H), 4.74 (q, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1 H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3 H), 1.29 (s, 3 H), 0.92 (s, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 439.2132 (M + H) <sup>+</sup>
169: (R)-3-(2-((S)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	δ 8.10 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1 H), 7.41 - 7.28 (m, 6 H), 7.02 - 6.97 (m, 2 H), 6.82 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 4.4, 2.0 Hz, 1 H), 5.61 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4.0 Hz, 1 H), 4.77 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1 H), 4.65 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1 H), 4.19 (dd, <i>J</i> = 9.1, 4.0 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 1.20 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 3 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 409.1677 (M + H) <sup>+</sup>

**Ejemplo 170: (4S)-4-isopropil-3-(2-(2,2,2-trifluoro-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona**



- 5 feniletanamina (624 mg, 3.56 mmol, 5.3 equivalentes) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (321 mg, 1.69 mmol, 2.5 equivalentes) en n-BuOH (3 mL) se calentó a 110°C durante 2 horas y se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato adicional (321 mg, 1.69 mmol, 2.5 equiv.). Luego se calentó a 110°C durante 1½ h. Después de enfriar, la mezcla de reacción sólida se trató con MeCN, se sometió a sonicación y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 30%) para dar (4S)-4-isopropil-3-(2-(2,2,2-trifluoro-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (65 mg) con un 25% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.215 (d, *J* = 6.1 Hz, 0.5 H), 8.212 (d, *J* = 6.1 Hz, 0.5 H), 7.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 7.46 (dd, *J* = 5.8, 3.8 Hz, 1 H), 7.43 - 7.34 (m, 3 H), 5.86 (qd, *J* = 8.2, 4.0 Hz, 1 H), 4.83 - 4.75 (m, 1 H), 4.42 - 4.33 (m, 2 H), 2.62 (dtd, *J* = 14, 7.0, 3.8 Hz, 0.5 H), 2.28 (br s, 0.5 H), 1.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.91 (d, *J* = 7.1 Hz, 1.5 H), 0.88 (d, *J* = 7.11 Hz, 1.5 H), 0.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 1.5 H); HRMS(B) *m/z* 381.1545 (M + H)<sup>+</sup>.

15 **Ejemplos 171 y 172**



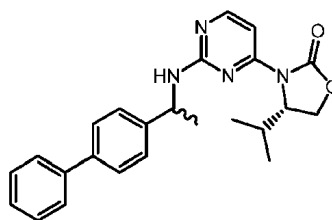
Una solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (106 mg, 0.439 mmol) y 1-(3-fluorofenil)

etanamina (196 mg, 1.41 mmol, 3.21 equiv) en DMSO (1 mL) se calentó a 110°C durante 1½ h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 10 a 50%) proporcionó (S)-3-(2-((R)-1-(3-fluorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((S)-1-(3-fluorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.

El primer producto eluido del Ejemplo 171 (28 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.27 (m, 2 H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.07 (dt, J = 10, 2.0 Hz, 1 H), 6.92 - 6.88 (m, 1 H), 4.98 - 4.93 (m, 1 H), 4.42 (br s, 1 H), 4.32 (dd, J = 9.1, 2.8 Hz, 1 H), 4.26 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 2.64 (dtd, J = 14, 7.1, 3.5 Hz, 1 H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 345.1729 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 172, segundo producto eluido (22 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.13 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.29 (td, J = 8.1, 6.1 Hz, 1 H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.06 - 7.04 (m, 1 H), 6.94 - 6.87 (m, 1 H), 5.03 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.64 (br s, 1 H), 4.34 - 4.26 (m, 2 H), 1.79 (br s, 1 H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.70 (br s, 3 H), 0.58 (br s, 3 H); HRMS(B) m/z 345.1727 (M + H)<sup>+</sup>.

### 15 Ejemplos 173 y 174

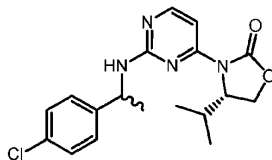


Una solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (90 mg, 0.37 mmol), iPr<sub>2</sub>NEt (0.455 mL, 2.61 mmol, 7.0 equiv.) y 1-(bifenil-4-il)etanamina (87 mg, 0.37 mmol) en DMSO (1 mL) se calentó a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 10 a 50%) proporcionó (S)-3-(2-((R)-1-(bifenil-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((S)-1-(bifenil-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.

El primer producto eluido del ejemplo 173 (17 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.59 - 7.54 (m, 4 H), 7.43 - 7.28 (m, 6 H), 5.01 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.49 (br s, 1 H), 4.32 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1 H), 4.26 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 2.67 (dtd, J = 14, 7.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.01 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.86 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 403.2141 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 174 segundo producto eluido (21 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.58 - 7.52 (m, 4 H), 7.42 - 7.28 (m, 6 H), 5.06 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.34 - 4.25 (m, 2 H), 1.79 (br s, 1 H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.65 (br s, 3 H), 0.53 (br s, 3 H); HRMS(B) m/z 403.2139 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplos 175 y 176

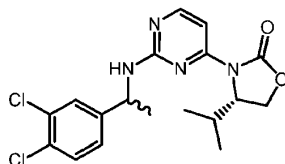


Una solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (96 mg, 0.40 mmol) y 1-(4-clorofenil)etanamina (204 mg, 1.31 mmol, 3.3 equiv) en DMSO (1 mL) se calentó a 110°C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 10 a 50%) proporcionó (S)-3-(2-((R)-1-(4-clorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((S)-1-(4-clorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.

Ejemplo 175 primer producto eluido (32 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.28 (m, 5 H), 4.95 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.45 (br s, 1 H), 4.35 - 4.26 (m, 2 H), 2.64 (dtd, J = 11, 7.0, 3.4 Hz, 1 H), 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.85 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 361.1430 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 176 segundo producto eluido (40 mg)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H), 7.36 - 7.26 (m, 5 H), 5.00 (q,  $J = 7.1$  Hz, 1 H), 4.62 (br s, 1 H), 4.34 - 4.26 (m, 2 H), 1.77 (br s, 1 H), 1.50 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 0.68 (br s, 3 H), 0.59 (br s, 3 H); HRMS(B)  $m/z$  361.1431 ( $M + \text{H}$ ) $^+$ .

### Ejemplos 177 y 178



5

Una solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (93 mg, 0.38 mmol) y 1-(3,4-diclorofenil)etanamina (73.1 mg, 0.385 mmol, 1.0 equiv.) En DMSO (1 mL) se calentó a  $110^\circ\text{C}$  durante  $1\frac{1}{2}$  h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 10 a 50%) proporcionó (S)-3-(2-((R)-1-(3,4-diclorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((S)-1-(3,4-diclorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.

10

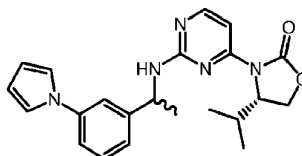
Ejemplo 177 primer producto eluido (21 mg)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.12 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 7.50 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1 H), 7.44 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.37 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 7.28 (dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 1 H), 4.94 - 4.88 (m, 1 H), 4.43 (br s, 1 H), 4.35 - 4.26 (m, 2 H), 2.68 - 2.60 (m, 1 H), 1.50 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 0.99 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 0.85 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H); HRMS(B)  $m/z$  395.1035 ( $M + \text{H}$ ) $^+$ .

15

Ejemplo 178 segundo producto eluido (28 mg)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.15 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 7.47 - 7.42 (m, 2 H), 7.37 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 7.25 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1 H), 5.01 - 4.96 (m, 1 H), 4.61 (br s, 1 H), 4.34 - 4.26 (m, 2 H), 1.72 (br s, 1 H), 1.50 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 0.67 (br s, 3 H), 0.60 (br s, 3 H); HRMS(B)  $m/z$  395.1044 ( $M + \text{H}$ ) $^+$ .

20

### Ejemplos 179 y 180



Una solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (86 mg, 0.36 mmol) y 1-(3-(1H-pirrol-1-il)fenil)etanamina (100 mg, 0.537 mmol, 1.5 equiv.) en DMSO (1 mL) se calentó a  $110^\circ\text{C}$  durante  $1\frac{1}{2}$  h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 10 a 50%) proporcionó (S)-3-(2-((R)-1-(3-(1H-pirrol-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((S)-1-(3-(1H-pirrol-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.

25

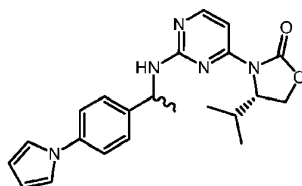
30

Ejemplo 179 primer producto eluido (14 mg)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H), 7.45 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1 H), 7.39 - 7.29 (m, 3 H), 7.23 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.13 (t,  $J = 2.0$  Hz, 2 H), 6.25 (t,  $J = 2.1$  Hz, 2 H), 5.03 - 4.97 (m, 1 H), 4.46 (br s, 1 H), 4.31 - 4.20 (m, 2 H), 2.64 (dtd,  $J = 14, 7.0, 3.8$  Hz, 1 H), 1.56 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 0.95 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 0.84 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3 H); HRMS(B)  $m/z$  392.2092 ( $M + \text{H}$ ) $^+$ .

Ejemplo 180 segundo producto eluido (10 mg)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H), 7.42 (br s, 1 H), 7.38 - 7.28 (m, 3 H), 7.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 7.12 (t,  $J = 2.3$  Hz, 2 H), 6.25 (t,  $J = 2.0$  Hz, 2 H), 5.09 (q,  $J = 6.9$  Hz, 1 H), 4.64 (br s, 1 H), 4.32 - 4.23 (m, 2 H), 1.84 (br s, 1 H), 1.55 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3 H), 0.54 (br s, 6 H); HRMS(B)  $m/z$  392.2090 ( $M + \text{H}$ ) $^+$ .

35

### Ejemplos 181 y 182



40

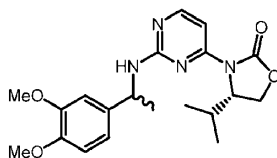


Una solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (44 mg, 0.18 mmol) y 1-(4-(1H-pirrol-1-il)fenil)etanamina (33.9 mg, 0.182 mmol, 1 equiv.) en DMSO (1 mL) se calentó a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 10 a 50%) proporcionó (S)-3-(2-((R)-1-(4-(1H-pirrol-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((S)-1-(4-(1H-pirrol-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.

5 Ejemplo 181 primer producto eluido (18 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.44 - 7.39 (m, 4 H), 7.35 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.13 (t, J = 2.2 Hz, 2 H), 6.24 (t, J = 2.0 Hz, 2 H), 5.02 - 4.96 (m, 1 H), 4.49 (br s, 1 H), 4.34 - 4.25 (m, 2 H), 2.66 (dtd, J = 14, 7.0, 3.3 Hz, 1 H), 1.53 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 1.00 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.86 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 392.2089 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 182 segundo producto eluido (9 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.39 (s, 4 H), 7.35 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.12 (t, J = 2.2 Hz, 2 H), 6.25 (t, J = 2.0 Hz, 2 H), 5.05 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.64 (br s, 1 H), 4.34 - 4.26 (m, 2 H), 1.87 (br s, 1 H), 1.53 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.68 (br s, 3 H), 0.57 (br s, 3 H); HRMS(B) m/z 392.2082 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplos 183 y 184

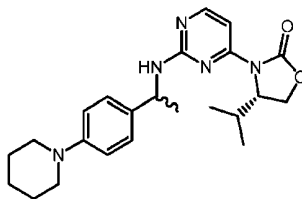


20 Una mezcla de (4S)-3-(2-((1-(3,4-dimetoxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (ejemplo 118) se resolvió en una columna (AS-H 4.6 x 100 mm) usando 30% de iPrOH en CO<sub>2</sub> para dar (S)-3-(2-((R)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((S)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.

25 Ejemplo 183 primer producto eluido (13 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 6.97 (br d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.92 - 6.88 (m, 2 H), 4.96 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.61 - 4.55 (m, 1 H), 4.35 - 4.28 (m, 2 H), 3.803 (s, 3 H), 3.800 (s, 3 H), 2.63 (dtd, J = 14, 7.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.86 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 387.2031 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 184 segundo producto eluido (10 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.13 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 6.94 (br d, J = 1.1 Hz, 1 H), 6.89 - 6.84 (m, 2 H), 4.99 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.67 - 4.63 (m, 1 H), 4.36 - 4.26 (m, 2 H), 3.79 (s, 6 H), 2.01 (br s, 1 H), 1.51 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.71 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.63 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 387.2029 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplos 185 y 186



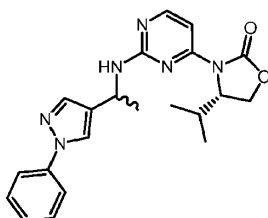
35 Una solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (93 mg, 0.38 mmol) y 1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etanamina 410 mg, 2.01 mmol, 5.2 equiv.) en DMSO (1 mL) se calentó a 110°C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 ml). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 10 a 100%) proporcionó (4S)-4-isopropil-3-(2-((1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (57 mg) con un rendimiento del 36%. Una mezcla de (4S)-4-isopropil-3-(2-((1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona se resolvió en una columna (AD-H 4.6 x 100 mm) usando MeOH del 5 al 55% con Et<sub>2</sub>NH al 0.2% en CO<sub>2</sub> para dar (S)-4-isopropil-3-(2-((R)-1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona.

45 El primer producto eluido del ejemplo 185 (16 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.24 - 7.20 (m, 2 H), 6.94 - 6.91 (m, 2 H), 4.93 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.58 - 4.54 (m, 1 H), 4.34 - 4.27 (m,

2 H), 3.11 - 3.08 (m, 4 H), 2.63 (dtd, J = 14, 7.1, 3.5 Hz, 1 H), 1.73 - 1.67 (m, 4 H), 1.60 - 1.54 (m, 2 H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.86 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 410.2555 (M + H)<sup>+</sup>.

- 5 Ejemplo 186 segundo producto eluido (16 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.20 - 7.16 (m, 2 H), 6.93 - 6.89 (m, 2 H), 4.98 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.69 - 4.65 (m, 1 H), 4.36 - 4.26 (m, 2 H), 3.10 - 3.07 (m, 4 H), 2.07 (br s, 1 H), 1.73 - 1.67 (m, J = 4 H), 1.60 - 1.54 (m, 2 H), 1.48 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.75 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.63 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 410.2556 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplos 187 y 188

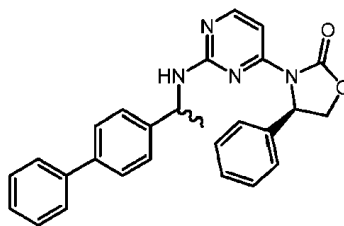


- 10 Una solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (96 mg, 0.40 mmol) y 1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)etanamina (387 mg, 2.97 mmol, 5.2 equiv.) En DMSO (1.5 mL) se calentó a 110°C durante 1½ h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 20 a 80%) proporcionó (S)-4-isopropil-3-(2-((R)-1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)etilamino)pirimidina-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona.

- 20 Ejemplo 187 primer producto eluido (13 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.70 - 7.66 (m, 3 H), 7.48 - 7.43 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.32 - 7.28 (m, 1 H), 5.20 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.75 (dt, J = 7.7, 4.0 Hz, 1 H), 4.40 - 4.33 (m, 2 H), 2.61 (dtd, J = 11, 7.0, 3.6 Hz, 1 H), 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.96 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 393.2029 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 188 segundo producto eluido (11 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.68 - 7.62 (m, 3 H), 7.48 - 7.43 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.32 - 7.27 (m, 1 H), 5.19 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.74 (dt, J = 8.5, 3.6 Hz, 1 H), 4.38 - 4.29 (m, 2 H), 2.37 - 2.33 (m, 1 H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.79 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.73 (s, J = 7.1 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 393.2039 (M + H)<sup>+</sup>.

### 25 Ejemplos 189 y 190

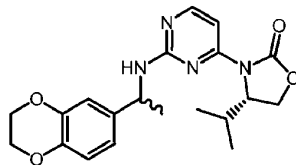


- 30 Una solución de (R)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona (97 mg, 0.35 mmol), clorhidrato de 1-(bifenil-4-il)etanamina (304 mg, 1.30 mmol, 3.7 equivalentes) e iPr<sub>2</sub>NEt (0.307 mL, 1.76 mmol, 5.0 equivalentes) en DMSO (1 mL) se calentó a 110°C durante 1½ h a 130°C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 10 a 50%) proporcionó (R)-3-(2-((R)-1-(bifenil-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-((S)-1-(bifenil-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona.

- 35 Ejemplo 189 primer producto eluido (12 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.58 - 7.55 (m, 2 H), 7.44 - 7.37 (m, 6 H), 7.33 - 7.28 (m, 1 H), 7.24 - 7.14 (m, 6 H), 5.84 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.94 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.81 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.22 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 437.1981 (M + H)<sup>+</sup>.

- 40 Ejemplo 190 segundo producto eluido (11 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.60 - 7.54 (m, 4 H), 7.44 - 7.28 (m, 11 H), 5.60 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1 H), 4.77 - 4.69 (m, 2 H), 4.19 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1 H), 1.25 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 437.1971 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplos 191 y 192

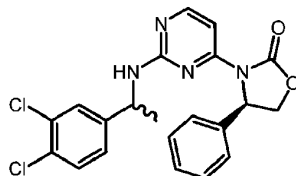


5 (4S)-3-(2-(1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (ejemplo 130, 52 mg) se resolvió en una columna (IA 4.6 x 100 mm) utilizando iPrOH al 40% en CO<sub>2</sub> para dar (S)-3-(2-((R)-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((S)-1-(2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.

10 Ejemplo 191, primer producto eluido (7 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.10 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.33 - 7.31 (m, 1 H), 6.82 - 6.74 (m, 3 H), 4.88 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.58 - 4.53 (m, 1 H), 4.34 - 4.28 (m, 2 H), 4.21 - 4.18 (m, 4 H), 2.63 (td, J = 7.1, 3.5 Hz, 1 H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.86 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 385.1875 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 192 segundo producto eluido (19 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 - 7.31 (m, 1 H), 6.78 - 6.72 (m, 3 H), 4.93 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.68 - 4.64 (m, 1 H), 4.36 - 4.27 (m, 2 H), 2.08 (br s, 1 H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.76 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.65 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 385.1873 (M + H)<sup>+</sup>.

## 15 Ejemplos 193 y 194

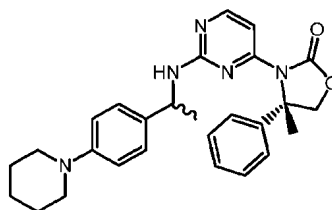


20 Una solución de (R)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona (83 mg, 0.30 mmol) y 1-(3,4-diclorofenil) etanamina (260 mg, 1.37 mmol, 4.5 equiv.) en DMSO (1.5 mL) se calentó a 110°C durante 1½ h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 40%) proporcionó (R)-3-(2-((R)-1-(3,4-diclorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-((S)-1-(3,4-diclorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona.

25 El primer producto eluido del ejemplo 193 (13 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.11 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.44 - 7.38 (m, 5 H), 7.35 - 7.31 (m, 1 H), 7.27 - 7.25 (m, 2 H), 7.18 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1 H), 5.53 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.76 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.59 - 4.53 (m, 1 H), 4.18 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz, 1 H), 1.22 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 429.0899 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 194 segundo producto eluido (26 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.13 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.25 - 7.18 (m, 5 H), 7.09 - 7.06 (m, 2 H), 6.95 - 6.93 (m, 1 H), 5.78 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.89 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.79 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.18 (dd, J = 8.8, 3.8 Hz, 1 H), 1.42 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 429.0887 (M + H)<sup>+</sup>.

## Ejemplos 195 y 196

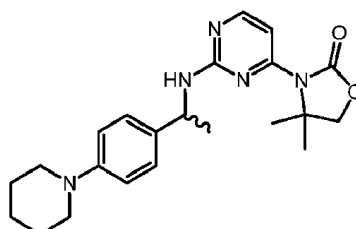


35 (4S)-4-metil-4-fenil-3-(2-(1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (ejemplo 141, 51 mg) se resolvió en una columna (IA 4.6 x 100 mm) usando MeOH al 45% en CO<sub>2</sub> para dar (S)-4-metil-4-fenil-3-(2-((S)-1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-metil-4-fenil-3-(2-((R)-1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona.

Ejemplo 195, primer producto eluido (21.6 mg)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.33 (m, 4 H), 7.32 - 7.26 (m, 1 H), 6.88 - 6.82 (br m, 4 H), 5.01 (br s, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 3.16 - 3.13 (m, 4 H), 2.20 (s, 3 H), 1.76 - 1.57 (br m, 6 H), 1.37 (d, J = 6.7 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 458.2558 (M + H) $^+$ .

5 Ejemplo 196 segundo producto eluido (20.6 mg)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.50 - 7.27 (m, 6 H), 7.05 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.96 - 6.92 (br m, 2 H), 5.27 (br s, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 3.21 - 3.13 (m, 4 H), 1.78 - 1.76 (br m, 7 H), 1.63 - 1.57 (br m, 2 H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 458.2559 (M + H) $^+$ .

### Ejemplos 197 y 198

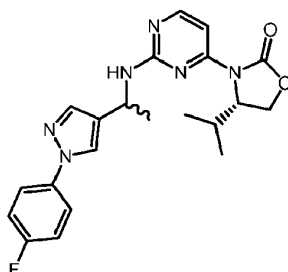


10 4,4-dimetil-3-(2-(1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (ejemplo 183, 70 mg) se resolvió en columna (IA 4.6 x 100 mm) utilizando 40% de MeOH en  $\text{CO}_2$  para dar (S)-4,4-dimetil-3-(2-(1-(4-(piperidin-1-il) fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (R)-4,4-dimetil-3-(2-(1-(4-(piperidin-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ono.

15 Ejemplo 197 primer producto eluido (23.8 mg)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (br d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.28 - 7.23 (m, 3 H), 6.93 (br d, J = 7.7 Hz, 2 H), 5.44 (br s, 1 H), 4.97 (br s, 1 H), 4.05 - 3.99 (m, 2 H), 3.15 - 3.12 (m, 4 H), 1.77 - 1.70 (m, 8 H), 1.61 - 1.54 (m, 5 H), 1.32 (br s, 2 H); HRMS(B) m/z 396.2413 (M + H) $^+$ .

Ejemplo 198 segundo producto eluido (22.3 mg)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (br d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.28 - 7.23 (m, 3 H), 6.94 (br d, J = 7.5 Hz, 2 H), 5.48 (br s, 1 H), 4.97 (br s, 1 H), 4.05 - 3.99 (m, 2 H), 3.15 - 3.12 (m, 4 H), 1.77 - 1.70 (m, 8 H), 1.61 - 1.54 (m, 5 H), 1.31 (br s, 2 H); HRMS(B) m/z 396.2410 (M + H) $^+$ .

### 20 Ejemplos 199 y 200



25 Una solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (98 mg, 0.41 mmol), 1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etanamina clorhidrato (502 mg, 2.08 mmol, 5.1 equiv.) e  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0.637 mL, 3.65 mmol, 9.0 equiv.) en DMSO (1.5 mL) se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 20 a 80%) proporcionó (S)-3-(2-((R)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.

30 Ejemplo 199 primer producto eluido (49 mg)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.71 - 7.67 (m, 3 H), 7.37 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.22 - 7.16 (m, 2 H), 5.20 (q, J = 6.6 Hz, 1 H), 4.74 (dt, J = 7.6, 3.8 Hz, 1 H), 4.40 - 4.34 (m, 2 H), 2.60 (dtd, J = 14, 7.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.59 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.96 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.87 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 411.1943 (M + H) $^+$ .

35 Ejemplo 200 segundo producto eluido (27 mg)  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.69 - 7.66 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.37 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.22 - 7.16 (m, 2 H), 5.19 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.73 (dt, J = 8.1, 3.5 Hz, 1 H), 4.39 - 4.30 (m, 2 H), 2.38 - 2.31 (m, 1 H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.79 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.73 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 411.1937 (M + H) $^+$ .

### Ejemplos 201 y 202

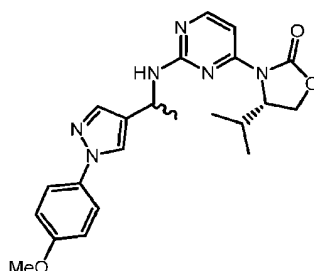
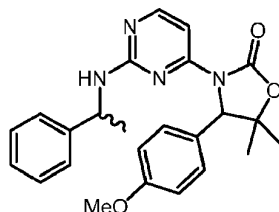


Tabla 2b.

- 5 Una solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (93 mg, 0.38 mmol), 1-(1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)etanamina clorhidrato (514 mg, 2.03 mmol, 5.3 equiv.) e  $iPr_2NEt$  (0.605 mL, 3.46 mmol, 9.0 equiv.) en DMSO (1.5 mL) se calentó a 110°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 10 a 70%) proporcionó (S)-4-isopropil-3-(2-((R)-1-(1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-ilo)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(1-(4-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona.

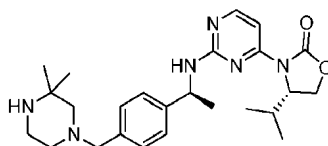
- 10 El primer producto eluido del ejemplo 201 (17 mg)  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.58 - 7.54 (m, 2 H), 7.37 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.03 - 6.99 (m, 2 H), 5.19 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.75 (dt, J = 7.7, 4.0 Hz, 1 H), 4.40 - 4.33 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.61 (dtd, J = 14, 7.1, 3.5 Hz, 1 H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.96 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.87 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 423.2138 (M + H) $^+$ .
- 15 Ejemplo 202 segundo producto eluido (18 mg)  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.58 - 7.53 (m, 3 H), 7.37 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.03 - 6.99 (m, 2 H), 5.18 (q, J = 6.7 Hz, 1 H), 4.76 - 4.72 (m, 1 H), 4.39 - 4.30 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 2.31 (br s, 1 H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.80 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.73 (d, J = 7.1 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 423.214 (M + H) $^+$ .

**Ejemplos 203 y 204**

- 20 4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (ejemplo 54, 62 mg) se resolvió en una columna (AD-H 4.6 x 100 mm) con MeOH al 30% modificada con  $Et_2NH$  al 0.2% en  $CO_2$  para dar (S)-4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (R)-4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona.

- 25 Ejemplo 203 primer producto eluido (22 mg)  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.12 (br d, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.37 - 7.24 (m, 5 H), 7.08 - 7.05 (m, 2 H), 6.92 - 6.89 (m, 2 H), 5.47 (br s, 1 H), 5.02 (br s, 1 H), 4.66 (br s, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 1.50 (s, 3 H), 1.28 (br d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.01 (s, 3 H); HRMS(B) m/z 419.208 (M + H) $^+$ .

- 30 Ejemplo 204 segundo producto eluido (22.2 mg)  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.11 (br d, J = 6.1 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.28 - 7.22 (m, 3 H), 7.08 (br s, 2 H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.40 (br s, 1 H), 5.30 (s, 1 H), 4.83 (br s, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 1.66 (s, 3 H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 1.04 (s, 2 H); HRMS(B) m/z 419.2083 (M + H) $^+$ .

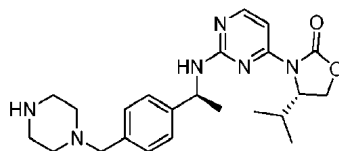
**Ejemplo 205**

- 35 A una solución de 4-(4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxoxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)bencil)2,2-dimetilpiperazin-1-carboxilato de tert-butilo (78 mg, 0.14 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 12 mmol) lentamente a -78°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró y se diluyó con

DCM (10 mL). La solución se agitó con 3 eq. de resina de carbonato MP (3.28 mmol/g, Biotage) durante 1 hora a temperatura ambiente. La resina se eliminó por filtración y se lavó (2 x 5 mL) con DCM. El filtrado se concentró y purificó a través de HPLC para dar (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((3,3-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco (23 mg, rendimiento del 36%).

- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 4H), 5.00 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.81 (br t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.30 (br s, 2H), 2.10 (br s, 2H), 1.82 (br s, 1 H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (s, 6H), 0.67 (br s, 3H), 0.52 (br s, 3H); HRMS(B) m/z 453.2969 (M + H)+.

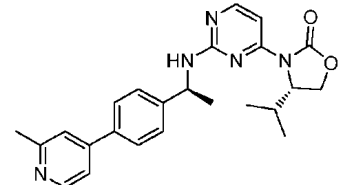
### Ejemplo 206



- 10 Una mezcla de 4-(4-(((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxoxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)bencil)piperazina-1-carboxilato (190 mg, 0.34 mmol) y Pd-C al 10% (40 mg, 0.038 mmol) en etanol (3.4 mL) se agita a una presión de 1 atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla se filtra y se concentra para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-ilo)oxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco (97 mg, rendimiento del 67.2%).

- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.08 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 4H), 5.01 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.37 - 4.14 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.39 (br s, 4H), 1.89 (br s, 1 H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.68 (br s, 3H), 0.52 (br s, 3H); HRMS(B) m/z 425.2662 (M + H)+.

### Ejemplo 207

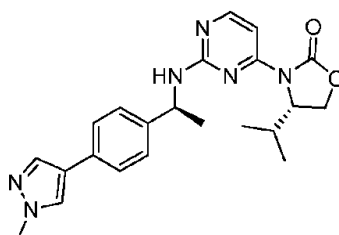
- 20 

- 25 En un vial de microondas de 5 mL, una solución de (S)-3-(2-(((S)-1-(4-bromofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (86 mg, 0.21 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (26 mg, 0.21 mmol), bicarbonato sódico (0.21 ml, 0.42 mmol, solución 2M) en dioxano (1 mL) se burbujó  $\text{N}_2$  durante 3 minutos y luego se añadió  $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17 mg, 0.021 mmol). El tubo tapado se calentó a 100°C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con agua (10 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano 12 a 100%) para producir (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-(2-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco (27 mg, rendimiento del 30.5%).

- 30  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.49 (br d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.43 - 7.39 (m, 3H), 7.30 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.02 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.55 (br s, 1 H), 4.27 - 4.18 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.65 (br s, 1 H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.55 (br s, 3H), 0.43 (br s, 3H); HRMS(B) m/z 418.2227 (M + H)+.

- 35

### Ejemplo 208

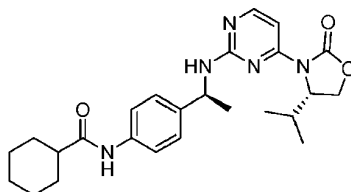


A una solución de 4-((S)-4-isopropil-2-oxoxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilo((S)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)

carbamato de tert-butilo (45 mg, 0.09 mmol) en DCM (1 mL) se añadió TFA (1 mL, 12 mmol) lentamente a -78°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró y se diluyó con DCM (10 mL). La solución se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera. Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilo)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco (35 mg, rendimiento del 97%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.09 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.41 (m, 2H), 7.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.97 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.58 (br s, 1 H), 4.30 - 4.21 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.66 (br s, 1 H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.60 (br s, 3H), 0.48 (br s, 3H); HRMS(B) m/z 407.2179 (M + H)+.

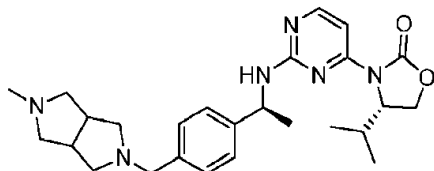
### 10 Ejemplo 209



15 Siguiendo el procedimiento anterior para el Ejemplo 208, N-(4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)fenil)ciclohexanocarboxamida se preparó en forma de un sólido blanco (45 mg, rendimiento del 92%) a partir de (S)-4-(4-(ciclohexanocarboxamido)fenil)etil(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)carbamato de tert-butilo.

20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.08 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.30 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 4.95 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.60 (br s, 1 H), 4.32 - 4.19 (m, 2H), 2.30 (tt, J = 11.8, 3.3 Hz, 1 H), 1.89 - 1.72 (m, 4H), 1.72 - 1.63 (m, 1 H), 1.54 - 1.39 (m, 5H), 1.39 - 1.14 (m, 4H), 0.67 (br s, 3H), 0.54 (br s, 3H); HRMS(B) m/z 452.2636 (M + H)+.

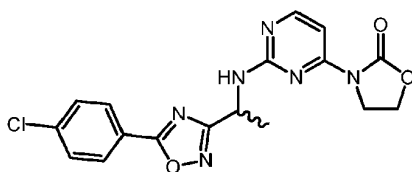
### Ejemplo 210



25 Una solución de 4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzaldehído (35 mg, 0.1 mmol) y 2-metiloctahidropirrol[3,4-c]pirrol (14 mg, 0.11 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió ácido acético (7.2 mg, 0.12 mmol) y complejo 5-etil-2-metilpiridina borano (14 mg, 0.1 mmol, Sigma Aldrich). La solución se agitó a 50°C durante 4 horas y luego se agregaron 5 gotas de agua. La solución se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 h, luego se diluyó con EtOAc (10 mL) y se lavó con agua (10 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó a través de HPLC para dar (4S)-4-isopropil-3-(2-((1S)-1-(4-((5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco (10 mg, rendimiento 21.7%).

35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 4H), 5.00 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 2.68 (dh, J = 13.6, 4.3, 3.7 Hz, 2H), 2.64 - 2.48 (m, 4H), 2.36 - 2.29 (m, 4H), 2.28 (s, 4H), 1.84 (br s, 1 H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.68 (br s, 3H), 0.52 (br s, 3H); HRMS(B) m/z 465.2975 (M + H)+.

### Ejemplo 211

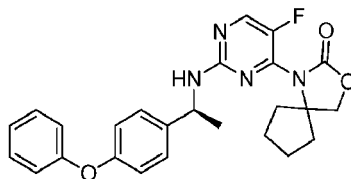


40 Una solución de 3-(2-fluoropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (89.1 mg, 0.487 mmol), 1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-

il)etanamina (115.9 mg, 0.518 mmol, 1.06 equiv.) y DIPEA (0.20 mL, 1.1 mmol, 2.4 equiv.) en DMSO (1.5 mL) se calentó a 110°C durante 100 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0 a 5%) proporcionó 3-(2-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)pirimidin-4-ilo)oxazolidin-2-ona (18.2 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 10.3%.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.21 (br s, 1 H), 8.00 - 7.97 (m, 2 H), 7.65 - 7.61 (m, 2 H), 7.30 (br s, 1 H), 5.28 (br s, 1 H), 4.44 - 4.38 (br m, 2 H), 4.14 - 4.08 (m, 1 H), 3.99 (br s, 0.5 H), 3.75 (br s, 0.5 H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 387.0962 (M + H)<sup>+</sup>

## 10 Ejemplo 212



Una solución de clorhidrato de (S)-1-(4-fenoxifenil)etanamina clorhidrato (281 mg, 1.125 mmol), 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (103 mg, 0.379 mmol) y DIPEA (0.331 mL, 1.896 mmol) en DMSO se calentó a 110°C durante 1 h. LCMS mostró poco producto. Calentado por 16 h adicionales. LCMS aún mostraba material de partida. Se agregaron 5 equivalentes adicionales de DIPEA y 1 equivalente de KF. Calentado a 110°C durante 2 h. La LCMS muestra el producto. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (8 mL) y se lavó con agua (30 mL). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/Heptano al 10% a 50%) para dar (S)-1-(5-fluoro-2-(1-(4-fenoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona (62 mg, 0.138 mmol).

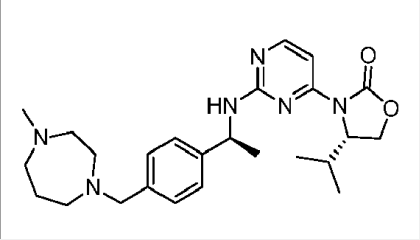
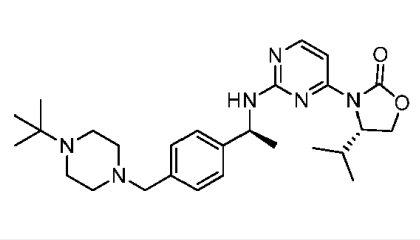
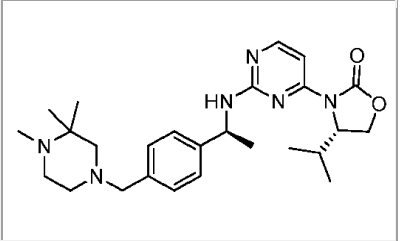
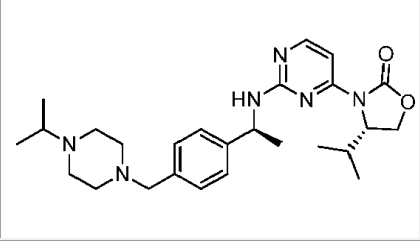
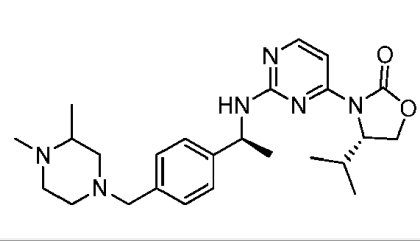
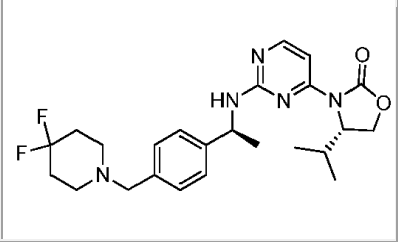
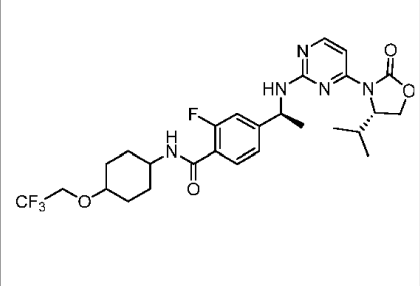
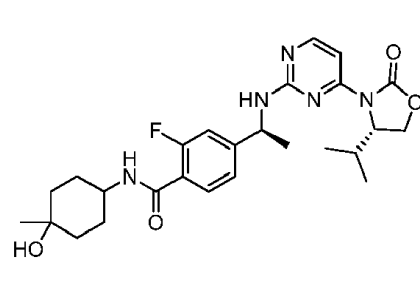
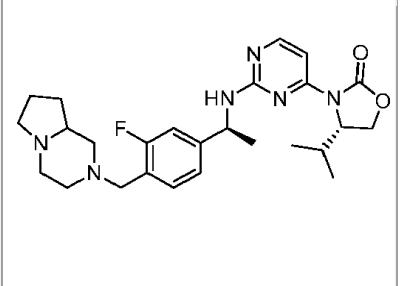
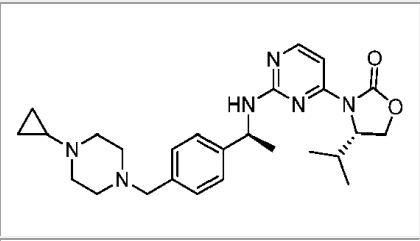
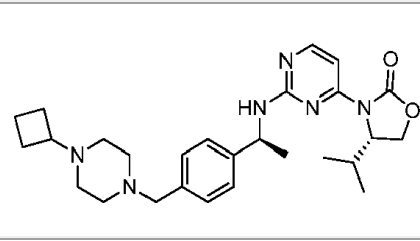
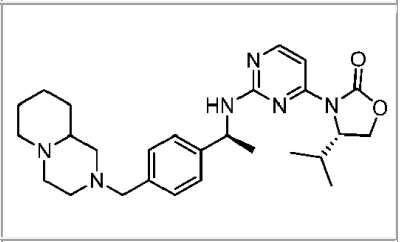
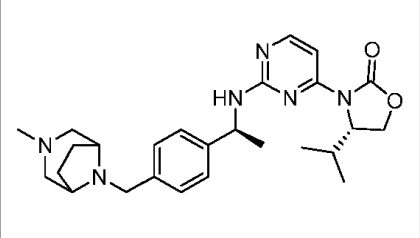
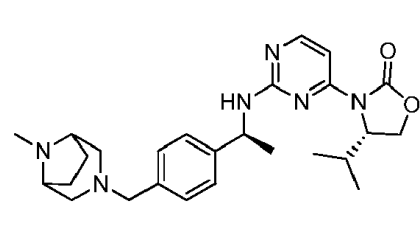
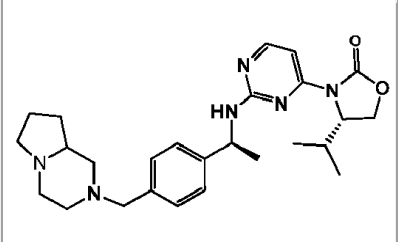
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.34 (ddd, J = 8.7, 4.9, 2.3 Hz, 4H), 7.16 - 7.04 (m, 1 H), 7.02 - 6.90 (m, 4H), 4.96 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 2.38 (dt, J = 13.1, 8.4 Hz, 1H), 2.02 (br s, 1H), 1.80 (ddd, J = 12.7, 7.3, 4.2 Hz, 1H), 1.71 - 1.63 (br m, 2H), 1.61 - 1.49 (m, 3H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3 H). HRMS(B) (M+H) 449.1984 Calculado (M+H) 449.1989

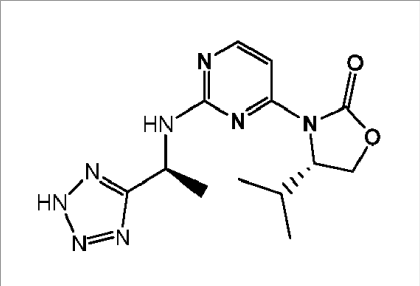
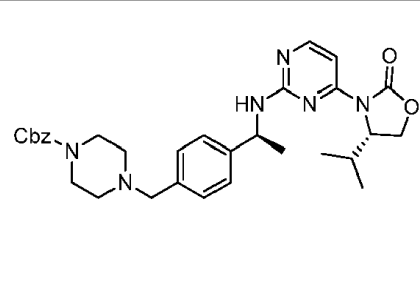
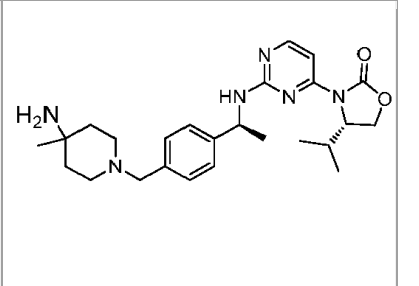
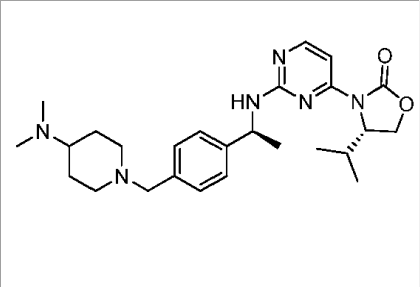
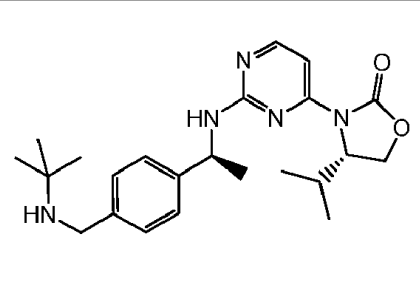
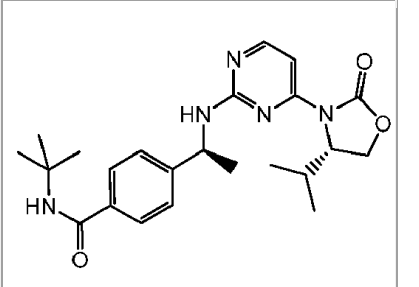
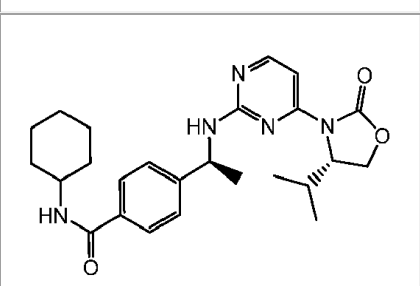
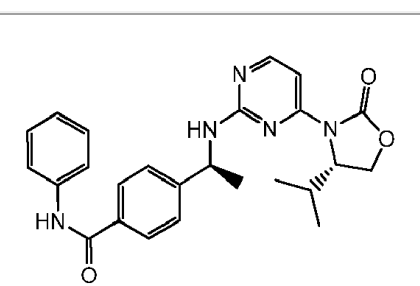
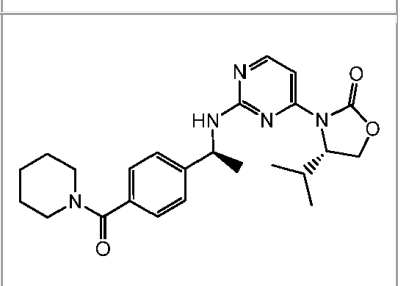
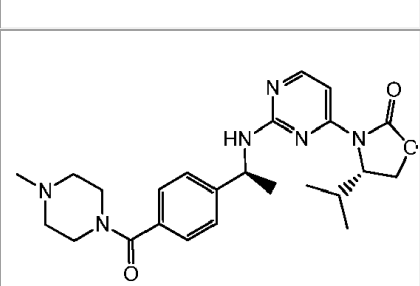
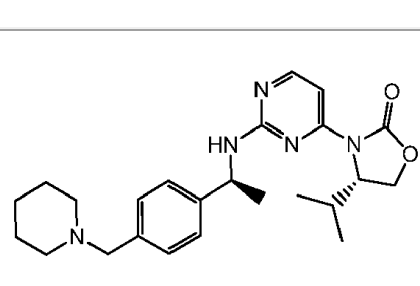
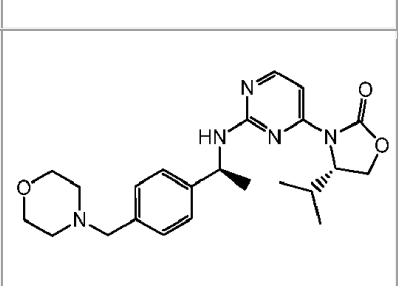
Los compuestos en la Tabla 7 se prepararon usando métodos sustancialmente similares a los descritos para la preparación de los Ejemplos 1, 113, 211 y 212.

Tabla 7.

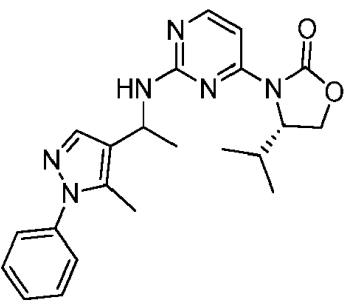
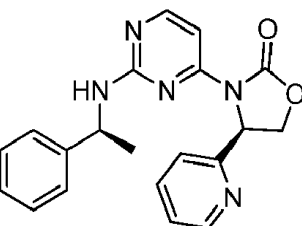
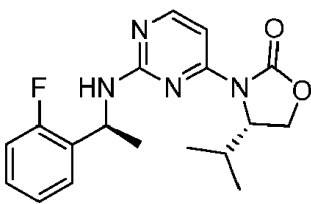
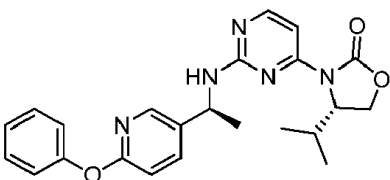
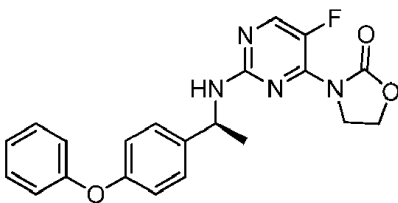
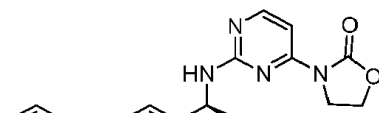
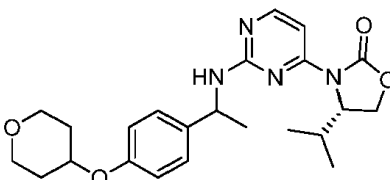
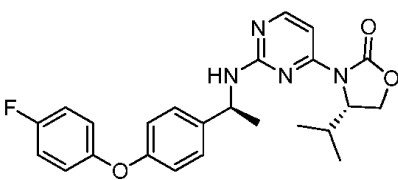
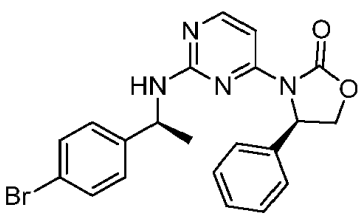
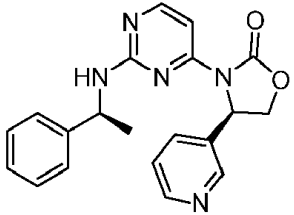
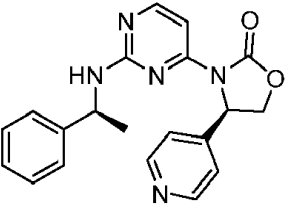
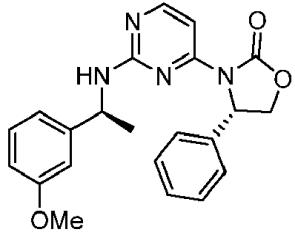
213	214:	215
216	217	218

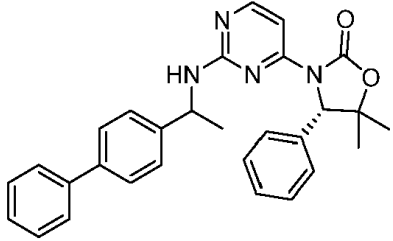
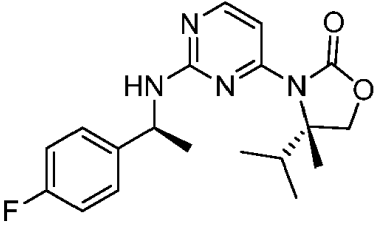
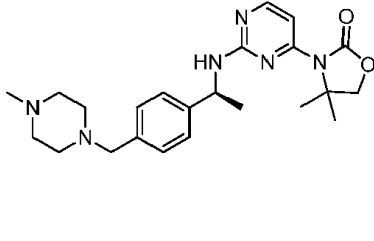
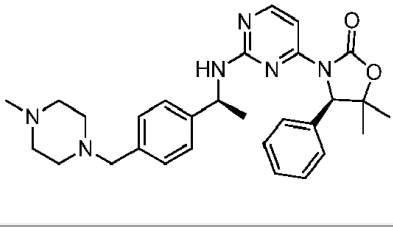
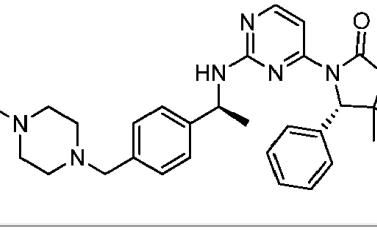
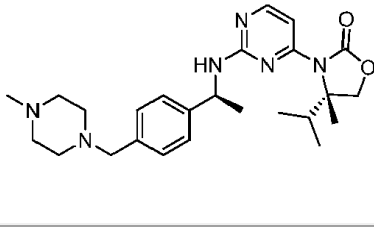
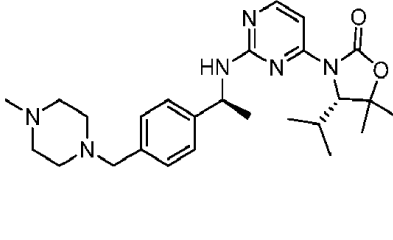
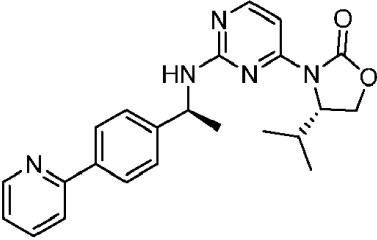
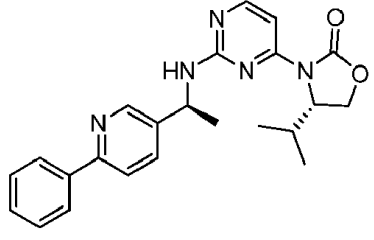
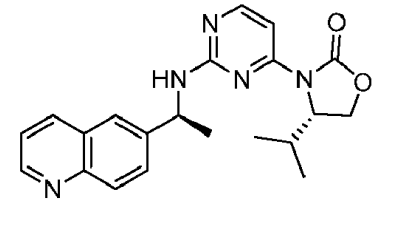
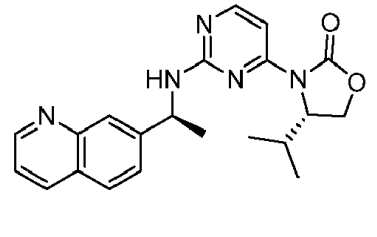
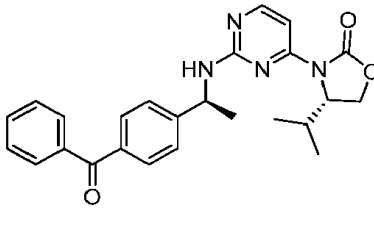


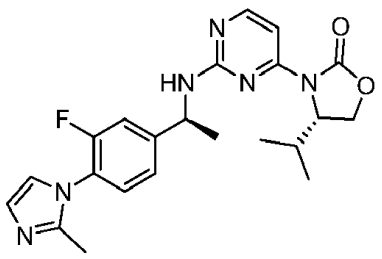
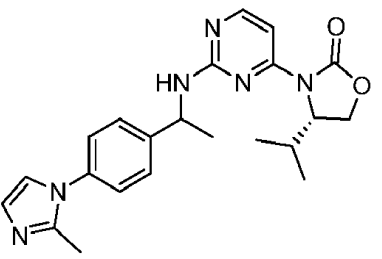
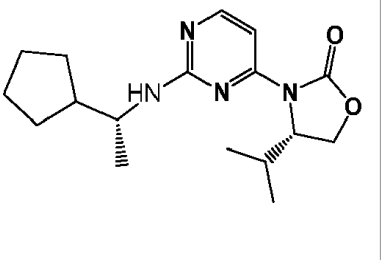
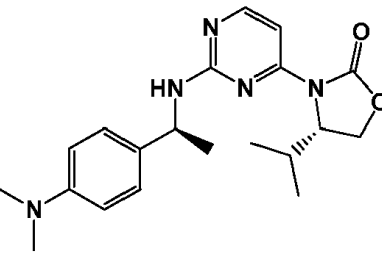
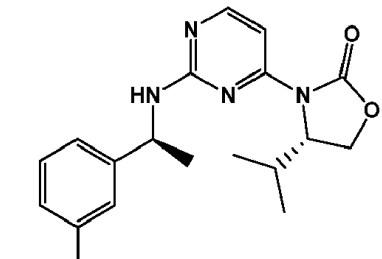
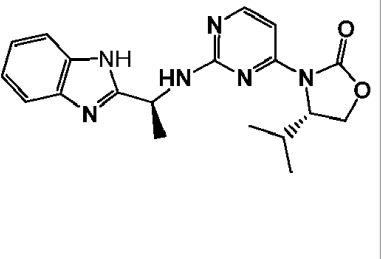
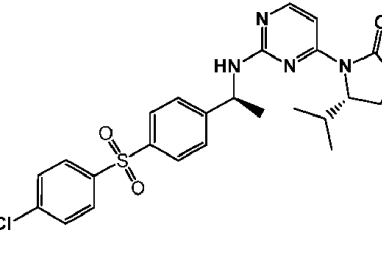
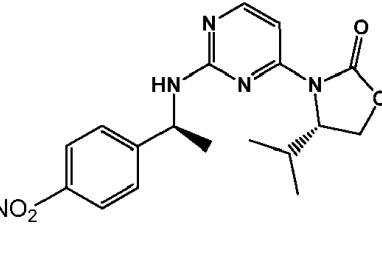
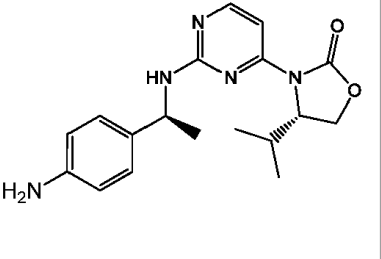
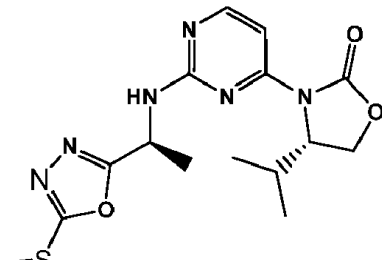
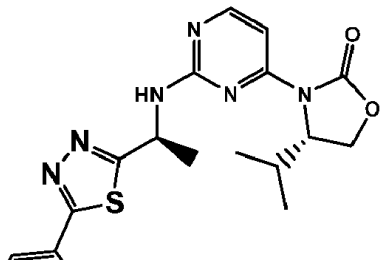
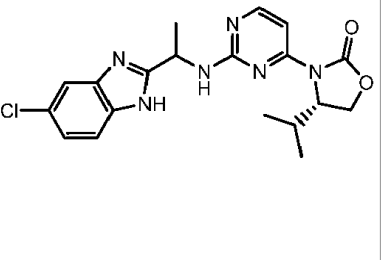
219	220	221
		
222	223	224
		
225	226	227
		
228	229	230
		
231	232	233
		

234	235	236
		
237	238	239
		
240	241	242
		
243	244	245
		

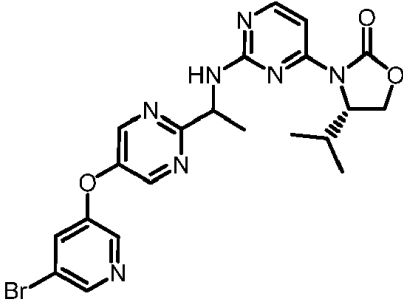
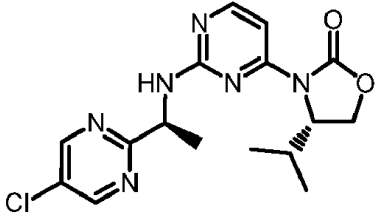
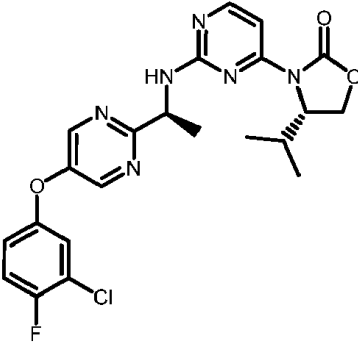
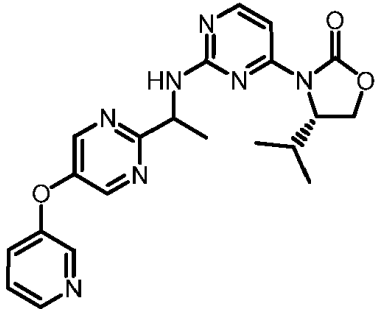
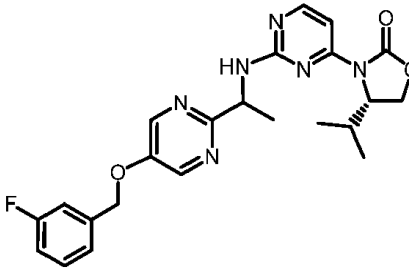
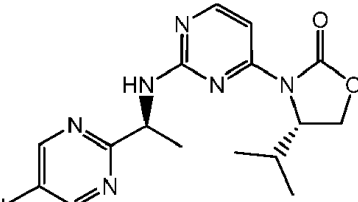
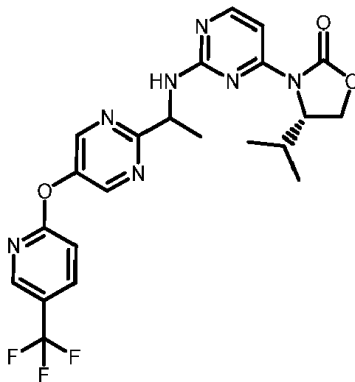
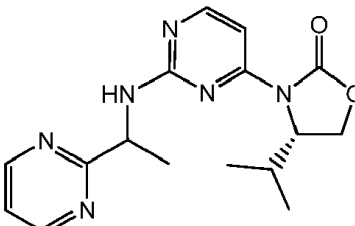
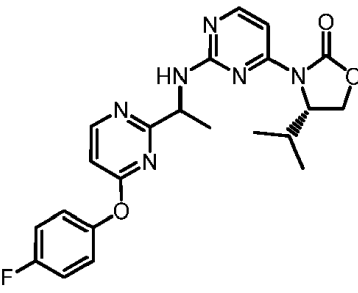
246	247	248
249	250	251
252	253	254
255	256	257

258	259	260
		
261	262	263
		
264	265	266
		
267	268	269
		

270	271	272
		
273	274	275
		
276	277	278
		
279	280	281
		

282	283	284
		
285	286	287
		
288	289	290
		
291	292	293
		

294	295	296
297	298	299
300	301	302

303	304	305
		
306	307	308
		
309	310	311
		



312		

Tabla 8. Nombre químico, desplazamiento químico en RMN y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 7.

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
213: (S)-3-(2-((ciclohexilmetil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.08 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.80 - 4.76 (m, 1 H), 4.42 - 4.37 (m, 2 H), 3.24 (dd, J = 13, 6.3 Hz, 1 H), 3.10 (dt, J = 13, 6.8 Hz, 1 H), 2.68 - 2.60 (m, 1 H), 1.82 - 1.56 (m, 7 H), 1.31 - 1.18 (m, 4 H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3 H);	HRMS(B) m/z 319.2132 (M + H) <sup>+</sup>
214: (R)-3-(2-(((S)-1-(4-bromofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.46 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.85 - 7.73 (m, 5H), 7.73 - 7.67 (m, 1 H), 7.64 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 2H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 5.92 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1 H), 5.13 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.98 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.55 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 1 H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H);	HRMS(B) m/z 439.0762 M <sup>+</sup>
215: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.38 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.28 (s, 4H), 5.03 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 4.08 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.78 - 3.69 (m, 4H), 2.89 (td, J = 5.4, 2.1 Hz, 2H), 1.80 (br s, 1 H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.68 (br s, 3H), 0.53 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 463.2567 (M + H) <sup>+</sup>
216: (S)-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.04 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.36 - 7.15 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 11.0, 1.8 Hz, 1 H), 4.95 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.58 (br s, 1 H), 4.32 - 4.11 (m, 2H), 3.38 (br s, 2H), 2.46 (br t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.32 (br s, 2H), 2.14 (br s, 2 H), 2.10 (s, 3H), 1.73 (br s, 1 H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.63 (br s, 3H), 0.49 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 485.3107 (M + H) <sup>+</sup>
217: (S)-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.41 - 7.20 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1 H), 7.04 (dd, J = 11.0, 1.8 Hz, 1 H), 5.01 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.63 (br s, 1 H), 4.36 - 4.16 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.82 (br s, 4H), 2.60 (br s, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.83 (br s, 1	HRMS(B) m/z 457.2699 (M + H) <sup>+</sup>

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	H), 1.45 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.69 (s, 3H), 0.54 (s, 3H)	
218: (4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 4H), 5.01 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.34 - 4.18 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 1.82 (br s, 1 H), 1.59 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.68 (br s, 3H), 0.52 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 453.2971 (M + H)+
219: (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.28 - 7.24 (m, 4H), 5.02 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.09 - 3.07 (m, 2H), 2.99 (dd, J = 6.2, 3.5 Hz, 2H), 2.79 - 2.77 (m, 2H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.93 - 1.87 (m, 3H), 1.80 (br s, 1 H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.69 (br s, 3H), 0.54 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 453.2968 (M + H)+
220: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-tert-butil)piperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.07 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.24 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 5.01 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 2.60 (br s, 4H), 2.46 (br s, 4H), 1.76 (br s, 1 H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.69 (s, 3H), 0.53 (s, 3H)	HRMS(B) m/z 481.3283 (M + H)+
221: (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.08 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.26 - 7.18 (m, 4H), 5.01 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 2.54 (br t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.38 (br s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (br s, 2H), 1.85 (br s, 1 H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (s, 6H), 0.68 (br s, 3H), 0.53 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 467.3127 (M + H)+
222: (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-isopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.24 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 5.01 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.63 - 2.44 (m, 9H), 1.84 (br s, 1 H), 1.45 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 0.68 (br s, 3H), 0.53 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 467.3120 (M + H)+
223: (4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((3,4-dimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.07 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.23 (q, J = 8.1 Hz, 4H), 5.01 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.35 - 4.20 (m, 2H), 3.51 - 3.35 (m, 2H), 2.82 - 2.61 (m, 3H), 2.36 - 2.24 (m, 1 H), 2.23 (s, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.68 (br s, 3H), 0.52 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 453.2960 (M + H)+

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
224: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.08 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.25 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 5.02 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.32 - 4.24 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.52 (br t, J = 5.8 Hz, 4H), 1.98 - 1.87 (m, 4H), 1.81 (br s, 1 H), 1.46 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.68 (br s, 3H), 0.52 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 460.2514 (M + H) <sup>+</sup>
225: 2-fluoro-4-((S)-1-((4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)-N-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclohexil) benzamida	8.09 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 12.1, 1.7 Hz, 1 H), 5.03 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.61 (br s, 1 H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 3.97 - 3.80 (m, 3H), 3.65 (dt, J = 4.7, 2.3 Hz, 1 H), 1.90 (dt, J = 12.5, 4.0 Hz, 2H), 1.72 - 1.58 (m, 6H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.68 (br s, 3H), 0.56 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 568.2549 (M + H) <sup>+</sup>
226: 2-fluoro-N-(4-hidroxi-4-metilciclohexil)-4-((S)-1-((4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)benzamida	8.09 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.13 (dd, J = 12.0, 1.7 Hz, 1H), 5.03 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 3.89 (dt, J = 9.4, 4.7 Hz, 1 H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.75 - 1.49 (m, 7H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.68 (br s, 3H), 0.56 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 500.2589 (M + H) <sup>+</sup>
227: (4S)-3-(2-(((1S)-1-(3-fluoro-4-(hexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1 H), 7.03 (dd, J = 11.0, 1.8 Hz, 1 H), 5.00 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 2.98 - 2.91 (m, 3H), 2.80 - 2.75 (m, 1 H), 2.34 - 2.18 (m, 2H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.90 (t, J = 10.4 Hz, 1 H), 1.83 - 1.65 (m, 4H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.36 - 1.27 (m, 1 H), 0.68 (br s, 3H), 0.54 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 483.2878 (M + H) <sup>+</sup>
228: (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-ciclopropilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.07 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.23 (q, J = 8.0 Hz, 4H), 5.01 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.62 (br s, 1 H), 4.35 - 4.19 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.62 (br s, 4H), 2.41 (br s, 4H), 1.79 (br s, 1 H), 1.65 - 1.56 (m, 1 H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.67 (br s, 3H), 0.52 (br s, 3H), 0.45 - 0.38 (m, 2H), 0.38 - 0.29 (m, 2H)	HRMS(B) m/z 465.2975 (M + H) <sup>+</sup>
229: (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-ciclobutilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.08 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.47 - 7.24 (m, 4H), 5.28 - 5.06 (m, 1H), 4.66 (q, J = 4.8, 4.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.61 (p, J = 8.3 Hz, 1 H), 3.20 (br s, 4H), 3.02 (br s, 4H), 2.32 - 2.04 (m, 4H), 1.90 - 1.66 (m, 3H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.71 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.54 (d, J = 6.7 Hz, 3H)	HRMS(B) m/z 479.3165 (M + H) <sup>+</sup>

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
230: (4S)-3-(2-((1S)-1-(4-((dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(6H,7H,8H,9H,9aH)-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.19 (m, 5H), 5.01 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 3.49 - 3.39 (m, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 2.66 (dq, J = 11.0, 2.2 Hz, 2H), 2.32 - 2.14 (m, 2H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.82 (t, J = 10.8 Hz, 1 H), 1.70 (dt, J = 12.4, 3.5 Hz, 1 H), 1.64 - 1.50 (m, 2H), 1.48 - 1.39 (m, 5H), 1.35 - 1.21 (m, 1 H), 1.14 (tdd, J = 13.0, 10.8, 3.6 Hz, 1H), 0.68 (br s, 3H), 0.52 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 479.3131 (M+H)+
231: (4S)-4-isopropil-3-(2-((1S)-1-(4-((3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.07 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.36 - 7.21 (m, 5H), 5.01 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.62 (br s, 1 H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.07 (qd, J = 4.6, 4.2, 1.9 Hz, 2H), 2.63 - 2.50 (m, 2H), 2.25 (ddd, J = 10.7, 4.4, 1.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.04 - 1.93 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 3H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.67 (br s, 3H), 0.51 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 465.2964 (M+H)+
232: (4S)-4-isopropil-3-(2-((1S)-1-(4-((8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.17 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.23 (s, 4H), 5.46 (br s, 1 H), 5.01 (br s, 1 H), 4.60 (dt, J = 6.9, 3.3 Hz, 1 H), 4.28 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.21 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.33 - 2.18 (m, 5H), 2.06 - 1.84 (m, 3H), 1.81 (dd, J = 7.8, 4.4 Hz, 2H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.71 (br s, 3H), 0.64 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 465.2963 (M + H)+
233: (4S)-3-(2-((1S)-1-(4-((hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 - 7.24 (m, 4H), 5.05 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.67 (br s, 1 H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 2H), 2.96 (br d, J = 11.0 Hz, 1 H), 2.83 (br d, J = 11.2 Hz, 1 H), 2.45 - 2.34 (m, 1 H), 2.32- 2.25 (m, 3H), 1.94 (t, J = 10.5 Hz, 1 H), 1.88 - 1.77 (m, 4H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.47 - 1.35 (m, 1 H), 0.72 br (s, 3H), 0.56 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 465.2972 (M + H)+
234: (S)-3-(2-(((S)-1-(2H-tetrazol-5-il) etil) amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona		HRMS(B) m/z 319.1624 (M+H)+, RT=1.33 min.
235: bencil 4-(4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)bencil)piperazina-1-carboxilato	8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.34 - 7.18 (m, 10H), 5.05 (s, 2H), 5.01 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.62 (br s, 1 H), 4.32 - 4.18 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 2.36 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.75 (br s, 1 H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.66 (br s, 3H), 0.50 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 559.3026 (M + H)+

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
236: (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-amino-4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.07 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.27 - 7.21 (m, 4H), 5.01 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.63 (br s, 1 H), 4.34 - 4.18 (m, 2H), 3.53 - 3.40 (m, 2H), 2.59 - 2.21 (br m, 4H), 1.78 (br s, 1 H), 1.52 (ddt, J = 11.8, 8.7, 5.2 Hz, 4H), 1.45 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.67 (br s, 3H), 0.51 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 453.2972 (M + H) <sup>+</sup>
237: (S)-3-(2-((S)-1-(4-((dimetilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.17 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 5.43 (br s, 1 H), 5.01 (br s, 1 H), 4.60 (dt, J = 8.6, 3.3 Hz, 1 H), 4.28 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.21 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.89 (dp, J = 11.5, 2.8 Hz, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.11 (tt, J = 11.3, 3.6 Hz, 1 H), 1.93 (td, J = 11.9, 2.4 Hz, 2H), 1.90 (br s, 1 H), 1.75 (dq, J = 12.0, 2.8 Hz, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.70 (br s, 3H), 0.63 (br s, 3H)	HRMS(B) m/z 467.3121 (M + H) <sup>+</sup>
238: (S)-3-(2-((S)-1-(4-((tert-butilamino)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.18 (dd, J = 5.8, 1.3 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J = 5.7, 1.2 Hz, 1 H), 7.37 - 7.22 (m, 5H), 5.52 (br s, 1 H), 5.15 - 4.95 (m, 1 H), 4.70 - 4.55 (m, 1 H), 4.30 (td, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.06 (s, 1 H), 1.54 (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 3H), 1.18 (sm, 9H), 0.85 - 0.59 (m, 6H);	HRMS(B) m/z 412.2701 (M + H) <sup>+</sup>
239: N-tert-butil-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.16 (dd, J = 5.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 5.8, 0.9 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 5.04 (br s, 1H), 4.55 (br s, 1 H), 4.26 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.19 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1 H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.64 (m, 6H)	HRMS(B) m/z 426.2488 (M + H) <sup>+</sup>
240: N-ciclohexil-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.17 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.91 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 5.51 (br s, 1 H), 5.04 (br s, 1 H), 4.53 (br s, 1 H), 4.26 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.19 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1 H), 4.04 - 3.89 (m, 1 H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.74 (dp, J = 11.5, 3.8 Hz, 2H), 1.64 (tt, J = 7.4, 3.7 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.42 (qt, J = 12.4, 3.5 Hz, 2H), 1.30 - 1.17 (m, 3H), 0.64 (br s, 6H)	HRMS(B) m/z 452.2640 (M + H) <sup>+</sup>
241: 4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)-N-fenilbenzamida	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.19 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (s, 1 H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 1 H), 5.48 (br s, 1 H), 5.08 (br s, 1 H), 4.56 (br s, 1 H), 4.27 (t, J = 8.7 Hz, 1 H),	HRMS(B) m/z 446.2170 (M + H) <sup>+</sup>

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	4.20 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1 H), 1.57 (t, J = 5.6 Hz, 3H), 0.65 (br s, 6H);	
242: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-(piperidin-1-carbonil)fenil)etilamin o)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.18 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.33 (s, 4H), 5.45 (br s, 1 H), 5.05 (br s, 1 H), 4.59 (dt, J = 7.3, 2.9 Hz, 1 H), 4.27 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.21 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 141.8 Hz, 4H), 1.60 (dd, J = 52.4, 5.9 Hz, 10H), 0.68 (d, J = 25.5 Hz, 6H);	HRMS(B) m/z 438.2492 (M + H)+
243: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)etilamin o)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.18 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.35 (s, 4H), 5.42 (br s, 1 H), 5.05 (br s, 1 H), 4.58 (br s, 1 H), 4.28 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.21 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1 H), 3.78 (br s, 2H), 3.44 (br s, 2H), 2.53 - 2.39 (m, 2H), 2.32 (s, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.82 - 0.50 (m, 6H)	HRMS(B) m/z 453.2611 (M + H)+
244: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)etilamin o)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.16 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.24 (s, 4H), 5.58 (br s, 1 H), 5.15 - 4.85 (m, 1 H), 4.60 (dt, J = 8.4, 3.4 Hz, 1 H), 4.27 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.20 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.54 - 2.22 (m, 4H), 1.99 (br s, 1 H), 1.61 - 1.48 (m, 7H), 1.42 (q, J = 6.6, 6.0 Hz, 2H), 0.86 - 0.41 (m, 6H);	HRMS(B) m/z 424.2704 (M + H) +
245: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-(morfolinometil)fenil )etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.18 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.28 (s, 4H), 5.56 (br s, 1 H), 5.16 - 4.94 (m, 1 H), 4.63 (dt, J = 7.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.30 (t, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.23 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1 H), 3.72 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.45 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.19 - 1.82 (m, 1 H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.90 - 0.46 (m, 6H);	HRMS(B) m/z 426.2487 (M + H) +
246: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 5.52 (br s, 1 H), 5.03 (br s, 0H), 4.62 (dt, J = 8.5, 3.4 Hz, 1 H), 4.29 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.22 (dd, J = 9.1, 3.2 Hz, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.46 (br s, 9H), 2.30 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.97 - 0.57 (m, 6H);	HRMS(B) m/z 439.2801 (M + H) +
247: (R)-4-(4-fluorofenil)-4-metil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.18 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 - 7.29 (m, 2 H), 7.25 - 7.20 (m, 3 H), 7.15 - 7.06 (m, 4 H), 5.17 (br s, 1 H), 4.21 (br s, 1 H), 4.20 - 4.15 (m, 2 H), 1.61 (s, 3 H), 1.21 (d, J = 7.1 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 393.1726 (M + H)+.
248: (S)-1-(2-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.19 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.37 - 7.33 (m, 4 H), 7.29 - 7.24 (m, 2 H), 5.39 (br s, 1 H), 5.12 - 5.05 (m, 1 H), 4.09 - 4.05 (m, 2 H), 2.83 - 2.75 (m, 1 H), 2.35	HRMS(B) m/z 339.1805 (M + H)+

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	(br s, 1 H), 1.95 - 1.86 (m, 1 H), 1.71 (br s, 1 H), 1.67 - 1.61 (m, 2 H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.45 (br s, 2 H)	
249: (R)-4-(4-fluorofenil)-4-metil-3-(2-((S)-1-(4-fenoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.18 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.38 - 7.33 (m, 2 H), 7.26 - 7.22 (m, 2 H), 7.14 - 7.06 (m, 5 H), 7.00 - 6.94 (m, 4 H), 5.21 (br s, 1 H), 4.23 - 4.17 (m, 3 H), 1.71 (br s, 3 H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3 H)	HRMS(B) m/z 485.1979 (M + H) <sup>+</sup>
250: (S)-4-metil-3-(2-((S)-1-(4-fenoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.17 (dd, J = 5.9, 1.1 Hz, 1 H), 7.47 - 7.23 (m, 8H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 7.02 - 6.91 (m, 4H), 5.10 (br s, 1 H), 4.22 (s, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.67 - 1.53 (m, 1 H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H);	HRMS(B) m/z 467.2065 (M + H) <sup>+</sup>
251: (S)-1-(2-(1-(4-fenoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)-3-oxa-1-azaspiro[4.4]nonan-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.19 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.37 - 7.28 (m, 5 H), 7.13 - 7.09 (m, 1 H), 7.01 - 6.96 (m, 4 H), 5.47 (br s, 1 H), 5.12 - 5.05 (m, 1 H), 4.11 - 4.07 (m, 2 H), 2.84 - 2.76 (m, 1 H), 2.42 (br s, 1 H), 1.97 - 1.88 (m, 1 H), 1.77 (br s, 1 H), 1.68 - 1.61 (m, 2 H), 1.58 (d, J = 6.9 Hz, 3 H), 1.54 - 1.46 (m, 2 H)	HRMS(B) m/z 431.2073 (M + H) <sup>+</sup>
252: (S)-4,4-dimetil-3-(2-(1-(4-fenoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.19 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.38 - 7.26 (m, 5H), 7.11 (tt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 7.01 - 6.94 (m, 4H), 5.37 (br s, 1 H), 5.01 (d, J = 9.1 Hz, 1 H), 4.09 - 3.93 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.28 (m, 3H);	MS m/z 405.1 (M + H) <sup>+</sup>
253: (S)-3-(2-(((S)-1-(1-bencil-5-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.49 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.84 - 7.38 (m, 7H), 5.65 (s, 1.2H), 5.55 (s, 0.8H), 5.43 (dq, J = 8.9, 6.9 Hz, 1 H), 5.11 (tt, J = 6.1, 3.6 Hz, 1 H), 4.79 - 4.60 (m, 2H), 2.76 (dtt, J = 22.3, 7.2, 3.5 Hz, 1 H), 2.56 (2s, 3H), 1.87 (2d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.22 (2d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (dd, J = 6.9 Hz, 3H)	HRMS(B) (M+H) 421.2338
254: (S)-3-(2-(((S)-1-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.06 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.76 (dt, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 2.38 (br s, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	HRMS(B) (M+H) 421.2340
255: (4S)-4-isopropil-3-(2-(1-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 0.5H), 8.14 (d, J = 5.8 Hz, 0.5H), 7.54 (s, 0.5H), 7.48 (s, 0.5H), 7.44 (s, 0.5H), 7.40 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 0.5H), 7.38 (s, 0.5H), 5.11 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.75 (dq, J = 9.4, 3.7 Hz, 1 H), 4.46 - 4.29 (m, 2H), 3.85 (d, J =	HRMS(B) (M+H) 421.2340

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	5.5 Hz, 3H), 2.62 (ddq, J = 10.4, 7.0, 3.5 Hz, 0.5H), 2.40 (br s, 0.5H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 1.5H), 0.88 (d, J = 7.1 Hz, 1.5H), 0.86 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H), 0.78 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H). HRMS(B) (M+H) 421.2340 Calculado (M+H) 421.2352	
256: (S)-3-(2-((S)-1-(3-(1 H-pirazol-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.20 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.75 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.58 (ddd, J = 8.0, 2.2, 1.0 Hz, 1 H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.56 - 6.49 (m, 1 H), 5.13 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.66 (br s, 1 H), 4.39 - 4.19 (m, 2H), 1.82 (br s, 1 H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.56 (br s, 6H).	HRMS(B) (M+H) 393.2036
257: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(1H-pirazol-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.18 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 1.9 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.52 - 7.44 (m, 2H), 7.37 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 6.56 - 6.49 (m, 1 H), 5.11 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.68 (s, 1 H), 4.40 - 4.24 (m, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.71 (s, 3H), 0.59 (s, 3H).	HRMS(B) (M+H) 393.2050
258: (4S)-4-isopropil-3-(2-(1-(5-metil-1-fenil-1 H-pirazol-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.17 (dd, J = 5.8, 4.6 Hz, 1 H), 7.67 (s, 0.5H), 7.61 (s, 0.5H), 7.55 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 1 H), 7.44 (ddd, J = 8.1, 3.3, 1.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.17 (dq, J = 10.4, 6.9 Hz, 1 H), 4.83 - 4.77 (m, 1 H), 4.45 - 4.34 (m, 2H), 2.66 (td, J = 7.0, 3.5 Hz, 0.5H), 2.45 (br s, 0.5H), 2.32 (s, 1.5H), 2.31 (s, 1.5H), 1.59 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H), 0.94 - 0.85 (m, 3H), 0.81 (d, J = 6.9 Hz, 1.5H).	HRMS(B) (M+H) 407.2202
259: (R)-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4-(piridin-2-il)oxazolidin-2-ona	8.60 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.89 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.28 (m, 4H), 7.21 (ddd, J = 8.6, 5.5, 2.2 Hz, 1 H), 5.66 (br s, 1 H), 4.79 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.60 (br s, 1 H), 4.31 (dd, J = 8.9, 3.8 Hz, 1 H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	HRMS(B) (M+H) 362.1617
260: (S)-3-(2-((S)-1-(2-fluorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.51 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.76 - 7.51 (m, 3H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 5.71 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.75 - 4.61 (m, 2H), 2.30 (br s, 1 H), 1.89 (d, J = 7.0, 3H), 1.10 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 3H).	HRMS(B) (M+H) 393.2026
261: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(6-fenoxipiridin-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.25 - 8.05 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1 H), 7.50 - 7.34 (m, 3H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 5.10 (q, J = 7.1 Hz, 1 H),	HRMS(B) (M+H) 420.2019



Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	4.75 - 4.61 (m, 1 H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 1.94 (br s, 1 H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.78 (br s, 3H), 0.70 (br s, 3H).	
262: (S)-3-(5-fluoro-2-(1-(4-fenoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.16 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 7.45 - 7.28 (m, 4H), 7.09 (tt, J = 7.3, 1.1 Hz, 1 H), 7.02 - 6.89 (m, 4H), 4.99 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.58 - 4.48 (m, 2H), 4.18 (ddd, J = 9.7, 8.5, 7.2 Hz, 1 H), 3.99 (br s, 1 H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	HRMS(B) (M+H) 395.1507
263: (S)-3-(2-(1-(4-fenoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.43 - 7.29 (m, 5H), 7.09 (tt, J = 7.3, 1.1 Hz, 1 H), 7.00 - 6.90 (m, 4H), 5.07 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 4.21 (ddd, J = 10.5, 9.2, 7.0 Hz, 1 H), 4.01 (br s, 1 H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H).	HRMS(B) (M+H) 377.1600
264: (4S)-4-isopropil-3-(2-((1-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.12 (dd, J = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 6.95 - 6.86 (m, 2H), 4.98 (dq, J = 25.6, 7.2 Hz, 1 H), 4.68 (br s, 0.5H), 4.59 - 4.48 (m, 1.5H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.65 - 3.53 (m, 2H), 2.74 - 2.61 (m, 0.5H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.95 (br s, 0.5H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 1.50 (dd, J = 6.9, 1.6 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 1.5H), 0.75 (br s, 1.5H), 0.62 (br s, 1.5H).	
265: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 7.01 - 6.94 (m, 2H), 6.94 - 6.89 (m, 2H), 5.06 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.71 (br s, 1 H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 1.99 (br s, 1 H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.77 (br s, 3H), 0.67 (br s, 3H).	HRMS(B) (M+H) 437.1981
266: (R)-3-(2-((S)-1-(4-bromofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.46 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.84 - 7.73 (m, 5H), 7.72 - 7.67 (m, 1 H), 7.64 (dd, J = 7.1, 1.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 5.92 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1 H), 5.13 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.98 (q, J = 8.4, 7.5 Hz, 1 H), 4.55 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 1 H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H).	HRMS(B) (M+H) 439.0762
267: (R)-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4-(piridin-3-il)oxazolidin-2-ona	8.60 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.55 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.81 (dt, J = 7.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.54 - 7.47 (m, 1 H), 7.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.25 - 7.17 (m, 1 H), 5.60 (br s, 1 H), 4.80 (t, J = 8.9 Hz, 1 H), 4.61 (br s, 1 H), 4.27 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1 H), 1.25 (br d, J = 7.5 Hz, 3H).	HRMS(B) (M+H) 362.1615
268: (R)-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4-(piridin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.61 - 8.60 (m, 2H), 8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.28 -	HRMS(B) (M+H) 362.1610

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	7.17 (m, 3H), 5.57 (br s, 1 H), 4.80 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 4.55 (br s, 1 H), 4.22 (dd, J = 9.0, 4.1 Hz, 1 H), 1.20 (br s, 3H).	
269: (S)-3-(2-((S)-1-(3-metoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.46 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.64 - 7.52 (m, 5H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 3H), 6.18 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1 H), 5.25 - 5.13 (m, 2H), 4.60 (dd, J = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H).	HRMS(B) (M+H) 391.1771
270: (4S)-3-(2-(1-(bifenil-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona	8.50 - 8.45 (m, 1 H), 7.95 (ddt, J = 7.6, 5.3, 2.3 Hz, 3H), 7.83 - 7.64 (m, 8H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 4.9, 3.0 Hz, 2H), 5.83 (s, 0.5H), 5.57 (s, 0.5H), 5.29 - 5.24 (m, 0.5H), 5.04 - 4.99 (m, 0.5H), 2.02 (s, 1.5H), 1.85 - 1.84 (m, 3H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H), 1.35 (d, J = 3.3 Hz, 3H).	HRMS(B) (M+H) 465.2284
271: (S)-3-(2-((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropil-4-metiloxazolidin-2-ona	8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.09 - 6.98 (m, 2H), 4.96 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 8.9 Hz, 1 H), 2.17 (br s, 1 H), 1.70 (s, 3H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.70 (br s, 3H), 0.44 (br s, 3H).	HRMS(B) (M+H) 359.1889
272: (S)-4,4-dimetil-3-(2-(1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.26i (m, 4H), 7.17 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 5.02 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.06 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.49 (br s, 8H), 2.28 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (br s, 3H).	HRMS(B) (M+H) 425.2661
273: (R)-5,5-dimetil-3-(2-((S)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.09 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.50 - 7.39 (m, 3H), 7.36 (tt, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 4H), 7.21 (br s, 2H), 5.22 (br s, 1 H), 4.58 (br s, 1 H), 3.53 (s, 2H), 2.50 (br s, 8H), 2.28 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H).	HRMS(B) (M+H) 501.2971
274: (S)-5,5-dimetil-3-(2-((S)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	8.08 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.38 - 7.23 (m, 3H), 7.16 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.00 (br s, 2H), 5.51 (s, 1 H), 4.89 - 4.83 (m, 1 H), 3.49 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 2.50 (br s, 8H), 2.29 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H).	HRMS(B) (M+H) 501.2981
275: (S)-4-isopropil-4-metil-3-(2-((S)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.14 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.29 (s, 4H), 7.24 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 4.97 (p, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.60 (br s, 1 H), 4.29 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.88 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 3.51 (s, 2H), 2.59 (br s, 8H), 2.28 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.70 (br s, 3H), 0.39 (br s, 3H).	

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
276: (S)-4-isopropil-5,5-dimetil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.39 - 7.20 (m, 5H), 5.09 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.49 (br s, 1 H), 3.52 (s, 2H), 2.57 (br s, 8H), 2.32 (s, 3H), 2.03 (br s, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (s, 3H), 0.75 (br s, 3H), 0.62 (br s, 3H).	HRMS(B) (M+H) 453.2975
277: (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-(piridin-2-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.60 (ddd, J = 4.9, 1.8, 1.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.94 - 7.86 (m, 3H), 7.84 (dt, J = 7.9, 1.2 Hz, 1 H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 5.12 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.67 (br s, 1 H), 4.40 - 4.18 (m, 2H), 1.83 (br s, 1 H), 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.68 (br s, 3H), 0.56 (br s, 3H).	HRMS(B) (M+H) 404.2089
278: (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(6-fenilpiridin-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1 H), 7.81 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1 H), 7.55 - 7.42 (m, 3H), 7.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.66 (br s, 1 H), 4.40 - 4.22 (m, 2H), 1.74 (br s, 1 H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.67 (br s, 3H), 0.57 (br s, 3H).	HRMS(B) (M+H) 404.2079
279: (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(quinolin-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.81 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 1 H), 8.32 (dt, J = 8.2, 1.1 Hz, 1 H), 8.18 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.24 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.59 (br s, 1 H), 4.30 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.22 (br s, 1 H), 1.64 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.49 (br s, 1H), 0.35 (br s, 6H).	HRMS(B) (M+H) 378.1930
280: (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(quinolin-7-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.81 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1 H), 8.34 (dt, J = 8.4, 1.2 Hz, 1 H), 8.13 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.93 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.23 - 5.17 (m, 1 H), 4.50 (br d, J = 84.2 Hz, 1 H), 4.35 - 4.25 (m, 1 H), 4.19 (br s, 1H), 2.68 (pd, J = 7.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H).	HRMS(B) (M+H) 378.1941
281: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-benzoilfenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.81 - 7.71 (m, 4H), 7.69 - 7.61 (m, 1 H), 7.59 - 7.49 (m, 4H), 7.39 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.15 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.67 (br s, 1 H), 4.41 - 4.23 (m, 2H), 1.75 (br s, 1 H), 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.69 (br s, 3H), 0.61 (br s, 3H).	HRMS(B) (M+H) 431.2072
282: (S)-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-(2-metil-1 H-imidazol-1-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	8.18 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.71 - 7.62 (m, 3H), 7.58 (dd, J = 10.9, 1.9 Hz, 1 H), 7.51 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1 H), 5.33 (br s, 1 H), 4.81 - 4.73 (m, 1 H), 4.46 - 4.36 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.03 (br s, 1 H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz,	HRMS(B) (M+H) 425.2093

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	3H), 0.84 (br d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.70 (br d, J = 7.2 Hz, 3H).	
283: (4S)-4-isopropil-3-(2-(1-(4-(2-metil-1 H-imidazol-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	8.15 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1 H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 3H), 7.14 (dd, J = 13.3, 1.5 Hz, 1 H), 6.96 (dd, J = 3.5, 1.5 Hz, 1 H), 5.17 (q, J = 7.1 Hz, 0.5H), 5.07 (d, J = 7.4 Hz, 0.5H), 4.71 (br s, 0.5H), 4.50 (br s, 0.5H), 4.40 - 4.24 (m, 2H), 2.67 (ddq, J = 10.6, 7.0, 3.6 Hz, 0.5H), 2.323 (s, 1.5H), 2.321 (s, 1.5H), 1.95 (br s, 0.5H), 1.58 (dd, J = 7.0, 2.3 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 1.5H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 1.5H), 0.76 (br s, 1.5H), 0.64 (br s, 1.5H).	HRMS(B) (M+) 406.2217
284: (S)-3-(2-(((R)-1-ciclopentiletil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona		HRMS(B) m/z 319.2133 (M+H)+, RT=2.68 min.
285: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(dimetilamino)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona		HRMS(B) m/z 370.2227 (M+H)+, RT=2.47 min.
286: N-(3-((S)-1-((4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino) Etilfenil)acetamida		HRMS(B) m/z 384.2032 (M+H)+, RT=1.97 min
287: (S)-3-(2-(((S)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona		HRMS(B) m/z 367.1887 (M+H)+ RT=2.39 min.
288: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(4-clorofenil)sulfonil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona		HRMS(B) m/z 501.1343, (M+H)+ RT=2.68 min.
289: (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-nitrofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona		HRMS(B) m/z 372.1672, (M+H)+, RT=2.59 min.
290: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-aminofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona		HRMS(B) m/z 342.1931, (M+H)+, RT=2.17 min
291: (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(5-(metiltio)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona		HRMS(B) m/z 365.1367, (M+H)+, RT=1.88 min.

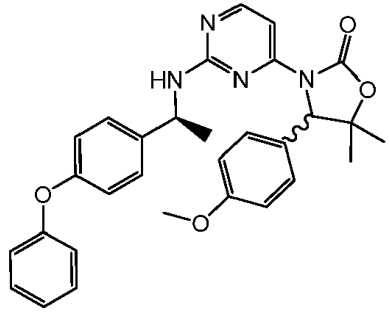
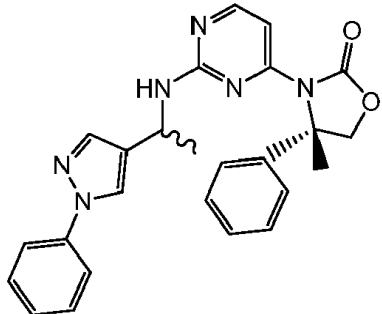
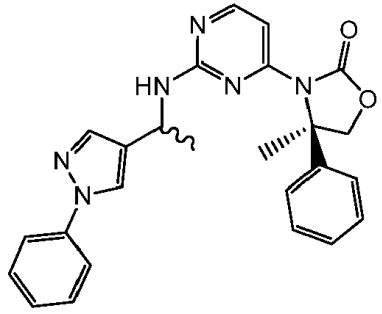
Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
292: (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(5-fenil-1,3,4-thiadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.15 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.87 - 7.74 (m, 2H), 7.51 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.46 - 7.28 (m, 3H), 6.39 (b, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.58 (dt, J = 8.3, 3.3 Hz, 1 H), 4.29 - 4.12 (m, 2H), 1.94 - 1.80 (b, 1 H), 1.74 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.60 (d, J = 7.2 Hz, 3H)	HRMS(B) m/z 411.1596(M +H)+, RT=2.54m in.
293: (S)-3-(2-[1-(5-Cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il)-4-isopropil-oxazolidin-2-ona		HRMS(B) m/z 400.1414, RT=2.04 min.
294: (S)-3-(2-((S)-1-[5-(2,2-Dimetil-propil)-isoxazol-3-il]-etilamino)-pirimidin-4-il)-4-isopropil-oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.22 (d, J = 5.7 Hz, 1.0 H), 7.52 (d, J = 5.8 Hz, 0.95 H), 5.92 (s, 0.96 H), 5.50 (d, J = 7.5 Hz, 0.97 H), 5.22 (s, 0.83H), 4.72 (d, J = 8.3 Hz, 1.0 H), 4.42 - 4.20 (m, 2.06 H), 3.51 (s, 0.27 H), 2.61 (s, 2.05 H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 4.13 H), 0.97 (s, 8.95 H), 0.90 (d, J = 7.0 Hz, 2.56 H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 2.93 H).	HRMS(B) m/z 387.2271
295: (4S)-4-isopropil-3-(2-(1-(5-fenilpirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.93 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 8.26 - 8.17 (m, 2H), 7.64 - 7.44 (m, 12H), 6.41 (br s, 1 H), 5.31 (br s, 1 H), 4.79 - 4.65 (m, 2H), 4.41 - 4.24 (m, 4H), 2.65 (dddd, J = 27.4, 14.1, 7.1, 3.5 Hz, 1 H), 2.20 (br s, 1 H), 1.75-1.64 (m, 4H), 1.07 - 0.85 (m, 9H), 0.78 (s, 3H).	HRMS(B) m/z 405.2024 y 405.2025 (M + H)+.
296: benciléster del ácido 4-((S)-1-[4-((S)-4-Isopropil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-etil)-piperidin-1-carboxílico		HRMS(B) (M+) = 467.2533 RT.: 2.83 min.
297: (S)-3-(2-((S)-1-(5-bromopiridin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.		HRMS(B) m/z 406.0870 (M + H)+. RT.: 2.50 min.
298: 3-(5-fluoro-2-((1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona		HRMS(B) m/z 412.1578 (M + H)+. RT.: 2.35 min.
299: 3-(2-(1-(5-(4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona.		HRMS(B) m/z 411.1572 (M + H)+. RT.: 2.25 min.
300: 3-(5-fluoro-2-(1-(5-(4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona.		HRMS(B) m/z 415.1320 (M + H)+. RT.: 2.26 min.
301: (4S)-3-(2-(1-(5-(2,4-difluorobenciloxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.45 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 8.21 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 4H), 6.93 (dddd, J = 19.9, 9.8, 8.7, 2.6, 1.2 Hz, 4H), 6.21 (s, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 5.21	MS m/z 471.8 (M + H)+.

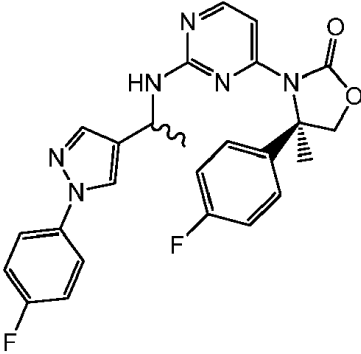
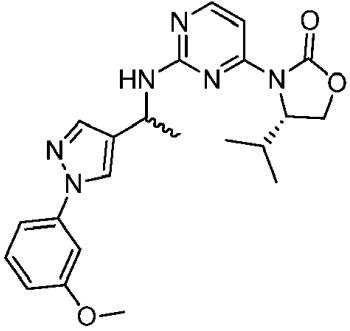
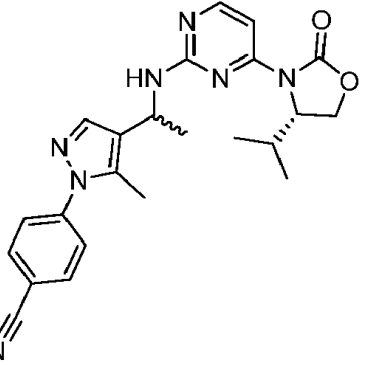
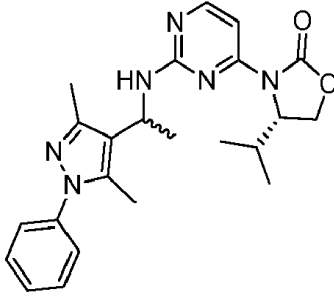
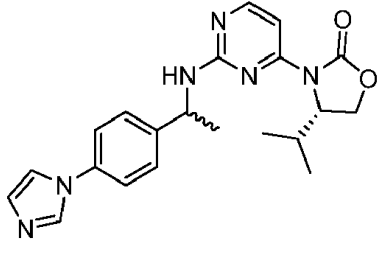
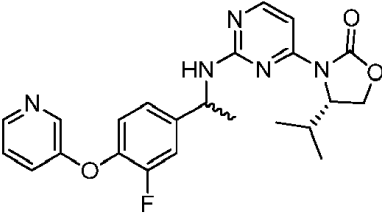
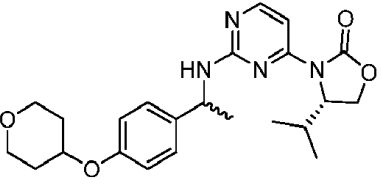
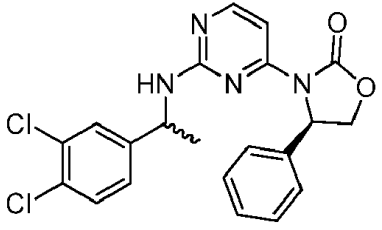
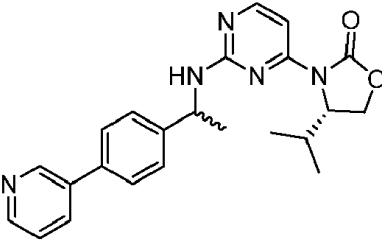
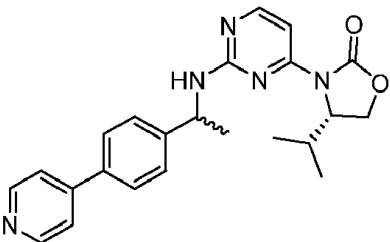
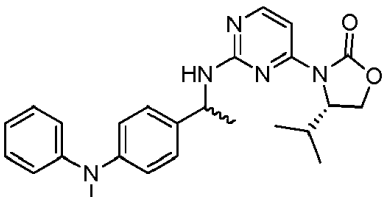
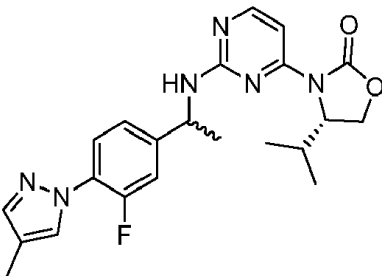
Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
	(br s, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.74 (dt, J = 7.7, 3.3 Hz, 1 H), 4.66 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 4.38 -4.24 (m, 4H), 2.65 (ddq, J = 10.5, 7.1, 3.5 Hz, 1 H), 2.30 (br s, 1 H), 1.65-1.59 (m, 6H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (dq, J = 7.6, 4.9, 4.4 Hz, 6H), 0.79 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	
302: (S)-3-(2-((S)-1-[4-(4-Fluoro-fenoxi)-ciclohexil]-etilamino)-pirimidin-4-il)-4-isopropil-oxazolidin-2-ona		LC-MS m/z 442.53 (M + H) <sup>+</sup> ; RT.: 1.77 min.
303: (4S)-3-(2-(1-(5-(5-bromopiridin-3-iloxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.62 - 8.49 (m, 6H), 8.44 - 8.36 (m, 2H), 8.22 (dd, J = 5.7, 0.6 Hz, 2H), 7.57 - 7.46 (m, 4H), 6.14 (br s, 2H), 5.33 (br s, 2H), 4.76 (dt, J = 8.2, 3.4 Hz, 1 H), 4.67 (s, 1 H), 4.40 - 4.26 (m, 4H), 2.67 (pd, J = 7.0, 3.4 Hz, 1 H), 2.32 (br s, 1 H), 1.69 - 1.61 (m, 6H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.99 - 0.80 (m, 9H).	HRMS(B) m/z 500.1038 y 500.1034 (M + H) <sup>+</sup> .
304: (S)-3-(2-((S)-1-(5-cloropirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.58 (s, 2H), 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.97 (br s, 1 H), 5.17 (br s, 1 H), 4.63 (dt, J = 8.0, 3.2 Hz, 1 H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 2.10 (br s, 1 H), 1.50 - 1.46 (m, 3H), 0.88 - 0.66 (m, 6H).	LC-MS m/z 363.1 (M + H) <sup>+</sup> ; RT.: 1.39 min.
305: (S)-3-(2-((S)-1-(5-(3-cloro-4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.36 (s, 2H), 8.13 (s, 1 H), 7.41 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 7.15 - 7.00 (m, 2H), 6.85 (ddd, J = 9.0, 3.7, 3.0 Hz, 1 H), 6.08 (s, 1 H), 5.21 (br s, 1 H), 4.66 (dt, J = 8.3, 3.4 Hz, 1 H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 2.25 (br s, 1 H), 1.56-1.51 (m, 3H), 0.85-0.78 (m, 3H), 0.77 - 0.70 (m, 3H).	HRMS(B) m/z 473.1484 (M + H) <sup>+</sup> .
306: (4S)-4-isopropil-3-(2-(1-(5-(piridin-3-iloxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona		HRMS(B) m/z 422.1938, RT 1.91min y 422.1944, RT 2.01min (M+H) <sup>+</sup> .
307: (4S)-3-(2-(1-(5-(3-fluorobenciloxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.43 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 8.21 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 4H), 7.26 - 7.02 (m, 6H), 6.20 (br s, 1 H), 6.11 (br s, 1 H), 5.22 (br s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.74 (dt, J = 7.7, 3.3 Hz, 1 H), 4.66 (br s, 1 H), 4.38 - 4.23 (m, 4H), 2.66 (heptd, J = 7.0, 3.5 Hz, 1 H), 2.26 (br s, 1 H), 1.64-1.58 (m, 6H), 1.00 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 - 0.85 (m, 6H), 0.78 (br s, 3H).	HRMS(B) m/z 453.2048 y 453.2047 (M + H) <sup>+</sup> .
308: (S)-3-(2-((S)-1-(5-iodopirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.		HRMS(B) m/z 454.0614 (M +). RT 2.35min

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm (otros solventes descritos)	LCMS
309: (4S)-4-isopropil-3-(2-(1-(5-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona		HRMS(B) m/z 490.1800, RT 2.17min y 490.1795, RT 2.23min (M+H)+.
310: (4S)-4-isopropil-3-(2-(1-(pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona		HRMS(B) m/z 329.1728, RT 1.81min y 329.1726, RT 1.93min (M+H)+.
311: (4S)-3-(2-(1-(4-(4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.56 (dd, J = 5.7, 2.3 Hz, 2H), 8.20 (dd, J = 5.7, 4.0 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 5.7, 4.4 Hz, 2H), 7.20 - 7.00 (m, 8H), 6.71 (dd, J = 5.7, 2.0 Hz, 2H), 6.03 (br s, 1 H), 5.87 (br s, 1 H), 5.11 (br s, 2H), 4.72 - 4.61 (m, 2H), 4.40 - 4.23 (m, 4H), 2.59 (ddp, J = 10.5, 7.1, 3.5 Hz, 1H), 2.21 (br s, 1 H), 1.59-1.55 (m, 6H), 1.00 - 0.85 (m, 9H), 0.80 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	HRMS(B) m/z 439.1887 y 439.1887 (M + H)+.
312: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 0.63 (br. s., 3 H) 0.79 (br. s., 3 H) 1.20 (dd, J=6.26, 2.74 Hz, 6 H) 1.58 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 2.54 - 2.82 (m, 2H) 3.73 - 3.90 (m, 2 H) 4.32 (d, J=3.52 Hz, 2 H) 4.39 (d, J=5.87 Hz, 2 H) 4.68 - 4.78 (m, 1 H) 5.15 - 5.31 (m, 1 H) 7.51 (s, 4 H) 7.62 - 7.76 (m, 1 H) 8.08 - 8.22 (m, 1 H)	LCMS m/z 454.3 (M + H)+, Rt 0.57 min

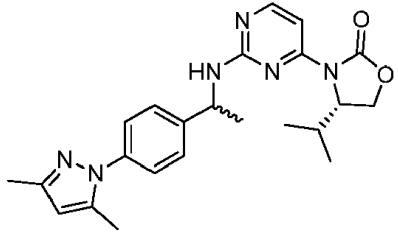
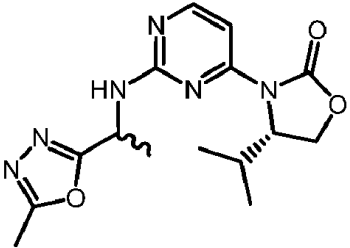
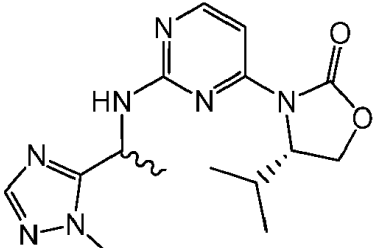
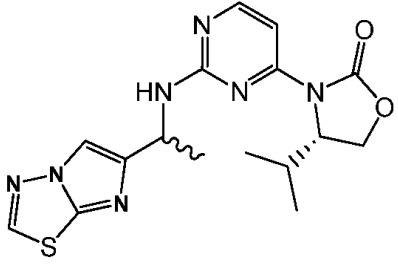
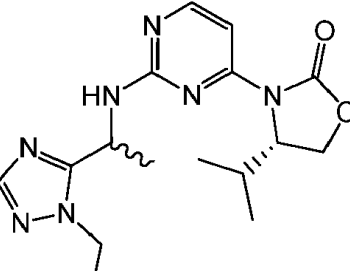
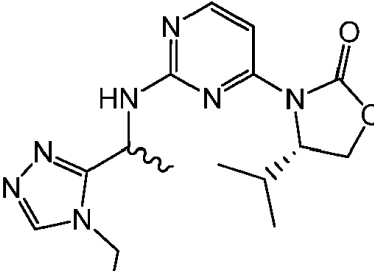
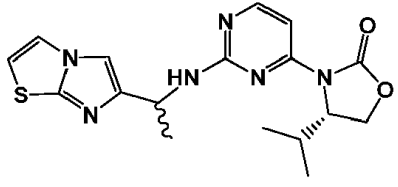
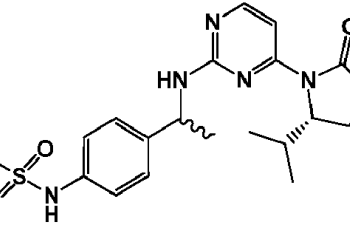
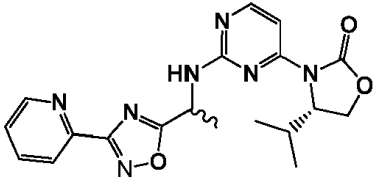
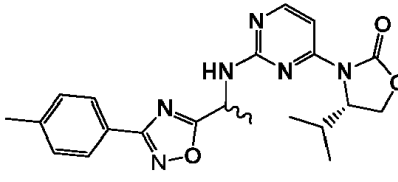
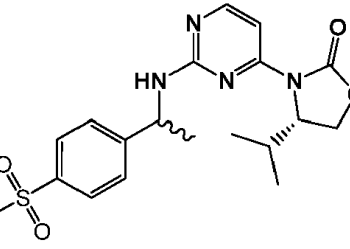
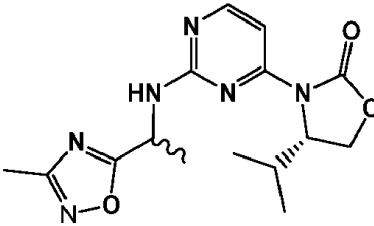
Los compuestos de la Tabla 9 se prepararon usando métodos sustancialmente similares a los descritos para la preparación de los Ejemplos 1, 113 y 171 a 212, incluida la separación quiral para aislar los dos diastereómeros.

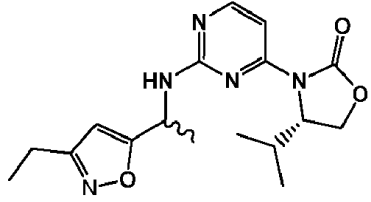
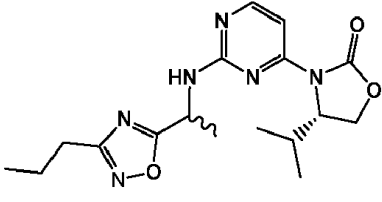
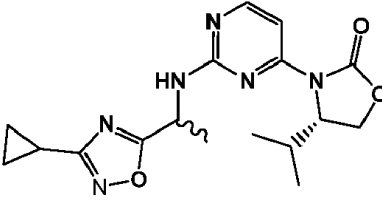
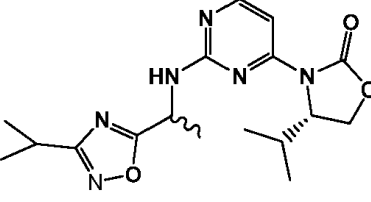
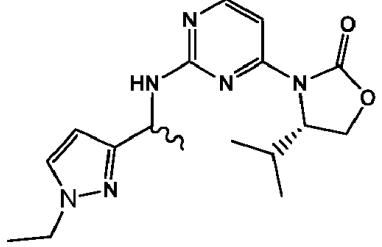
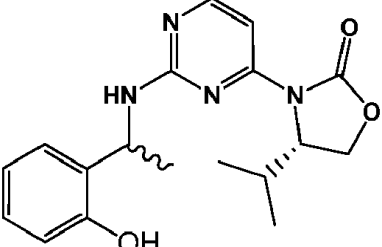
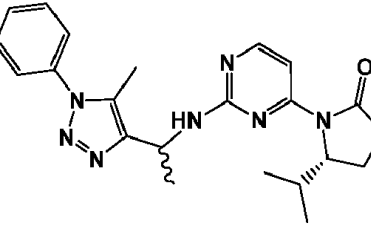
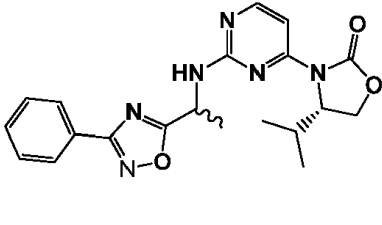
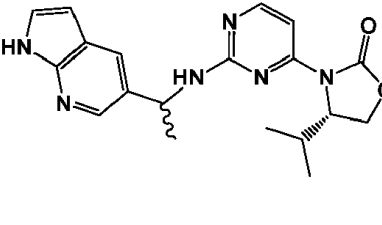
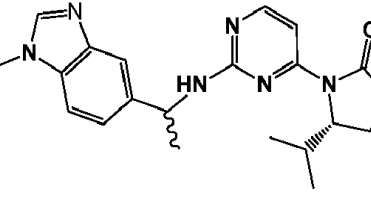
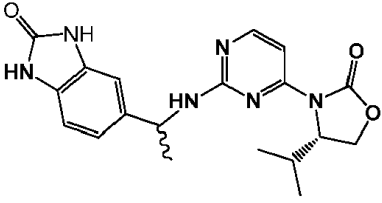
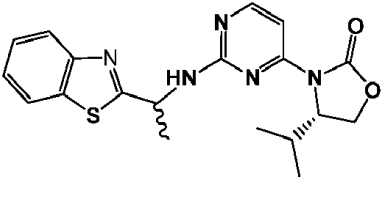
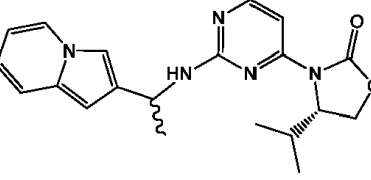
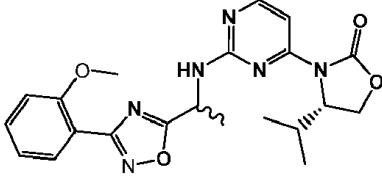
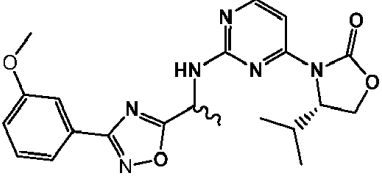
Tabla 9.

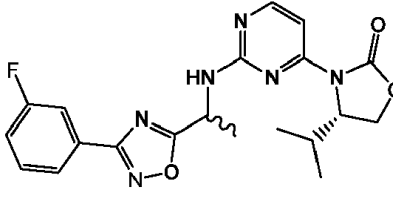
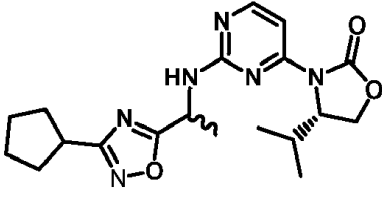
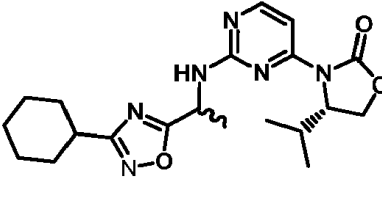
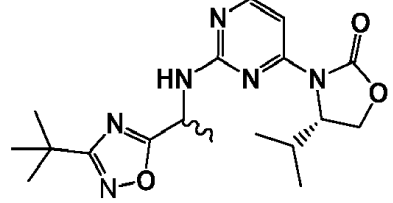
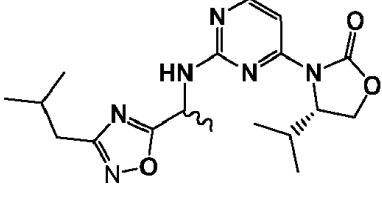
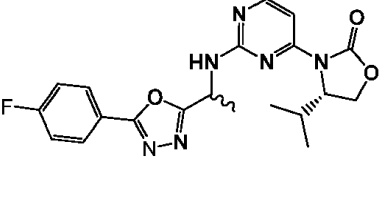
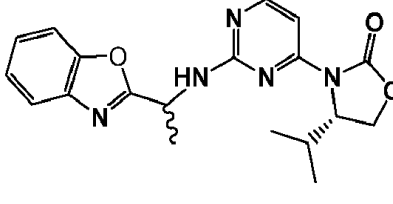
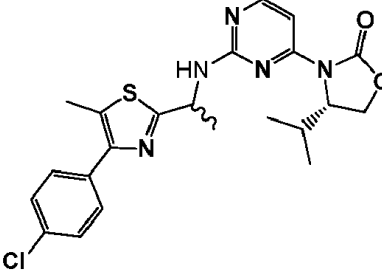
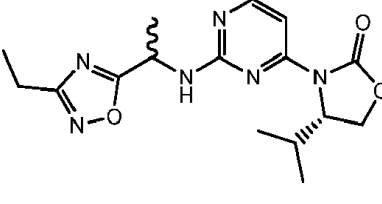
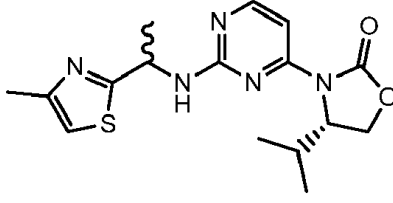
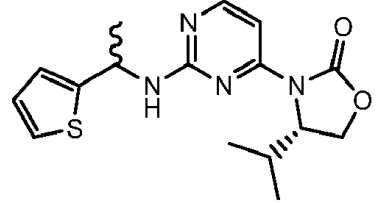
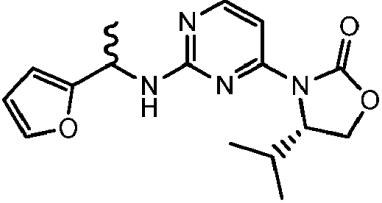
313 & 314	315 & 316	317 & 318
		

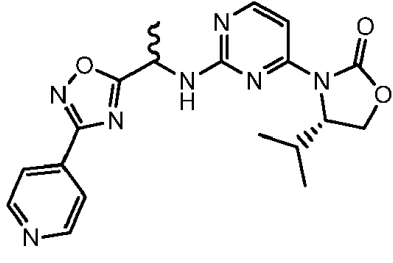
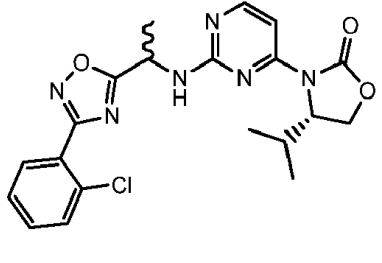
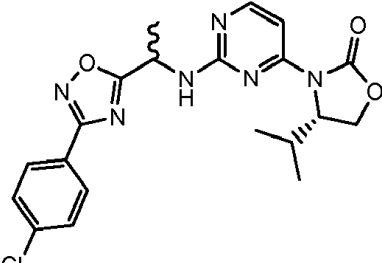
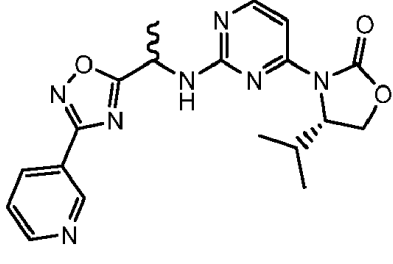
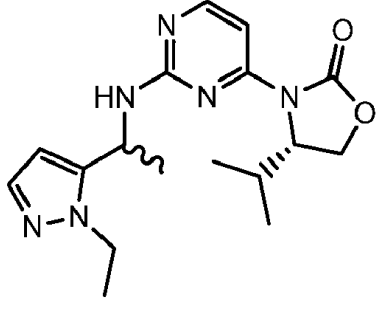
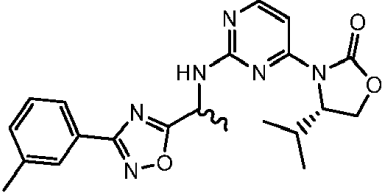
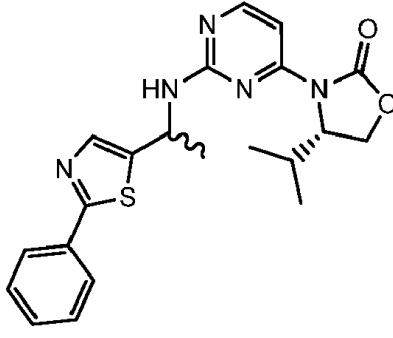
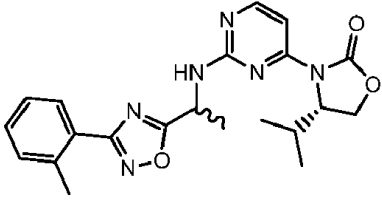
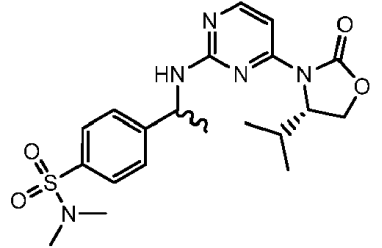
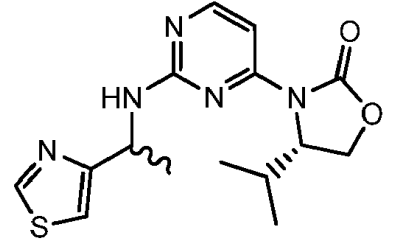
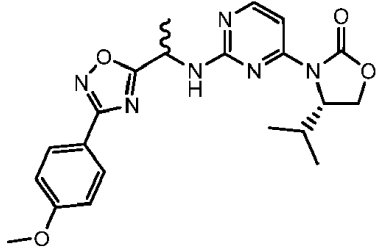
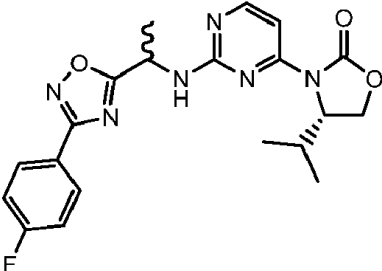
319 & 320	321 & 322	323 & 324
		
325 & 326	327 & 328	329 & 330
		
331 & 332	333 & 334	335 & 336
		
337 & 338	339 & 340	341 & 342
		



343 & 344	345 & 346	347 & 348
		
349 & 350	351 & 352	353 & 354
		
355 & 356	357 & 358	359 & 360
		
361 & 362	363 & 364	365 & 366
		

367 & 368	369 & 370	371 & 372
		
373 & 374	375 & 376	377 & 378
		
379 & 380	381 & 382	383 & 384
		
385 & 386	387 & 388	389 & 390
		
391 & 392	393 & 394	395 & 396
		

397 & 398	399 & 400	401 & 402
		
403 & 404	405 & 406	407 & 408
		
409 & 410	411 & 412	413 & 414
		
415 & 416	417 & 418	419 & 420
		

421 & 422	423 & 424	425 & 426
		
427	428 & 429	430
		
431 & 432	433 & 434	435 & 436
		
437 & 438	439 & 440	441 & 442
		

443	444 & 445	446 & 447
448 & 449	450 & 451	452 & 453
454 & 455	456	457

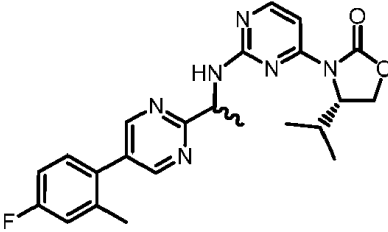
458		
		

Tabla 10. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN, condiciones de separación quirales y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 9.

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
331 & 314: 4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-3-(2-((S)-1-(4-fenoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue llevada a cabo con SFC (IA-H, 5 $\mu$ M, 20 x 50 mm) usando 28% MeOH en CO <sub>2</sub> para dar (R)-4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-3-(2-(((S)-1-(4-fenoxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-(4-metoxifenil)-5,5-dimetil-3-(2-(((S)-1-(4-fenoxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona. 1er pico 313: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.03 (dd, J = 5.9, 1.6 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 1 H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.94 - 6.86 (m, 4H), 6.83 - 6.76 (m, 2H), 5.24 (br s, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.57 (br s, 1 H), 3.72 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.24 - 1.09 (m, 3H), 0.92 (s, 3H); HRMS(B) m/z 511.2326 (M + H) <sup>+</sup> . 2o pico 314 : <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.11 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.10 (tt, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 7.06 - 6.90 (m, 6H), 6.89 - 6.82 (m, 2H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 5.29 (s, 1 H), 5.09 (br s, 1 H), 4.80 (br s, 1 H), 3.72 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H); HRMS(B) m/z 511.2323 (M + H) <sup>+</sup> .
315 & 316: (S)-4-metil-4-fenil-3-(2-(1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue llevada a cabo con SFC (IA, 5 $\mu$ m, 20 x 250 mm) usando 45% iPrOH con 0.2% Et <sub>2</sub> NH en CO <sub>2</sub> para dar (S)-4-metil-4-fenil-3-(2-(((R)-1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-metil-4-fenil-3-(2-(((S)-1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona. 1er pico 315: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.19 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.63 - 7.60 (m, 2 H), 7.49 - 7.44 (m, 4 H), 7.37 - 7.28 (m, 4 H), 7.26 - 7.22 (m, 2 H), 7.12 - 7.08 (m, 1 H), 4.94 (br s, 1 H), 4.45 (br s, 1 H), 4.31 - 4.27 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 441.2036 (M + H) <sup>+</sup> . 2o pico 316: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8.20 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.67 - 7.63 (m, 3 H), 7.53 (s, 1 H), 7.49 - 7.44 (m, 3 H), 7.40 - 7.37 (m, 2 H), 7.33 - 7.30 (m, 4 H), 4.99 (br s, 1 H), 4.38 (br s, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 1.07 (br s, 3 H); HRMS(B) m/z 441.2039 (M + H) <sup>+</sup> .

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
317 & 318: (R)-4-metil-4-fenil-3-(2-(1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue llevada a cabo con SFC (IA, 5µm, 20 x 250 mm) con 45% iPrOH modificado con 0.2% Et2NH en CO2 para dar (R)-4-metil-4-fenil-3-(2-(((S)-1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-metil-4-fenil-3-(2-(((S)-1-(1-fenil-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona. 1er pico 317: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.20 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.68 - 7.63 (m, 3 H), 7.53 (s, 1 H), 7.49 - 7.44 (m, 3 H), 7.41 - 7.37 (m, 2 H), 7.33 - 7.30 (m, 4 H), 4.98 (br s, 1 H), 4.39 (br s, 1 H), 4.26 (s, 2 H), 2.00 (s, 3 H), 1.07 (br s, 3 H); HRMS(B) m/z 441.2037 (M + H) <sup>+</sup> . 2o pico 318: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.63 - 7.60 (m, 2 H), 7.49 - 7.44 (m, 4 H), 7.36 - 7.29 (m, 4 H), 7.26 - 7.22 (m, 2 H), 7.12 - 7.08 (m, 1 H), 5.02 (br s, 1 H), 4.45 (br s, 1 H), 4.31 - 4.26 (m, 2 H), 2.19 (s, 3 H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 441.2039 (M + H) <sup>+</sup> .
319 & 320: (R)-4-(4-fluorofenil)-3-(2-(1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona	La separación fue lograda con una columna de gel de sílice en fase normal con 10 a 50% acetato de etilo/heptano para dar (R)-4-(4-fluorofenil)-3-(2-(((R)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona y (R)-4-(4-fluorofenil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona. 1er pico 319: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.53 - 7.48 (m, 3 H), 7.44 (s, 1 H), 7.36 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.22 - 7.17 (m, 2 H), 7.09 - 7.03 (m, 2 H), 7.01 - 6.95 (m, 2 H), 4.98 (br s, 1 H), 4.33 (br s, 1 H), 4.15 (q, J = 8.6 Hz, 2 H), 1.90 (s, 3 H), 1.04 (br s, 3 H); HRMS(B) m/z 477.1827 (M + H) <sup>+</sup> . 2o pico 320: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.18 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.62 - 7.56 (m, 2 H), 7.45 - 7.39 (m, 3 H), 7.31 - 7.26 (m, 2 H), 7.18 - 7.12 (m, 2 H), 6.93 (t, J = 8.6 Hz, 2 H), 5.01 (br s, 1 H), 4.50 (br s, 1 H), 4.30 - 4.23 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3 H); HRMS(B) m/z 477.1829 (M + H) <sup>+</sup> .
321 & 322: (S)-4-isopropil-3-(2-(1-(1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación fue lograda con una columna de gel de sílice en fase normal con 10 a 50% acetato de etilo/heptano para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona. 1er pico 321: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.18 (dd, J = 3.3, 2.5 Hz, 2H), 7.70 (s, 1 H), 7.42 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.38 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.31 (t, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.27 (ddd, J = 8.0, 2.1, 0.9 Hz, 1 H), 6.89 (ddd, J = 8.1, 2.5, 0.9 Hz, 1 H), 5.21 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.81 - 4.73 (m, 1 H), 4.44 - 4.34 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.64 (pd, J = 7.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H).HRMS(B) (M+H) 423.2141 Calculado (M+H) 423.2145 2o pico 322: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.18 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.41 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 8.1, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.3, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 5.19 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.74 (dt, J = 7.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (br s, 1 H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.79 (br s, 3H), 0.75 - 0.64 (br m, 3H). HRMS(B) (M+H) 423.2139 Calculado (M+H) 423.2145

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
323 & 324: 4-(4-(1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)-5-metil-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo	La separación quiral fue lograda por SFC. (Columna: Chiralpak-ID (Semi-Prep 20mm x 250mm) Isocratic:65%CO2:35%MeOH (5mM NH4OH aditiva) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(1-(3-metoxifenil)-1 H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona. 1er pico 323: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.75 (s, 1 H), 7.73 - 7.67 (m, 2H), 7.40 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.19 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.79 (td, J = 5.7, 3.5 Hz, 1 H), 4.40 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.65 (pd, J = 7.0, 3.6 Hz, 1 H), 2.41 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 432.2138 Calculado (M+H) 432.2148 2o pico 324: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.97 - 7.84 (m, 2H), 7.77 - 7.63 (m, 3H), 7.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.16 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.79 (dt, J = 7.5, 3.8 Hz, 1 H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 2.41 (s, 4H), 1.59 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.87 (br d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.80 (br d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 432.2137 Calculado (M+H) 432.2148
325 & 326: (S)-3-(2-(1-(3,5-dimetil-1-fenil-1 H-pirazol-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (columna AD-H 5mM 20x250mm columna 15% MeOH+DEA) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3,5-dimetil-1-fenil-1 H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3,5-dimetil-1-fenil-1 H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona. 1er pico 325: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 1 H), 7.42 - 7.38 (m, 3H), 5.12 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.78 (td, J = 5.6, 3.5 Hz, 1 H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 2.63 (td, J = 7.0, 3.6 Hz, 1 H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 421.2348 Calculado (M+H) 421.2352 2o pico 326: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.18 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.56 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 1 H), 7.40 - 7.35 (m, 3H), 5.07 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.78 (dt, J = 7.8, 3.8 Hz, 1 H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 (br s, 1 H) 2.29 (s, 3H), 1.59 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (br d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.77 (br d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 421.2347 Calculado (M+H) 421.2352
327 & 328: (S)-3-(2-(1-(4-(1 H-imidazol-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación fue lograda por HPLC reversa (10-85% ACN/agua 0.1% NH <sub>4</sub> OH modificador) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(1H-imidazol-1-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona. 1er pico 327: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.25 - 8.00 (m, 2H), 7.53 (d, J = 0.7 Hz, 5H), 7.38 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1 H), 5.04 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.50 (br s, 1 H), 4.40 - 4.19 (m, 2H), 2.68 (pd, J = 7.0, 3.6 Hz, 1 H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 393.2042 Calculado (M+H) 393.2039 2o pico 328: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 4H), 7.38 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 1.2 Hz, 1 H), 5.12 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.67 (br s, 1 H), 4.44 - 4.23 (m, 2H), 1.84 (br s, 1 H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.71 (br s, 3H), 0.60 (br s, 3H). HRMS(B) (M+H) 393.2026 Calculado (M+H) 393.2039



Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
329 & 330: (S)-3-(2-(1-(3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (columna AD-H 5mM 20x250mm columna 15% MeOH+DEA) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-(piridin-3-iloxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona. 1er pico 329: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.32 - 8.23 (m, 2H), 8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.31 (dd, J = 11.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.19 (t, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.15 - 4.95 (m, 1 H), 4.51 (s, 1 H), 4.41 - 4.26 (m, 2H), 2.68 (pd, J = 7.1, 3.6 Hz, 1 H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 438.1935 Calculado (M+H) 438.1941 2o pico 330: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.28 (dd, J = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 7.36 (ddd, J = 8.4, 2.9, 1.5 Hz, 1 H), 7.30 (dd, J = 11.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.25 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.10 (q, J = 7.1 Hz, 1 H), 4.72 (br s, 1 H), 4.43 - 4.29 (m, 2H), 1.93 (br s, 1 H), 1.55 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (br s, 3H), 0.69 (br s, 3H). HRMS(B) (M+H) 438.1928 Calculado (M+H) 438.1941
331 & 332: (4S)-4-isopropil-3-(2-((1-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (columna IA-H 5mM 20x250mm columna 30% MeOH) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona. 1er pico 331: HRMS(B) (M+) 426.2267, RT = 2.45min 2o pico 332: HRMS(B) (M+) 426.2267, RT = 2.37min
333 & 334: (R)-3-(2-(1-(3,4-diclorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	La separación fue lograda con una columna de gel de sílice en fase normal con 10 a 40% acetato de etilo/heptano para dar (R)-3-(2-(((S)-1-(3,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((R)-1-(3,4-diclorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona 1er pico 333: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.85 - 7.74 (m, 5H), 7.74 - 7.68 (m, 1 H), 7.66 - 7.61 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1 H), 5.90 (dd, J = 8.9, 4.0 Hz, 1 H), 5.14 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.97 - 4.89 (m, 1 H), 4.56 (dd, J = 8.8, 4.1 Hz, 1 H), 1.60 (d, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 429.0899 Calculado (M+H) 429.0885 2o pico 334: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.79 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.57 (dt, J = 4.6, 2.3 Hz, 3H), 7.45 (dd, J = 6.4, 2.9 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.16 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 1H), 5.26 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 8.6 Hz, 1 H), 4.97 - 4.88 (m, 1 H), 4.56 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1 H), 1.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 429.0887 Calculado (M+H) 429.0885

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
335 & 336: (S)-4-isopropil-3-(2-(1-(4-(piridin-3-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (columna IA-H 5mM 20x250mm columna 40% MeOH, 10mM NH4OH) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(4-(piridin-3-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-(piridin-3-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona. 1er pico 335: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.81 (br s, 1H), 8.52 (brs, 1H), 8.14 (brs, 1H), 8.10 (dt, J = 8.2, 1.7 Hz, 1 H), 7.71 - 7.59 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.37 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.04 (dd, J = 11.2, 5.3 Hz, 1 H), 4.50 (br s, 1 H), 4.40 - 4.19 (m, 2H), 2.69 (ddd, J = 10.4, 7.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 404.2085 Calculado (M+H) 404.2086 2o pico 336: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.82 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1 H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.70 - 7.59 (m, 2H), 7.54 (br s, 1 H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.38 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 5.11 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.66 (br s, 1 H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 1.80 (br s, 1 H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.67 (br s, 3H), 0.56 (br s, 3H). HRMS(B) (M+H) 404.2079 Calculado (M+H) 404.2086
337 & 338: (S)-4-isopropil-3-(2-(1-(4-(piridin-4-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación fue lograda con una columna de gel de sílice en fase normal con 20 a 100% acetato de etilo/heptano para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(4-(piridin-4-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-(piridin-4-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona. 1er pico 337: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.58 (br s, 2H), 8.14 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.83 - 7.66 (m, 4H), 7.60 - 7.46 (m, 2H), 7.37 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.15 - 4.96 (m, 1H), 4.48 (br s, 1 H), 4.38 - 4.15 (m, 2H), 2.69 (ddp, J = 10.5, 7.0, 3.5 Hz, 1 H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 404.2068 Calculado (M+H) 404.2086 2o pico 338: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.59 (br s, 2H), 8.17 (br s, 1 H), 7.80 - 7.68 (m, 4H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 5.11 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.65 (brs, 1H), 4.31 (dt, J = 17.1, 9.0 Hz, 2H), 1.76 (br s, 1 H), 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.66 (br s, 3H), 0.55 (br s, 3H). HRMS(B) (M+H) 404.1939 Calculado (M+H) 404.2086
339 & 340: (S)-4-isopropil-3-(2-(1-(4-(metil(fenil)amino)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación fue lograda con una columna de gel de sílice en fase normal con 40 a 100% acetato de etilo/heptano para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(4-(metil(fenil)amino)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-(metil(fenil)amino)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona. 1er pico 339: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.8Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 4H), 7.03 - 6.94 (m, 4H), 6.91 (tt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1 H), 4.99 - 4.93 (m, 1 H), 4.57 (br s, 1 H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.68 (ddq, J = 10.5, 6.9, 3.4 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 432.2390 Calculado (M+H) 432.2400 2o pico 340: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.30 - 7.18 (m, 4H), 7.02 - 6.92 (m, 4H), 6.89 (tt, J = 7.3, 1.1 Hz, 1 H), 5.04 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.77 - 4.67 (m, 1 H), 4.43-4.26 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.11 (br s, 1 H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.79 (br s, 3H), 0.68 (br s, 3H). HRMS(B) (M+H) 432.2386 Calculado (M+H) 432.2400

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
341 & 342: (S)-3-(2-(1-(3-fluoro-4-(4-metil-1 H-pirazol-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por columna quiral SFC (IC 20x250nm 45% IPA in CO <sub>2</sub> , 75g/min de flujo) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3-fluoro-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-(4-metil-1 H-pirazol-1-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona. 1er pico 341: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.81 (dt, J = 2.9, 0.9 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 5.01 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.46 (br s, 1 H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 2.68 (pd, J = 7.0, 3.5 Hz, 1 H), 2.17 (d, J = 0.6 Hz, 3H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 425.2089 Calculado (M+H) 425.2101 2o pico 342: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.80 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.66 (t, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 5.10 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.69 (br s, 1 H), 4.43 - 4.24 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (br s, 1 H), 1.56 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.73 (br s, 3H), 0.62 (br s, 3H). HRMS(B) (M+H) 425.2081 Calculado (M+H) 424.2101
343 & 344: (S)-3-(2-(1-(4-(3,5-dimetil-1 H-pirazol-1-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (columna IA 20x250mm columna 25% MeOH, 0.2% DEA) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(4-(3,5-dimetil-1 H-pirazol-1-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(3,5-dimetil-1 H-pirazol-1-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona. 1er pico 343: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 3H), 6.06 (s, 1 H), 5.07 - 5.02 (m, 1 H), 4.46 (br s, 1 H), 4.39 - 4.22 (m, 2H), 2.79 - 2.60 (m, 1 H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 421.2332 Calculado (M+H) 421.2352 2o pico 344: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 6.06 (s, 1 H), 5.17 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.45 - 4.19 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (br s, 1 H), 1.56 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (br s, 3H), 0.65 (br s, 3H). HRMS(B) (M+H) 421.2335 Calculado (M+H) 421.2352
345 & 346: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H, 5uM, 20x250 mm columna, 80 ml/min, 99 bar, eluyendo con 10% MeOH/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona. 1er pico 345: HRMS(B) m/z 333.1668 (M + H) <sup>+</sup> . RT=1.96 min. 2o pico 346: HRMS(B) m/z 333.1668 (M + H) <sup>+</sup> . RT=1.58 min.
347 & 348: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(1-metil-1 H-1,2,4-triazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona.	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H , 5uM, 20x250 mm columna, 80 ml/min, 99 bar, eluyendo con 10% MeOH/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(1-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona. 1er pico 347: HRMS(B) m/z 332.1831 (M + H) <sup>+</sup> . RT=1.68 min. 2o pico 348: HRMS(B) m/z 332.1833 (M + H) <sup>+</sup> . RT=1.57 min.

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
349 & 350: (S)-3-(2-((1-(imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H , 5uM, 20x250 mm columna, 80 ml/min, 99 bar, eluyendo con 10% MeOH/CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona. 1er pico 349: HRMS(B) m/z 374.1384 (M + H)+. RT=2.01 min. 2o pico 350: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.43 (s, 1 H), 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.60 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.60 (dt, J = 8.3, 3.3 Hz, 1H), 4.33 - 4.07 (m, 2H), 2.25 (b, 1 H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.84 - 0.52 (b, 6H). HRMS(B) m/z 373.1321 (M +), RT=1.88 min.
351 & 352: (S)-3-(2-((1-(1-etil-1 H-1,2,4-triazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H , 5uM, 20x250 mm columna, 80 ml/min, 99 bar, eluyendo con 10% MeOH/CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(1-etil-1H-1,2,4-triazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(1-etil-1 H-1,2,4-triazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 351: HRMS(B) m/z 346.1985 (M + H)+. RT=1.89 min. 2o pico 352: HRMS(B) m/z 346.1983 (M + H)+, RT=1.75 min.
353 & 354: (S)-3-(2-((1-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H, 5uM, 20x250 mm columna, 80 ml/min, 99 bar, eluyendo con 10% MeOH/CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(4-etil-4H-1,2,4-triazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 353: HRMS(B) m/z 346.1984 (M + H)+. RT=1.80 min. 2o pico 354:HRMS(B) m/z 346.1982 (M + H)+, RT=1.77 min.
355 & 356: (S)-3-(2-((1-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H, 5uM, 20x250 mm columna, 75 ml/min, 120 bar, eluyendo con 20-30% MeOH/CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 355: HRMS(B) m/z 373.1436 (M + H)+. RT=1.92 min. 2o pico 356: HRMS(B) m/z 373.1439 (M +H)+, RT=1.84 min.
357 & 358: N-(4-(1-((4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)fenil)metanosulfonamida	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H, 5uM, 20x250 mm columna, 80 ml/min, 96 bar, eluyendo con 25% MeOH/CO2) para dar N-(4-((R)-1-((4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)fenil)metanosulfonamida y N-(4-((S)-1-((4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)fenil)metanosulfonamida 1er pico 357: HRMS(B) m/z 420.1689 (M + H)+. RT=2.08 min. 2o pico 358: HRMS(B) m/z 420.1687 (M +H)+, RT=1.98 min.
359 & 360: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación fue lograda por cromatografía en gel de sílice (10 a 40% EtOAc/heptano) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 359: HRMS(B) m/z 396.1784 (M + H)+. RT=2.26 min. 2o pico 360: HRMS(B) m/z 396.1784 (M +H)+, RT=2.20 min.

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
361 & 362: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación fue lograda por cromatografía en gel de sílice (10 a 40% EtOAc/heptano) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona. 1er pico 361: HRMS(B) m/z 409.1985 (M + H)+. RT=2.88 min. 2o pico 362: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.24 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.03 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.41 (b, 1H), 4.67 (dt, J = 8.2, 3.3 Hz, 1 H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.29 - 2.13 (m, 1H), 1.78 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS(B) m/z 409.1985 (M + H)+, RT=2.85 min.
363 & 364: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(4-(metilsulfonyl)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H, 5uM, 20x250 mm columna, 74 ml/min, 100 bar, eluyendo con 25% MeOH/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-(metilsulfonyl)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 363: HRMS(B) m/z 405.1594 (M + H)+. RT=2.26 min. 2o pico 364: HRMS(B) m/z 405.1595 (M +H)+, RT=2.14 min.
365 & 366: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H, 5uM, 20x250 mm columna, 80 ml/min, 100 bar, eluyendo con 20% IPA/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 365: HRMS(B) m/z 333.1679 (M + H)+. RT=2.19 min. 2o pico 366: HRMS(B) m/z 333.1680 (M +H)+, RT=2.12 min.
367 & 368: (S)-3-(2-((1-(3-etilisoxazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H, 5uM, 20x250 mm columna, 79 ml/min, 100 bar, eluyendo con 20% IPA/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3-etilisoxazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3-etilisoxazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 367: HRMS(B) m/z 346.1886 (M + H)+. RT=2.51 min. 2o pico 368: HRMS(B) m/z 346.1882 (M +H)+, RT=2.45 min.
369 & 370: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(3-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H, 5uM, 20x250 mm columna, 75 ml/min, 100 bar, eluyendo con 20% IPA/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(3-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 369: HRMS(B) m/z 361.1989 (M + H)+. RT=2.52 min. 2o pico 370: HRMS(B) m/z 361.1985 (M +H)+, RT=2.49 min.
371 & 372: (S)-3-(2-((1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H, 5uM, 20x250 mm columna, 80 ml/min, 100 bar, eluyendo con 15% IPA/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 371: HRMS(B) m/z 359.1830 (M + H)+. RT=2.42 min. 2o pico 372: HRMS(B) m/z 359.1833 (M +H)+, RT=2.37 min.

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
373 & 374: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H, 5uM, 20x250 mm columna, 80 ml/min, 100 bar, eluyendo con 20% IPA/CO2) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 373: HRMS(B) m/z 361.1990 (M + H)+. RT=2.58 min. 2o pico 374: HRMS(B) m/z 361.1987 (M +H)+, RT=2.54 min.
375 & 376: (S)-3-(2-((1-(1-etil-1H-pirazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H, 5uM, 20x250 mm columna, 78 ml/min, 100 bar, eluyendo con 20% IPA/CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(1-etil-1 H-pirazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(1-etil-1 H-pirazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 375: HRMS(B) m/z 345.2046 (M + H)+. RT=2.31 min. 2o pico 376: HRMS(B) m/z 345.2050 (M +H)+, RT=2.26 min.
377 & 378: (S)-3-(2-((1-(2-hidroxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía en columna quiral (OJ-H , 4.6x250 mm columna, 1 ml/min, eluyendo con 25% etanol/Heptano) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(2-hidroxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(2-hidroxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 377: HRMS(B) m/z 343.1767 (M + H)+. RT=2.41 min. 2o pico 378: HRMS(B) m/z 343.1767 (M +H)+, RT=2.36 min.
379 & 380: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(5-metil-1-fenil-1 H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H , 5uM, 20x250 mm columna, 874ml/min, 100 bar, eluyendo con 30% IPA/CO2) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(5-metil-1-fenil-1 H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(5-metil-1-fenil-1 H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 379: HRMS(B) m/z 408.2135 (M + H)+. RT=2.37 min. 2o pico 380: HRMS(B) m/z 408.2140 (M +H)+, RT=2.31 min.
381 & 382: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H , 5uM, 20x250 mm columna, 74 ml/min, 100 bar, eluyendo con 20% -35% IPA/CO2) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 381: HRMS(B) m/z 395.1792 (M + H)+. RT=2.63 min. 2o pico 382: HRMS(B) m/z 395.1818(M +H)+, RT=2.58min.

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
383 & 384: (S)-3-(2-(((R)-1-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (IA, 20x250 mm columna, 74 ml/min, 99 bar, eluyendo con 45% MeOH con 5mM NH4OH /CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(1 H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 383: HRMS(B) m/z 367.1862 (M + H)+. RT=2.10 min. 2o pico 384: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.38 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 6.46 (d, J = 3.5 Hz, 1 H), 5.30 - 5.08 (m, 1 H), 4.73 - 4.51 (m, 1H), 4.28(t, J=8.8Hz, 1H), 4.19(dd, J= 9.0, 3.1 Hz, 1H), 1.78 (dd, J = 31.8, 17.0 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.56 (s, 6H). HRMS(B) m/z 367.1870(M +H)+, RT=2.00min.
385 & 386: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(1-metil-1 H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H , 5uM, 20x250 mm columna, 80 ml/min, 99 bar, eluyendo con 20% IPA/CO2) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(1-metil-1 H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(1-metil-1 H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 385: HRMS(B) m/z 381.2026 (M + H)+. RT=2.05 min. 2o pico 386: HRMS(B) m/z 381.2022(M +H)+, RT=1.96min.
387 & 388: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H , 5uM, 20x250 mm columna, 80 ml/min, 100 bar, eluyendo con 25% IPA/CO2) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(2-oxo-2,3-dihidro-1 H-benzo[d]imidazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 387: HRMS(B) m/z 383.1811 (M + H)+. RT=1.90 min. 2o pico 388: HRMS(B) m/z 383.1815(M +H)+, RT=1.85min.
389 & 390: (S)-3-(2-((1-(benzo[d]thiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (ID, 5uM, 20x250 mm columna, 74 ml/min, 100 bar, eluyendo con 35%MeOH/CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(benzo[d]thiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(benzo[d]thiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 389: HRMS(B) m/z 384.1488 (M + H)+. RT=2.44 min. 2o pico 390: HRMS(B) m/z 384.1473(M +H)+, RT=2.36min.
391 & 392: (S)-3-(2-((1-(indolizin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (OJ , 5uM, 20x250 mm columna, 75 ml/min, 120 bar, eluyendo con 15-55% MeOH/CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(indolizin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(indolizin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 391: HRMS(B) m/z 366.1926 (M + H)+. RT=2.66 min. 2o pico 392: HRMS(B) m/z 366.1918(M +H)+, RT=2.63min.

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
393 & 394: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H , 5uM, 20x250 mm columna, 80 ml/min, 100 bar, eluyendo con 5-55% MeOH/CO2) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-(2-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 393: HRMS(B) m/z 425.1925 (M + H)+. RT=2.57 min. 2o pico 394: HRMS(B) m/z 425.1916(M +H)+, RT=2.52min.
395 & 396: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(3-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (IA, 5uM, 20x250 mm columna, 74 ml/min, 100 bar, eluyendo con m25% MeOH/CO2) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(3-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-(3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 395: HRMS(B) m/z 425.1924 (M + H)+. RT=2.60 min. 2o pico 396: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.56 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1 H), 7.49 (dt, J = 3.7, 1.8 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96 (ddd, J = 8.3, 2.7, 0.9 Hz, 1 H), 5.34 (b, 1 H), 4.58 (dt, J = 8.2, 3.3 Hz, 1 H), 4.37 - 4.03 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.12 (b, 1H), 1.68 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS(B) m/z 425.1924(M +H)+, RT=2.54min.
397 & 398: (S)-3-(2-((1-(3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H , 5uM, 20x250 mm columna, 75 ml/min, 100 bar, eluyendo con 20% MeOH/CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 397: HRMS(B) m/z 413.1729 (M + H)+. RT=2.66 min. 2o pico 398: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.86 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1 H), 7.77 (ddd, J = 9.4, 2.7, 1.5 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.46 (td, J = 8.0, 5.7 Hz, 1 H), 7.22 (tdd, J = 8.4, 2.6, 1.0 Hz, 1 H), 5.44 (b, 1 H), 4.68 (dt, J = 8.3, 3.3 Hz, 1 H), 4.44 - 4.11 (m, 2H), 2.18 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS(B) m/z 413.1732(M +H)+, RT=2.61min.
399 & 400: (S)-3-(2-((1-(3-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (IA, 5uM, 20x250 mm columna, 74 ml/min, 99 bar, eluyendo con 15% MeOH/CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3-ciclopentil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 399: HRMS(B) m/z 387.2133 (M + H)+. RT=2.54 min. 2o pico 400: HRMS(B) m/z 387.2117(M +H)+, RT=2.50min.
401 & 402: (S)-3-(2-((1-(3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (IA, 5uM, 20x250 mm columna, 74 ml/min, 99 bar, eluyendo con 30% MeOH/CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3-ciclohexil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 401: HRMS(B) m/z 401.2277 (M + H)+. RT=2.71 min. 2o pico 402: HRMS(B) m/z 401.2288(M +H)+, RT=2.68min.



Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
403 & 404: (S)-3-(2-((1-(3-(tert-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (IA, 5uM, 20x250 mm columna, 74 ml/min, 100 bar, eluyendo con 15% MeOH/CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3-(tert-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(tert-butil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 403: HRMS(B) m/z 375.2131 (M + H)+. RT=2.47 min. 2o pico 404: HRMS(B) m/z 375.2130 (M + H)+, RT=2.44min.
405 & 406: (S)-3-(2-((1-(3-isobutil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (IA, 5uM, 20x250 mm columna, 74 ml/min, 100 bar, eluyendo con 15% MeOH/CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3-isobutil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3-isobutil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 405: HRMS(B) m/z 375.2120 (M + H)+. RT=2.45 min. 2o pico 406: HRMS(B) m/z 375.2135 (M + H)+, RT=2.44min.
407 & 408: (S)-3-(2-((1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (IA, 5uM, 20x250 mm columna, 74 ml/min, 99 bar, eluyendo con 30% IPA/CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 407: HRMS(B) m/z 413.1713 (M + H)+. RT=2.31 min. 2o pico 408: HRMS(B) m/z 413.1721 (M + H)+, RT=2.25min.
409 & 410: (S)-3-(2-((1-(benzo[d]oxazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (IA, 5uM, 20x250 mm columna, 74 ml/min, 99 bar, eluyendo con 25% MeOH/CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(benzo[d]oxazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(benzo[d]oxazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 409: HRMS(B) m/z 368.1729 (M + H)+. RT=2.66 min. 2o pico 410: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.80 - 7.61 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.21 (m, 2H), 6.40 (b, 1 H), 5.39 (s, 1 H), 4.64 (dt, J = 8.1, 3.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.17 (m, 2H), 2.11 (b, 1H), 1.77 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.64 (b, 6H). HRMS(B) m/z 368.1727 (M + H)+, RT=2.60min.
411 & 412: (S)-3-(2-((1-(4-(4-clorofenil)-5-metilthiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación fue lograda por cromatografía en gel de sílice (10 a 50% EtOAc/heptano) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(4-(4-clorofenil)-5-metilthiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(4-clorofenil)-5-metilthiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 411: HRMS(B) m/z 458.1401 (M + H)+. RT=3.02 min. 2o pico 412: HRMS(B) m/z 458.1401 (M + H)+, RT=2.92min.
413 & 414: (S)-3-(2-((1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H columna (80 g/min, 80 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 15% MeOH/CO2) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 413: HRMS(B) m/z 346.1753 RT=2.13 min. 2o pico 414: HRMS(B) m/z 346.1753 RT=2.05 min.

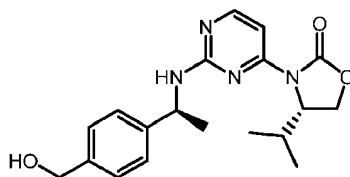
Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
415 & 416: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(4-metilthiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H columna (75 ml/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 10-25% MeOH/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(4-metilthiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-metilthiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 415: HRMS(B) m/z 347.1416 RT=2.25 min. 2o pico 416: HRMS(B) m/z 347.1416 RT=2.17 min.
417 & 418: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(tiofen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H columna (75 ml/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 10-25% MeOH/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(tiofen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(tiofen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 417: HRMS(B) m/z 332.1307 RT=2.54 min. 2o pico 418: HRMS(B) m/z 332.1307 RT=2.53 min.
419 & 420: (S)-3-(2-((1-(furan-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD-H columna (75 ml/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 10-25% MeOH/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-3-(2-(((S)-1-(furan-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((R)-1-(furan-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 419: HRMS(B) m/z 316.1535 RT=2.37 min. 2o pico 420: HRMS(B) m/z 316.1535 RT=2.39 min.
421 & 422: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (IA columna (75 ml/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 15-25% MeOH/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-(piridin-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 421: HRMS(B) m/z 395.1706 RT=1.75 min. 2o pico 422: HRMS(B) m/z 395.1706 RT=2.25 min.
423 & 424: (S)-3-(2-((1-(3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (IA columna (75 ml/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 15-25% MeOH/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(2-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 423: HRMS(B) m/z 428.1364 RT=3.01 min. 2o pico 424: HRMS(B) m/z 428.1364 RT=2.79 min.
425 & 426: (S)-3-(2-((1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (IA columna (75 ml/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 15-25% MeOH/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 425: HRMS(B) m/z 428.1364 RT=2.65 min. 2o pico 426: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.22 (d, J = 5.8 Hz, 1.OH), 8.08 - 7.97 (m, 2.07 H), 7.63 - 7.40 (m, 3.09 H), 5.41 (q, J = 7.2 Hz, 1.04 H), 4.75 - 4.63 (m, 0.97 H), 4.33 (d, J = 6.3 Hz, 2.18 H), 1.76 (d, J = 7.2 Hz, 3.31 H), 1.07 - 0.85 (m, 0.95 H), 0.70 (d, J = 38.0 Hz, 5.81 H). HRMS(B) m/z 428.1364

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
427: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (IA columna (75 ml/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 15-25% MeOH/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 2o pico 427: HRMS(B) m/z 395.1706 RT=2.24 min.
428 & 429: (S)-3-(2-((1-(1-etil-1 H-pirazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD columna (75 g/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 25% IPA/0.2% DEA/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(1-etil-1 H-pirazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(1-etil-1 H-pirazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 428: HRMS(B) m/z 345.2005 (M+H) RT=2.28 min. 2o pico 429: HRMS(B) m/z 345.2044 (M+H) RT=2.21 min.
430: (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD columna (75 g/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 25-35% IPA/0.2% DEA/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 2o pico 430: HRMS(B) m/z 345.2044 (M+H) RT=2.82 min.
431 & 432: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(2-fenilthiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD columna (75 g/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 40% IPA/0.2% DEA/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(2-fenilthiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(2-fenilthiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 431: HRMS(B) m/z 409.1573 RT=2.33 min. 2o pico 432: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.19 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.92 - 7.78 (m, 2H), 7.65 (d, J = 1.1 Hz, 1 H), 7.53 - 7.27 (m, 4H), 5.43 (q, J = 6.9 Hz, 1 H), 4.74 (dt, J = 7.8, 3.7 Hz, 1 H), 4.41 - 4.20 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 0.88 - 0.49 (m, 6H). HRMS(B) m/z 409.1573
433 & 434: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(3-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AD columna (75 g/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 25-40% IPA/0.2% DEA/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(3-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-(o-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 433: HRMS(B) m/z 409.1 (M+H) RT=2.25 min. 2o pico 434: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.20 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 3H), 5.40 (q, J = 7.2 Hz, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 4.44 - 4.22 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.75 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 0.69 (d, J = 35.0 Hz, 6H). HRMS(B) m/z 409.1 (M+H)

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
435 & 436: 4-(1-((4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AS-H columna (80 g/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 15% IPA/0.2% DEA/CO <sub>2</sub> ) para dar 4-((R)-1-((4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)-N, N-dimetilbencenosulfonamida y 4-((S)-1-((4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida 1er pico 435: HRMS(B) m/z 433.1784 RT=2.45 min. 2o pico 436: HRMS(B) m/z 433.1784 RT=2.32 min.
437 & 438: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(thiazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (IC columna (75 g/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 25% IPA/0.2% DEA/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(thiazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(thiazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 437: HRMS(B) m/z 333.1259 RT=1.88min. 2o pico 438: HRMS(B) m/z 333.1259 RT=1.98 min.
439 & 440: (S)-4-isopropil-3-(2-((1-(3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AI columna (70 g/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 20% IPA/0.2% DEA/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((R)-1-(3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-(4-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona 1er pico 438: HRMS(B) m/z 425.1921 (M+H) RT=2.49 min. 2o pico 439: HRMS(B) m/z 425.1923 (M+H) RT=2.42 min.
441 & 442: (S)-3-(2-((1-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (AI columna (70 g/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 25% IPA/0.2% DEA/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 441: HRMS(B) m/z 413.1719 (M+H) RT=2.58 min. 2o pico 442: HRMS(B) m/z 413.1719 (M+H) RT=2.52 min.
443: (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (ID-H columna (80 g/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo con 30% MeOH/CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 2o pico 443: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.25 - 8.03 (m, 6H), 7.71 - 7.55 (m, 4H), 7.44 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.26 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.46 - 4.26 (m, 4H), 3.37 (s, 1 H), 2.66 (heptd, J = 7.0, 3.3 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.04 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 6H). HRMS(B) m/z 428.1364 RT=2.77 min.

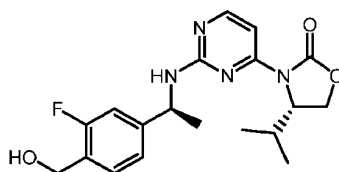
Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
444 & 445: (S)-3-(2-(1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación fue lograda por cromatografía en gel de sílice (10 a 100% EtOAc/heptano) para dar (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 444: HRMS(B) m/z 436.2126 (M + H) <sup>+</sup> , RT=2.78min 2o pico 445: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.75 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1 H), 8.23 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.41 -7.27 (m, 3H), 7.12 (dd, J = 9.4, 8.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.16 (br s, 1H), 4.66 (br s, 1 H), 4.34 - 4.19 (m, 2H), 2.37 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.93 (br s, 1 H), 1.65 - 1.61 (m, 3H), 0.71 (br s, 6H). HRMS(B) m/z 436.2131 (M + H) <sup>+</sup> .
446 & 447: (S)-3-(2-(1-(5-(4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda por cromatografía de columna SFC quiral (columna IA 20x250mm columna 30% IPA, 70% CO <sub>2</sub> ) para dar (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 446: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.42 (s, 2H), 8.21 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.18 - 6.99 (m, 4H), 6.18 (br s 1H), 5.28 (br s, 1 H), 4.75 (dt, J = 8.2, 3.4 Hz, 1 H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 2.34 (br s, 1 H), 1.65 - 1.59 (m, 3H), 0.95 - 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS(B) m/z 439.1876 (M + H) <sup>+</sup> . 2o pico 447: HRMS(B) m/z 439.1883 (M + H) <sup>+</sup> , RT = 3.37min
448 & 449: (S)-3-(2-(1-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación fue lograda por cromatografía en gel de sílice (20 a 100% EtOAc/heptano) para dar (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 448: HRMS(B) m/z 438.1922 (M + H) <sup>+</sup> . RT = 2.62min 2o pico 449: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.34 (dd, J = 2.7, 0.8 Hz, 1 H), 8.21 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 - 7.18 (m, 3H), 7.14 - 6.95 (m, 3H), 5.95 (d, J = 7.1 Hz, 1 H), 5.14 (br s, 1 H), 4.68 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 4.36 - 4.22 (m, 2H), 1.75 (br s, 1 H), 1.61 - 1.57 (m, 3H), 0.95 - 0.75 (m, 6H). HRMS(B) m/z 438.1950 (M + H) <sup>+</sup> .
450 & 451: (R)-3-(5-fluoro-2-(1-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona	La separación fue lograda por cromatografía en gel de sílice (10 a 100% EtOAc/heptano) para dar (R)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona y (R)-3-(5-fluoro-2-((R)-1-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-5,5-dimetil-4-feniloxazolidin-2-ona 1er pico 450: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.27 - 8.17 (m, 1 H), 8.08 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.31 - 6.86 (m, 11 H), 5.83 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 5.28 (s, 1 H), 4.69 (br s, 1 H), 1.58 (s, 3H), 1.29 - 1.11 (m, 3H), 0.98 (s, 3H). HRMS(B) m/z 518.2005 (M + H) <sup>+</sup> . 2o pico 451: HRMS(B) m/z 518.2003 (M + H) <sup>+</sup> , RT = 3.08min

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
452 & 453: (S)-3-(2-(1-(5-(4-fluorofenoxi)pirazin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.	La separación fue lograda por cromatografía en gel de sílice (25 a 100% EtOAc/heptano) para dar (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-fluorofenoxi)pirazin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluorofenoxi)pirazin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona. 1er pico 452: HRMS(B) m/z 439.1877 (M + H) <sup>+</sup> , RT = 2.66min 2o pico 453: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDC1 <sub>3</sub> ) δ 8.38 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 5.71 (s, 1 H), 5.20 (br s, 1 H), 4.66 (dt, J = 7.7, 2.9 Hz, 1 H), 4.36 - 4.22 (m, 2H), 2.10 (br s, 1 H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.94 - 0.78 (m, 6H). HRMS(B) m/z 439.1882 (M + H) <sup>+</sup> .
454 & 455: (S)-3-(2-(1-(2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-5-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.	La separación fue lograda por cromatografía en gel de sílice (25 a 100% EtOAc/heptano) para dar (S)-3-(2-((R)-1-(2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-5-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((S)-1-(2-(4-fluorofenoxi)pirimidin-5-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona. 1er pico 454: HRMS(B) m/z 439.1904 (M + H) <sup>+</sup> , RT = 3.09 min 2o pico 455: HRMS(B) m/z 439.1897 (M + H) <sup>+</sup> , RT = 3.17 min
456: (S)-3-(2-(1-(5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.	La separación fue lograda con una columna de gel de sílice en fase normal con 20 a 100% acetato de etilo/heptano para dar (S)-3-(2-((R)-1-(5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((S)-1-(5-(2,4-difluorofenoxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona. 2o pico 456: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDC1 <sub>3</sub> ) δ 8.30 (s, 2H), 8.09 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.08 (td, J = 8.9, 5.4 Hz, 1 H), 6.98 - 6.81 (m, 2H), 5.18 (br s, 1 H), 4.64 (dt, J = 7.9, 3.1 Hz, 1 H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 2.11 (br s, 1 H), 1.53-1.49 (m, 3H), 0.85 - 0.77 (m, 3H), 0.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H). HRMS(B) m/z 457.1797 (M + H) <sup>+</sup> .
457: (S)-4-isopropil-3-(2-(1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona.	La separación fue lograda con una columna de gel de sílice en fase normal con 25 a 100% gradiente de (25% metanol en acetato de etilo) y heptano para dar (S)-4-isopropil-3-(2-((R)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona. pico 2 457: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDC1 <sub>3</sub> ) δ 8.85 (s, 2H), 8.14 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.77 - 7.54 (m, 4H), 7.40 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 6.11 (br s, 1 H), 5.25 (br s, 1 H), 4.67 (dt, J = 7.8, 3.2 Hz, 1 H), 4.33 - 4.15 (m, 2H), 2.92 2.15 (br s, 1 H), 1.55 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 0.85 - 0.76 (m, 3H), 0.70 (br s, 3H). HRMS(B) m/z 473.1897 (M + H) <sup>+</sup> .
458: (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	La separación quiral fue llevada a cabo con SFC (IA, 5µm, 20 x 250 mm) usando 35% MeOH en CO <sub>2</sub> para dar (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona 1er pico 458: <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDC1 <sub>3</sub> ) δ 8.68 (s, 2H), 8.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 1 H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 6.28 (br s, 1 H), 5.34 (br s, 1 H), 4.78 (dt, J = 8.2, 3.3 Hz, 1 H), 4.40 - 4.25 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.79 (br s, 1 H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 - 0.75 (m, 6H). HRMS(B) m/z 437.2086 (M + H) <sup>+</sup> .

**Ejemplo 459**

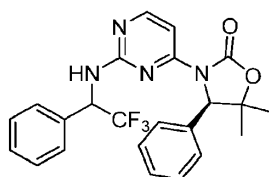
- 5 Una solución de clorhidrato de (S)-4-(1-aminoetil)fenil)metanol (4.0301 g, 21.47 mmol, adquirido de NetChem), (S)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidina-2-ona (5.3648 g, 23.82 mmol, 1.11 equivalentes) y DIPEA (38.0 mL, 218 mmol, 10.1 equivalentes) en DMSO (40 mL) se calentó a 110°C durante 135 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 mL) y se lavó con agua (200 mL). Después de la separación, la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 150 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano 30 a 100%) proporcionó (S)-3-(2-((S)-1-(4-(hidroximetil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidina-2-ona (6.42 g) con un rendimiento del 84%.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.13 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.28 (m, 5 H), 5.06 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.68 (br s, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 4.37 - 4.29 (m, 2 H), 1.80 (br s, 1 H), 1.52 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.74 (br s, 3 H), 0.61 (br s, 3 H); MS m/z 355.1 (M - H)

**15 Ejemplo 460**

(S)-3-(2-((S)-1-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona se preparó usando un método similar a que se describe para la preparación del ejemplo 459.

- 20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.51 - 7.49 (m, 1 H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 11, Hz, 1 H), 6.09 (br s, 1 H), 5.00 (br s, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 4.61 - 4.55 (m, 1 H), 4.30 (t, J = 8.7 Hz, 1 H), 4.25 - 4.21 (m, 1 H), 3.00 (s, 1 H), 1.89 (br s, 1 H), 1.54 (d, J = 7.1 Hz, 3 H), 0.67 (br s, 6 H); MS m/z 375.0 (M + H)

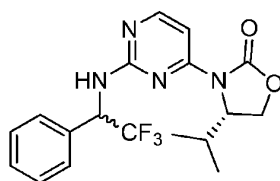
**Ejemplo 461**

- 25 Una solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (50 mg, 0.165 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina (160 mg, 0.913 mmol) y pTsOH (78 mg, 0.412 mmol) en 2-BuOH se calentó a 110°C durante 2.5 h. La LCMS muestra el material inicial y el producto. Se añadieron otros 78 mg de pTsOH seguido de 98 mg de 2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina y se calentó a 110°C durante 1.5 h. Sobre todo produjo algo de SM.

- 30 Después de enfriar, la mezcla se solidificó. Se agregó acetonitril y se sometió a sonicación. Se filtraron los sólidos (sal pTsOH de 2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina). Las aguas madres se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (0-40% de EtOAc/Hept seguido de HPLC inversa (XBridge C18 5uM 10-85% de ACN/agua durante 12 minutos con un 0.01% de modificador de NH<sub>4</sub>OH) para dar (4R)-5,5-dimetil-4-fenil-3-(2-(2,2,2 trifluoro-1-feniletanilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (28 mg, 0.063 mmol).

- 35 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.20 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 11.4, 5.8 Hz, 1 H), 7.51 (br d, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.40 (dtd, J = 15.9, 9.2, 4.5 Hz, 5H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.10 (br s, 1 H), 5.50 (s, 0.5H), 5.38 (s, 0.5H), 5.29 (br s, 1 H), 1.70 (s, 1.5H), 1.64 (s, 1.5H), 1.04 (s, 1.5H), 1.03 (s, 1.5H). HRMS(B) (M+H) 443.1682 Calculado (M+H) 443.1695

**Ejemplo 462 y 463**

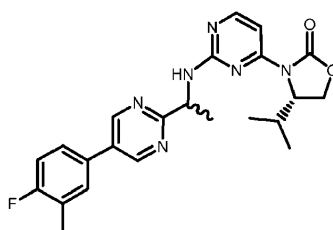


Una solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (163 mg, 0.674 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-feniletanamina (624 mg, 3.56 mmol, 5.3 equivalentes) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (321 mg, 1.69 mmol, 2.5 equivalentes) en n-BuOH (3 mL) se calentó a 110°C durante 2 h y se trató con ácido p-toluenosulfónico monohidrato adicional (321 mg, 1.69 mmol, 2.5 equiv.). Luego se calentó a 110°C durante 1½ h. Después de enfriar, la mezcla de reacción sólida se trató con MeCN, se sometió a sonicación y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 30%) para dar (4S)-4-isopropil-3-(2-(2,2,2-trifluoro-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (65 mg) con un 25% de rendimiento. HRMS(B) m/z 381.1545 (M + H)<sup>+</sup>. RP-HPLC analítica tR = 4.31/4.46 min (tasa de flujo de 1.0 mL/min con gradiente del 5% al 15% de acetonitrilo con 0.05% de ácido fórmico en 5.00 min y luego 15% a 95% de acetonitrilo con 0.05% de ácido fórmico a partir de 5.00 min a 9.50 min, fase acuosa modificada con 0.1% de ácido fórmico. La cromatografía en columna de gel de sílice separó los dos diastereómeros (S)-4-isopropil-3-(2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona.

1<sup>er</sup> pico: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.23 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.50 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.42 (qt, J = 5.0, 2.2 Hz, 3H), 5.93 - 5.86 (m, 1 H), 4.80 (dt, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.33 (m, 2H), 2.65 (ddp, J = 10.4, 7.0, 3.4 Hz, 1H), 1.05 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

2<sup>o</sup> pico: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.23 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 7.3, 2.1 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.45 - 7.32 (m, 3H), 5.92 - 5.86 (m, 1 H), 4.86 - 4.82 (m, 1 H), 4.44 - 4.38 (m, 2H), 2.26 (br s, 1 H), 0.94 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.74 (br s, 3H).

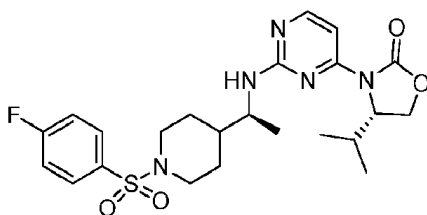
#### Ejemplo 464



Una solución de (S)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (1055 mg, 4.68 mmol), 1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etanamina (1300 mg, 5.62 mmol, 1.2 equiv.) y diisopropiletanamina (908 mg, 7.03 mmol, 1.5 equivalentes) en DMSO (20 mL) se calentó a 110°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 mL), salmuera (40 mL), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron directamente en gel de sílice. La cromatografía en gel de sílice proporcionó los diastereómeros mixtos de (S)-3-(2-(1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (560 mg). La separación quiral se llevó a cabo con SFC (ID, 5 µm, 20 x 250 mm) utilizando MeOH al 35% en CO<sub>2</sub> para dar (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.

Ejemplo 464 primer producto eluido (302 mg) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (s, 2H), 8.23 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.49 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 1 H), 6.26 (br s, 1 H), 5.31 (br s, 1 H), 4.75 (dt, J = 7.9, 3.3 Hz, 1 H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.09 (br s, 1 H), 1.66-1.62 (m, 3H), 0.90 (dd, J = 9.8, 6.0 Hz, 3H), 0.78 (br s, 3H). HRMS(B) m/z 437.2093 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 465



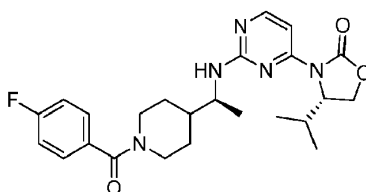


Una solución de (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(piperidin-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (225 mg, 0.675 mmol), se agitó cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (146 mg, 0.750 mmol) y DIPEA (1 mL) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar (S)-3-(2-((S)-1-(1-(4-fluorofenilsulfonil)piperidin-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (4.5 mg, 0.009 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.45 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 8.23 - 8.15 (m, 2H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 5.13 (dt, J = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 4.78 - 4.69 (m, 2H), 4.26 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.17 (dddd, J = 11.8, 6.4, 4.7, 2.3 Hz, 2H), 2.89 (ddq, J = 10.7, 7.1, 3.5 Hz, 1H), 2.69 (tdd, J = 11.6, 8.9, 2.6 Hz, 2H), 2.27 - 2.11 (m, 2H), 1.82 (dddt, J = 11.9, 9.0, 5.8, 2.9 Hz, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 2H), 1.52 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 492.2069 Calculado (M+H) 492.2081

Los siguientes ejemplos se prepararon usando métodos sustancialmente similares a los descritos para el Ejemplo 465:

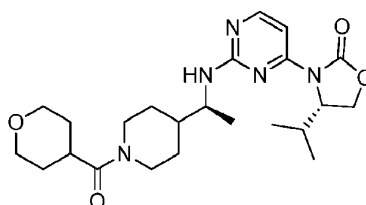
#### Ejemplo 466



Se purificó por cromatografía en columna (20% a 100% EtOAc/Hept), seguido de cromatografía preparativa en fase inversa (columna C18, modificador de ACN al 10-85% de agua/NH<sub>4</sub>OH al 0.1% durante 12 minutos) para dar (S)-3-(2-((S)-1-(1-(4-fluorobenzoyl)piperidin-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (12 mg, 0.026 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.36 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.25 - 7.15 (m, 2H), 4.82 (td, J = 5.9, 3.6 Hz, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.98 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.12 (br s, 1H), 2.82 (br s, 1H), 2.60 (pd, J = 7.1, 6.5, 3.7 Hz, 1H), 1.92 (br s, 1H), 1.80 (dtd, J = 15.3, 9.4, 7.0, 3.6 Hz, 2H), 1.31 (br s, 2H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 456.2384 Calculado (M+H) 456.2411

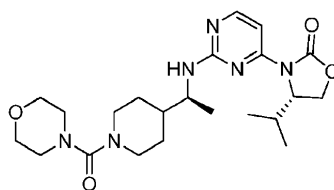
#### Ejemplo 467



Se purificó por cromatografía en columna (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0 a 20%) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonyl)piperidin-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (15 mg, 0.034 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.81 (td, J = 5.6, 3.3 Hz, 1 H), 4.59 (br s, 1 H), 4.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.13 (br s, 1 H), 3.96 (ddd, J = 11.6, 4.3, 2.2 Hz, 3H), 3.51 (tq, J = 11.8, 2.8 Hz, 2H), 3.15 - 2.89 (m, 2H), 2.69 - 2.48 (m, 2H), 1.99 - 1.68 (m, 5H), 1.61 (ddt, J = 10.7, 4.0, 2.3 Hz, 2H), 1.35 - 1.23 (m, 1 H), 1.21 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.19 - 1.09 (m, 1H), 0.98 (dd, J = 7.0, 1.5 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 446.2748 Calculado (M+H) 446.2767

#### Ejemplo 468

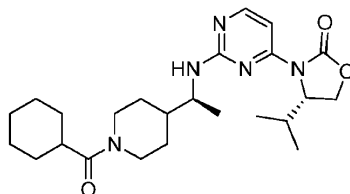


Se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/Heptano al 50% a 100% seguido de MeOH al 0% a

20%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(1-(morfolina-4-carbonil)piperidin-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (21 mg, 0.047 mmol).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 4.81 (td, J = 5.8, 3.4 Hz, 1 H), 4.41 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.95 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 2H), 3.68 - 3.65 (m, 4H), 3.26 - 3.23 (m, 4H), 2.80 (tt, J = 12.9, 3.1 Hz, 2H), 2.60 (ddq, J = 10.4, 7.0, 3.5 Hz, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.67 (ddt, J = 18.5, 10.4, 3.5 Hz, 1H), 1.37 - 1.23 (m, 2H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 447.2690 Calculado (M+H) 447.2720

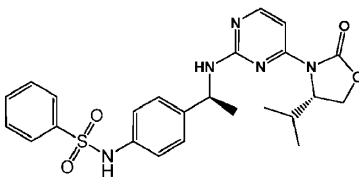
#### Ejemplo 469



10 Se purificó mediante cromatografía en columna para dar (S)-3-(2-(((S)-1-(1-(ciclohexanocarbonil)piperidin-4-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona

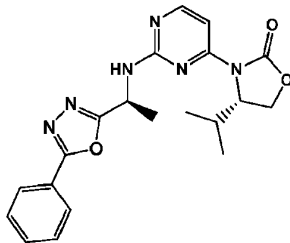
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.80 (dt, J = 5.8, 2.9 Hz, 1 H), 4.59 (br s, 1H), 4.40 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 1 H), 3.95 (p, J = 6.8 Hz, 1 H), 3.05 (ddd, J = 14.1, 10.1, 6.6 Hz, 1 H), 2.58 (td, J = 25.1, 23.5, 13.0 Hz, 3H), 1.97 - 1.63 (m, 8H), 1.54 - 1.08 (m, 7H), 1.21 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.9 Hz, 3H). HRMS(B) (M+H) 444.2953 Calculado (M+H) 444.2975

#### Ejemplos 470



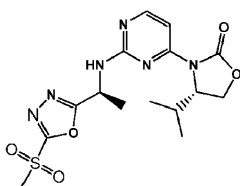
Una solución de (S)-3-(2-(((S)-1-(4-aminofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (100 mg, 0.30 mmol), cloruro de bencenosulfonilo (65 mg, 0.36 mmol, 1.2 equiv.) y piridina (35 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv.) en DCM (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH, se eliminó el disolvente para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EA:MeOH=1:0 a 9:1), se eliminó el disolvente para proporcionar el producto puro (46.8 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 31.5%. N-(4-(((S)-1-((4-(((S)-4-isopropil-2-oxoxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)fenil)bencenosulfonamida. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.18 - 7.90 (m, 2H), 7.74 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 4.99 - 4.79 (m, 1 H), 4.62 - 4.39 (m, 1 H), 4.28 - 3.99 (m, 2H), 1.91 - 1.65 (b, 1 H), 1.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.53 (b, J = 21.1 Hz, 6H). HRMS(B) m/z 482.1847 (M + H)<sup>+</sup>. RT=2.60 min.

#### Ejemplos 471



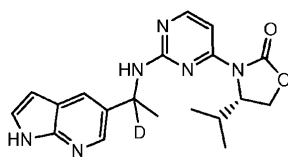
30 Se añadió una solución de (trietoximetil)benceno (360 mg, 1.6 mmol, 5.0 equiv. en 5 mL de benceno y 0.5 mL de AcOH glacial) a (S)-2-(((S)-1-(4-isopropil-2-oxoxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)propanohidrazida (99 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.), la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1.5 horas, se eliminó el disolvente para dar el producto crudo. La cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano 10 a 90%) para producir (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (21.2 mg, sólido blanco) con 15.9% de rendimiento. HRMS(B) m/z 395.1820, (M + H)<sup>+</sup>, RT = 2.42 min.

#### Ejemplo 472



A una solución de (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(5-(metilsulfonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (102 mg, 0.28 mmol en 1.5 mL de CH<sub>3</sub>COOH), se añadió gota a gota una solución de KMnO<sub>4</sub> (66.4 mg, 0.42 mmol, 1.5 eq en 2.5 mL de agua). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, la mezcla se decoloró con bisulfito sódico, la solución resultante se extrajo con DCM, se lavó con solución saturada. Se secó NaHCO<sub>3</sub> sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se eliminó el disolvente para producir el producto deseado puro en forma de un sólido blanco. (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(5-(metilsulfonil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (83 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 71%. HRMS(B) m/z 397.1281 (M + H)<sup>+</sup>. RT = 1.80 min.

#### Ejemplo 473 y 474



Se combinaron 1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etanona (75 mg, 0.468 mmol), acetato de amonio (722 mg, 9.36 mmol, 20.0 eq) y cianoborodeuteruro de sodio (131 mg, 1.999 mmol, 4.25 eq) en propan-2-ol (5 mL) y se calentaron bajo irradiación infrarroja a 130°C durante 4 min. La reacción se diluyó con EtOAc (15 mL) y agua (15 mL) y se trató con solución de NaOH 6M (1 mL) a -10 pH. El producto, 1-deutero-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etanamina, se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Una solución de 3-(2-fluoropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (99 mg, 0.441 mmol), 1-deutero-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etanamina (72 mg, 0.441 mmol, 1.0 equiv.), y DIEA (0.154 mL, 0.882 mmol, 2.0 equivalentes) en DMSO (1 mL) se calentó a 130°C durante 120 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (10 mL) y se concentró al vacío. Resolución de (4S)-3-(2-((1-deutero-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona mediante cromatografía SFC quiral en una columna de AI (75 g/min, 120 bar, 20 x 250 mm) eluyendo 40-50% de MeOH/DEA al 0.2%/CO<sub>2</sub> (v/v) para dar (4S)-3-(2-(((R)-1-deutero-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona y (4S)-3-(2-(((S)-1-deutero-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona

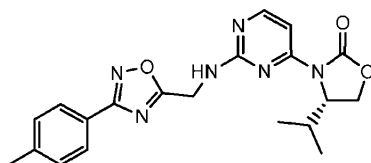
1<sup>er</sup> pico 473

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.10 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 7.46 (d, J = 5.7 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 3.5, 2.0 Hz, 1 H), 6.47 (dd, J = 3.4, 1.7 Hz, 1 H), 5.82 (s, 1 H), 1.66 - 1.58 (m, 3H), 4.59 (dt, J = 7.7, 3.2 Hz, 1 H), 4.28 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 1.78 (d, J = 28.5 Hz, 2H), 1.30 - 1.15 (m, 1 H), 0.57 (s, 6H). LCMS m/z 368.1 (M+H) RT=2.36 min.

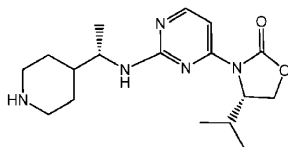
2<sup>o</sup> pico 474

LCMS m/z 368.1 (M+H) RT=2.66 min.

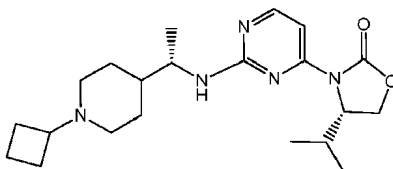
#### Ejemplo 475



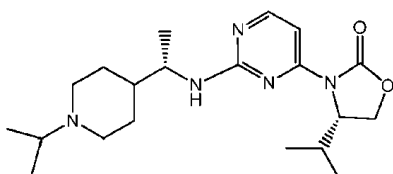
Una solución de 3-(2-fluoropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (100 mg, 0.444 mmol), (3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metanamina (84 mg, 0.444 mmol, 1.0 equiv.) y TEA (0.186 mL, 1.332 mmol, 3.0 equiv.) en butan-1-ol (2 mL) se calentó a 100°C durante 90 min. Se añadió propan-1-ol (1 mL) y se calentó a 150°C durante 60 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La columna de destello (sílice, 24 g) eluyendo con 0-30% de EtOAc/DCM proporcionó (S)-4-isopropil-3-(2-((3-(p-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (95 mg, espuma blanca) con un rendimiento del 54.2%. HRMS (B) m/z 394.1753 2.38 Min.

**Ejemplo 476**

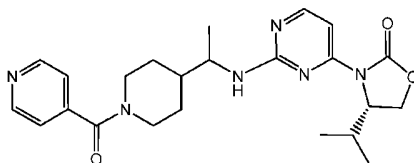
- 5 A una solución de éster bencílico del ácido 4-((S)-1-[4-((S)-4-isopropil-2-oxo-oxazolidin-3-il)-pirimidin-2-ilamino]-etil)-piperidina-1-carboxílico (22 mg) en metanol (5 mL) se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (7 mg, 0.05 mmol). La reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se filtra y luego se concentra al vacío. El material en crudo se purificó luego usando un modificador de TFA al 0.1% de agua-acetonitrilo en columna de C18 en fase inversa ODB para dar (S)-4-isopropil-3-[2-((S)-1-piperidin-4-il-etilamino)pirimidin-4-il]-oxazolidin-2-ona (11 mg) con un rendimiento del 70%.
- 10 HRMS(B) m/z 333.2165 (M + H)<sup>+</sup>; RT.: 1.09 min.

**Ejemplo 477**

- 15 Una solución de (S)-4-isopropil-3-[2-((S)-1-piperidin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-oxazolidin-2-ona (28 mg, 0.084 mmol) en THF (2 mL) se añadió ciclobutanona (14 mg, 0.20 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (28 mg, 0.13 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se elimina a continuación al vacío. El material en crudo se purificó a continuación utilizando un modificador de TFA al 0.1% de agua-acetonitrilo en columna de la fase inversa C18 ODB para dar (S)-3-{2-[(S)-1-(1-ciclobutil-piperidin-4-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-4-isopropil-oxazolidin-2-ona (20 mg) con 62% de rendimiento.
- 20 HRMS(B) m/z 388.2717 (M + H)<sup>+</sup>; RT.: 2.32 min.

**Ejemplo 478**

- 25 Una solución de (S)-4-isopropil-3-[2-((S)-1-piperidin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-oxazolidin-2-ona (20 mg, 0.060 mmol) en THF (2 mL) se le añadió ciclobutanona (10 mg, 0.17 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (20 mg, 0.09 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se elimina a continuación al vacío. El material en crudo se purificó a continuación utilizando un modificador de TFA al 0.1% de agua-acetonitrilo al 0.1% en columna inversa de fase C18 para dar (S)-4-isopropil-3-[2-((S)-1-(1-isopropil-piperidin-4-il)-etilamino)-pirimidin-4-il]-oxazolidin-2-ona (20 mg) con 62% de rendimiento.
- 30 HRMS(B) m/z 376.2705 (M + H)<sup>+</sup>; RT.: 1.24 min.

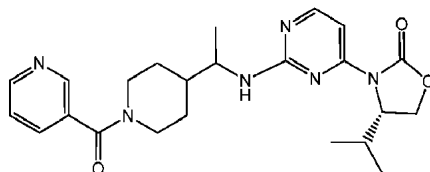
**Ejemplo 479**

- 35 A una solución de (S)-4-isopropil-3-[2-((S)-1-piperidin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-oxazolidin-2-ona (20 mg, 0.48 mmol) en diclorometano (1 mL) y DMF (1 mL) se añadió HATU (23 mg, 0.06 mmol) y DIPEA (0.03 mL, 0.18 mmol). La reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se elimina a continuación al vacío. El material crudo se purificó a continuación usando el modificador de TFA al 0,1% en agua de la columna C18 ODB de fase inversa para dar (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-[1-(piridina-4-carbonilo)-piperidin-4-il]-etilamino)-pirimidin-4-il)-oxazolidin-2-ona (2 mg) con un rendimiento del 8%.

5 HRMS(B) m/z 438.2379 (M + H)<sup>+</sup>; RT.: 1.82 min.

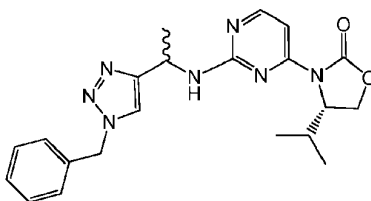
#### Ejemplo 480



10 A una solución de (S)-4-isopropil-3-[2-((S)-1-piperidin-4-il-etilamino)-pirimidin-4-il]-oxazolidin-2-ona (16 mg, 0.48 mmol) en diclorometano (1 mL) y DMF (1 mL) se añadió HATU (20 mg, 0.05 mmol) y DIPEA (0.03 mL, 0.15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se elimina a continuación al vacío. El material crudo se purificó a continuación usando el modificador de TFA al 0.1% en agua de la columna C18 ODB de fase inversa para dar (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-[1-(piridina-4-carbonilo)-piperidin-4-il]-etilamino)-pirimidin-3-il)-oxazolidin-2-ona (2 mg) con un rendimiento del 8%.

15 HRMS(B) m/z 438.2379 (M + H)<sup>+</sup>; RT.: 1.83 min.

#### Ejemplo 481 y 482

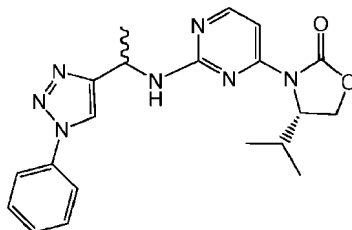


20 A una solución de (S)-4-isopropil-3-[2-((S)-1-metil-prop-2-inilamino)-pirimidin-4-il]-oxazolidin-2-ona (60 mg, 0.22 mmol) y bencil azida (30 mg, 0.23 mmol) en agua (0.5 mL) y DMSO (3 mL) se añadió sulfato de cobre pentahidrato (56 mg, 0.23 mmol) y sal sódica del ácido L-ascórbico (45 mg, 0.23 mmol). La reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 mL) y se lavó con agua (15 mL) y solución 1N de bicarbonato de sodio (15 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en crudo se purificó a continuación en fase inversa usando una columna C18 en agua-acetonitrilo TFA como modificador, que también efectuó la separación de los dos productos diastereómeros (S)-3-[2-((S)-1-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etilamino)-pirimidin-4-il]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona y (S)-3-[2-((R)-1-(1-bencil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etilamino)-pirimidin-4-il]-4-isopropil-oxazolidin-2-ona.

Primer pico 481: HRMS(B) m/z 407.2070 (M + H)<sup>+</sup>; RT.: 2.26 min.

30 Segundo pico 482: HRMS(B) m/z 407.2070 (M + H)<sup>+</sup>; RT.: 2.32 min.

#### Ejemplo 483 y 484



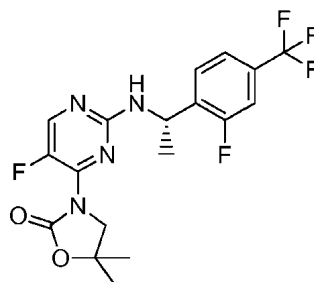
35 A una solución de (S)-4-isopropil-3-[2-((S)-1-metil-prop-2-inilamino)-pirimidin-4-il]-oxazolidin-2-ona (82 mg, 0.30 mmol) y azidobenceno (36 mg, 0.30 mmol) en agua (0.5 mL) y DMSO (3 mL) se añadió sulfato de cobre pentahidrato (75 mg, 0.23 mmol) y sal sódica del ácido L-ascórbico (60 mg, 0.23 mmol). La reacción se agitó durante 48 horas a temperatura

ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (75 mL) y se lavó con agua (15 mL) y solución 1N de bicarbonato de sodio (15 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material en crudo se purificó a continuación en fase inversa usando una columna C18 en agua-acetonitrilo TFA como modificador, que también efectuó la separación de los dos productos diastereómeros (S)-4-isopropil-3-{2-[(S)-1-(1-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-oxazolidin-2-ona y (S)-4-isopropil-3-{2-[(R)-1-(1-fenil-1H-[1,2,3] triazol-4-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-oxazolidin-2-ona.

Primer pico 483: HRMS(B) m/z 393.1913 (M + H)<sup>+</sup>; RT.: 2.31 min.

Segundo pico 484: HRMS(B) m/z 393.1913 (M + H)<sup>+</sup>; RT.: 2.40 min.

#### Ejemplo 485



10

A una solución a temperatura ambiente de 3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona (30 mg, 0.122 mmol) en DMSO (300 µl) se trató con DIPEA (68 µL, 0.366 mmol) seguido de la adición de (S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina (41.4 mg, 0.2 mmol). La reacción se selló, se calentó a 95°C durante -18 h. La purificación por HPLC en fase reversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (S)-3-(5-fluoro-2-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-5,5-dimetiloxazolidin-2-ona. (6.0 mg, sólido blanco). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, METHANOL-d<sub>4</sub>) δ ppm 1.44 - 1.58 (m, 12 H) 3.50 - 3.74 (m, 1 H) 3.88 (d, J=9.8 Hz 1 H) 5.29 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 7.38 - 7.45 (m, 2 H) 7.6 (t, J=8.22 Hz 1 H) 8.16 (d, J=3.13 Hz, 1 H); HRMS(A) m/z 417.1360 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 2.29 min.

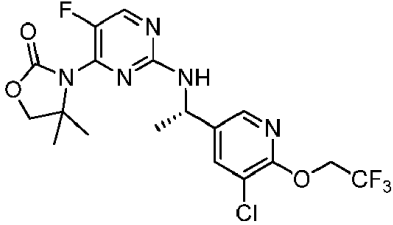
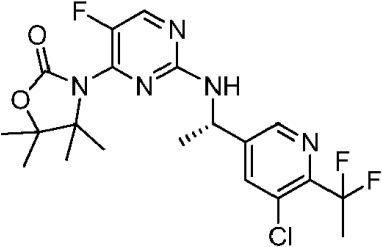
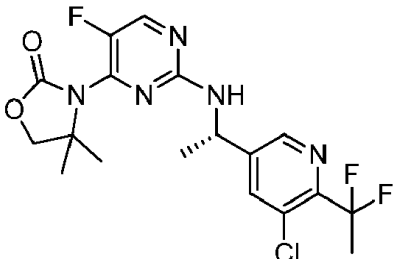
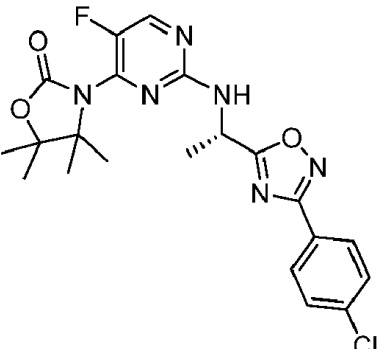
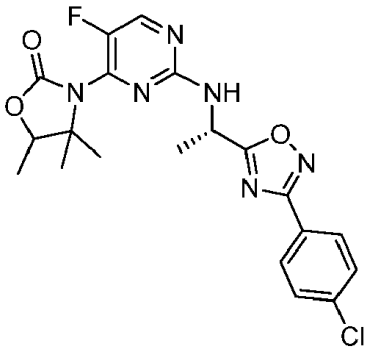
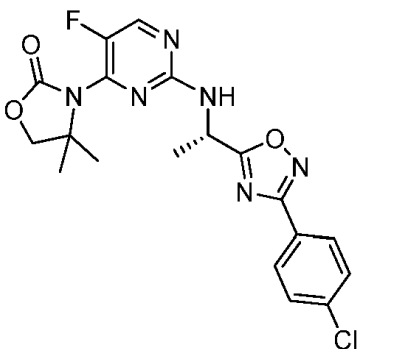
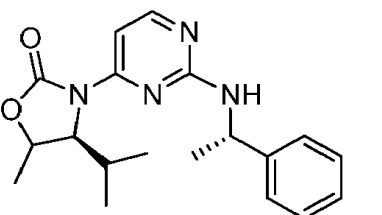
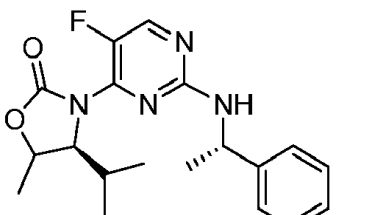
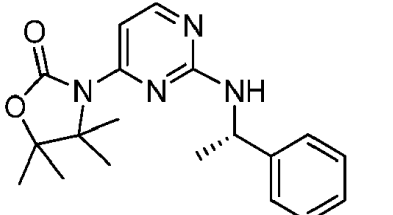
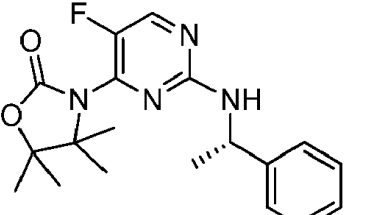
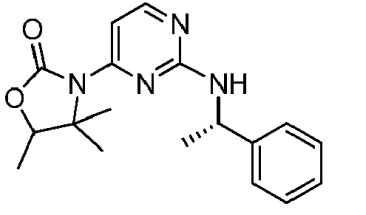
15

Los compuestos en la Tabla 11 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 485.

20

Tabla 11.

486	487	

488	489	
		
490	491	492
		
493	494	495
		
496	497	498
		

499	500	501
502	503	504
505	506	507

Tabla 12. Nombre químico, desplazamiento químico en RMN y señal LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 11.

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) ppm	LCMS
486: 3-(5-fluoro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-5-metiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 1.41 - 1.58 (m, 8 H) 3.55 (br. s., 1 H) 3.74 - 3.80 (m, 1 H) 4.17 (dd, J=9.59, 7.63 Hz, 1 H) 5.26 - 5.33 (m, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 2 H) 7.60 (t, J=7.83 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=3.52 Hz, 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 403.1198 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.20 min
487: (S)-6-(5-fluoro-2-(1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-oxa-6-azaspiro[2.4]heptan-5-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 0.90 (m, 2 H) 1.18 - 1.27 (m, 2 H) 1.53 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 4.21 (d, J=9.39 Hz, 1 H) 5.30 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 7.38 - 7.45 (m, 2 H) 7.60 (t, J=7.83 Hz 1 H) 8.17 (d, J=3.52 Hz, 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 415.1204 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.31 min



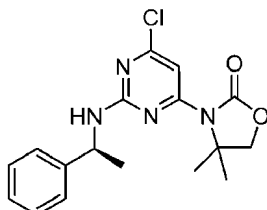
ES 2 645 968 T3

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) ppm	LCMS
488: (S)-3-(2-(1-(5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.22 (d, <i>J</i> =3.13 Hz, 1 H) 8.08 (d, <i>J</i> =1.96 Hz, 1 H) 7.84 (d, <i>J</i> =1.96 Hz, 1 H) 5.26 - 5.27 (m, 1 H) 4.90 (q, <i>J</i> =8.61 Hz, 3 H) 4.13 - 4.22 (m, 2 H) 1.47 - 1.59 (m, 9 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 464.1125 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.28 min
489: (S)-3-(2-(1-(5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4,4,5,5-tetrametiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.51 (d, <i>J</i> =1.57 Hz, 1 H) 8.23 (d, <i>J</i> =2.35 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> =1.56 Hz, 1 H) 4.99 (q, <i>J</i> =6.52 Hz, 1 H) 2.02 (t, <i>J</i> =18.78 Hz, 3 H) 1.57 (d, <i>J</i> =7.43 Hz, 3 H) 1.34 - 1.42 (m, 12 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 458.1573 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.02 min
490: (S)-3-(2-(1-(5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.50 (d, <i>J</i> =1.17 Hz, 1 H) 8.24 (d, <i>J</i> =2.35 Hz, 1 H) 7.93 (d, <i>J</i> =1.57 Hz, 1 H) 4.99 (q, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 4.12 - 4.21 (m, 2 H) 2.01 (t, <i>J</i> =18.78 Hz, 3 H) 1.57 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 1.47 (s, 6 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 430.1265 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.05 min
491: (S)-3-(2-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4,4,5,5-tetrametiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.27 (br. s., 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 3 H) 7.52 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 4 H) 5.29 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 1.73 (s, 3 H) 1.44 (s, 3 H) 1.38 (s, 3 H) 1.28 (s, 3 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 461.1512 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.37 min
492: 3-(2-((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4,4,5-trimetiloxazolidin-2-ona (1:1 mezcla de diastereómeros)	(CD <sub>3</sub> OD) 8.27 (d, <i>J</i> =1.57 Hz, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.52 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 5.29 (m, 1 H) 4.44 (m, 1 H) 1.73 (d, <i>J</i> =7.43 Hz, 3 H) 1.44 (br. s., 3 H) 1.26 - 1.35 (m, 6 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 477.1349 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.3 min
493: (S)-3-(2-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.28 (d, <i>J</i> =2.35 Hz, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.51 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 5.29 (m, 1 H) 4.11 - 4.24 (m, 2 H) 1.73 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 1.53 (s, 3 H) 1.30 (br.s., 3 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 433.1201 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.21 min
494: (4S)-4-isopropil-5-metil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (1:1 mezcla de diastereómeros)	(CD <sub>3</sub> OD) 8.11 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 1 H) 7.71 (d, <i>J</i> =7.43 Hz, 1 H) 7.29 - 7.40 (m, 4 H) 7.22 - 7.28 (m, 1 H) 5.23 (br. s., 1 H) 4.82 - 4.91 (m, 1 H) 4.78 (br. s., 1 H) 2.01 (br. s., 1 H) 1.59 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 1.54 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 3 H) 0.76 (br. s., 6 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 341.1985 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.78 min
495: (4S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropil-5-metiloxazolidin-2-ona (1:1 mezcla de diastereómeros)	(CD <sub>3</sub> OD) 7.87 (d, <i>J</i> =3.13 Hz, 1 H) 6.95 - 7.02 (m, 2 H) 6.91 (t, <i>J</i> =7.63 Hz, 2 H) 6.75 - 6.85 (m, 1 H) 4.52 - 4.61 (m, 2H) 4.00 (br. s., 1 H) 1.49 (br. s., 1 H) 1.11 (dd, <i>J</i> =9.59, 6.85 Hz, 6 H) 0.38 (d, <i>J</i> =4.30 Hz, 6 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 359.1891 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.19 min
496: (S)-4,4,5,5-tetrametil-3-(2-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.08 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 1 H) 7.28 - 7.40 (m, 5 H) 7.18 - 7.25 (m, 1 H) 5.05 (q, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 1.55 - 1.62 (m, 6H) 1.37 (s, 3 H) 1.32 (s, 3 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 341.1984 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.73 min
497: (S)-3-(5-fluoro-2-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4,4,5,5-tetrametiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.18 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H) 7.30 - 7.39 (m, 2 H) 7.23 - 7.30 (m, 2 H) 7.12 - 7.21 (m, 1 H) 4.90 (q, <i>J</i> =6.91 Hz, 1 H) 1.50 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 1.42 (s, 3 H) 1.36 (s, 3 H) 1.33 (s, 3 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 359.1891 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.16 min

## ES 2 645 968 T3

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) ppm	LCMS
498: 4,4,5-trimetil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (1:1 mezcla de diastereómeros)	(CD <sub>3</sub> OD) 8.09 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 7.53 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 7.30 - 7.40 (m, 8 H) 7.20 - 7.28 (m, 2 H) 5.09 (t, <i>J</i> =7.04 Hz, 2 H) 4.27 - 4.42 (m, 2 H) 1.52 - 1.69 (m, 12 H) 1.32 (dd, <i>J</i> =11.15, 6.46 Hz, 6 H) 0.82-1.20 (m, 6 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 327.1826 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.66 min
499: 3-(5-fluoro-2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4,4,5-trimetiloxazolidin-2-ona (1:1 mezcla de diastereómeros)	(CD <sub>3</sub> OD) 8.18 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 2 H) 7.24 - 7.30 (m, 2 H) 7.11 - 7.21 (m, 1 H) 4.87 - 4.97 (m, 1 H) 4.31 - 4.46 (m, 1 H) 1.50 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 1.41 (d, <i>J</i> =10.96 Hz, 3 H) 1.29 (dd, <i>J</i> =6.46, 3.33 Hz, 3 H) 0.84 - 1.16 (br. s., 3 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 345.1735 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.09 min
500: (S)-3-(5-fluoro-2-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.19 (d, <i>J</i> =2.35 Hz, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 2 H) 7.24 - 7.30 (m, 2 H) 7.13 - 7.21 (m, 1 H) 4.91 (q, <i>J</i> =7.30 Hz, 1H) 4.12 (q, <i>J</i> =8.22 Hz, 2 H) 1.45 - 1.55 (m, 6 H) 1.08 (br. s., 3 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 331.1573 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.98 min
501: (4S)-3-(2-((S)-1-(5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropil-5-metiloxazolidin-2-ona (1:1 mezcla de diastereómeros)	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) δ ppm 8.14 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 8.10 (d, <i>J</i> =1.96 Hz, 1 H) 7.86 (d, <i>J</i> =2.35 Hz, 1 H) 7.57 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 1 H) 5.17 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 4.92 (q, <i>J</i> =8.87 Hz, 1 H) 4.80 - 4.84 (m, 1H) 2.04 (br. s., 2 H) 1.55 (dd, <i>J</i> =15.85, 6.85 Hz, 6 H) 0.79 (br.s., 6 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 474.1523 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.18 min
502: (S)-3-(2-(1-(5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4,4,5,5-tetrametiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.07 - 8.16 (m, 1 H) 7.89 (d, <i>J</i> =1.96 Hz, 1 H) 7.32 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 1 H) 5.08 (q, <i>J</i> =6.78 Hz, 1 H) 1.55 - 1.65 (m, 8 H) 1.37 (d, <i>J</i> =11.35 Hz, 6 H) 1.20 (d, <i>J</i> =11.35 Hz, 3 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 474.1534 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.16 min
503: 3-(2-((S)-1-(5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4,4,5-trimetiloxazolidin-2-ona (1:2 mezcla de diastereómeros)	(CD <sub>3</sub> OD) 8.47 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1 H) 8.11 (d, <i>J</i> =2.35 Hz, 3H) 7.99 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 1 H) 7.88 (d, <i>J</i> =1.96 Hz, 3 H) 7.39 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 2 H) 7.32 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 2 H) 5.04 - 5.13 (m, 1 H) 4.87 - 4.98 (m, 2 H) 4.45 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 4.35 (dd, <i>J</i> =13.69, 6.65 Hz, 2 H) 1.67 (d, <i>J</i> =4.70 Hz, 9 H) 1.59 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 12 H) 1.39 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 3 H) 1.33 (t, <i>J</i> =6.06 Hz, 6 H) 0.99-1.27 (m, 9 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 460.1375 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.08, 2.11 min
504: (S)-3-(2-(1-(5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.09 - 8.17 (m, 1 H) 7.88 (d, <i>J</i> =2.35 Hz, 1 H) 7.38 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 1 H) 4.91 (q, <i>J</i> =8.61 Hz, 1 H) 4.06 - 4.16 (m, 2 H) 1.71 (m, 5 H) 1.58 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 1.28 (br. s., 3 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 446.1219 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.01 min
505: (S)-3-(2-(1-(2,5-difluoro-4-isopropilfenil)etilamin o)-5-fluoropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.15 (d, <i>J</i> =3.13 Hz, 1 H) 6.92 - 7.08 (m, 2 H) 5.21 (q, <i>J</i> =6.78 Hz, 1 H) 4.44 4.58 (m, 2 H) 4.10-4.22 (m, 1H) 3.96 (m, 1 H) 3.07 - 3.23 (m, 1 H) 1.48 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 5 H) 1.21 (m, 6 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 381.1544 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.26 min
506: (S)-3-(2-(1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)etilamino) -5-fluoropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.15 (d, <i>J</i> =3.52 Hz, 1 H) 7.39 (dd, <i>J</i> =9.00, 5.48 Hz, 1 H) 7.24 (dd, <i>J</i> =9.19, 6.46 Hz, 1 H) 5.19 (q, <i>J</i> =7.04 Hz, 1H) 4.44 - 4.58 (m, 2 H) 4.09 - 4.23 (m, 1 H) 3.94 (br. s., 1 H) 1.48 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 417.018 (M + H) <sup>+</sup> , t 2.07 min

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) ppm	LCMS
507: (S)-3-(2-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.09 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 1 H) 7.91 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2H) 7.43 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 3 H) 5.35 (q, <i>J</i> =7.30 Hz, 1 H) 3.97 -4.09 (m, 2 H) 1.69 (d, <i>J</i> =7.43 Hz, 3 H) 1.62 (s, 3 H) 1.14-1.45 (m, 3 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 415.1287 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.14 min

**Ejemplo 508**

- 5 Una solución de 3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (70.0 mg, 0.267 mmol), (S)-(-)-1-feniletanamina (0.034 mL, 0.267 mmol, 1.0 equiv.), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.070 mL, 0.401 mmol, 1.5 equiv.) en DMSO (1.5 mL) se calentó a 85°C durante 2-4 h. La purificación mediante HPLC en fase reversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (S)-3-(6-cloro-2-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (20.0 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 16%. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (s, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 4H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 5.48 (br m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H); HRMS(A) *m/z* 347.1274 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 2.32 min.

Los compuestos en la Tabla 13 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 508.

Tabla 13.

509	510	511

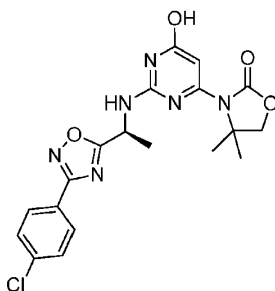
15

512	513

Tabla 14. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 13.

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
509: (S)-3-(6-cloro-2-(1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.36 (s, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 4H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 5.48 (br m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.26 (s, 3H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 347.1274 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.32 min
510: (S)-3-(6-cloro-2-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.44 - 5.29 (br m, 1 H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.40 (br s, 3H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 449.0905 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.51 min
511: (S)-3-(6-cloro-2-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (s, 1 H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.32 (br m, 1 H), 4.49 - 4.43 (m, 2H), 4.17 - 4.14 (m, 1 H), 3.95 - 3.60 (br m, 1 H), 1.77 (d, J = 7.1 Hz, 3H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 421.0585 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.32 min
512: (S)-3-(6-cloro-2-(1-(2-fluoro-4-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.76 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.50 (s, 1 H), 7.34 - 7.28 (m, 1 H), 7.20 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.15 - 7.09 (m, 1 H), 5.30 (br m, 1 H), 4.49 - 4.42 (m, 2H), 4.28 - 4.23 (m, 1 H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (br m, 1 H), 1.56 (d, J = 6.7 Hz, 3H)	LCMS <i>m/z</i> 417.2 (M+H) <sup>+</sup>
513: (S)-3-(2-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)-6-fluoropirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona	(CDCl <sub>3</sub> ) 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (s, 1 H), 5.38 (br m, 1 H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 1.78 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.38 (br s, 3H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 433.1201 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.42 min

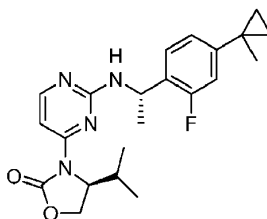
## 5 Ejemplo 514:



5 Una solución de (S)-3-(2-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)-6-fluoropirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (29.0 mg, 0.053 mmol) y ácido clorhídrico acuoso 1N (0.70 mL) en 1,4-dioxano (0.7 mL) se calentó a 100°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 mL), se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación mediante HPLC en fase reversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (S)-3-(2-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)-6-hidroxipirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona (16 mg, sólido blanco) con 55% de rendimiento.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.71 (br s, 1 H), 5.33 (br m, 1 H), 4.02 - 3.99 (m, 2H), 1.83 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.31 (s, 3H); HRMS(A) m/z 431.1245 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.80 min.

#### Ejemplo 515



#### Etapa 1

15 A matraz de fondo redondo que contenía (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfina (87 mg, 0.29 mmol) fue agregó dioxano (2 mL). A esta solución se añadió ácido clorhídrico en dioxano (4.0 M, 0.15 mL, 0.59 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron. Se añadió Et<sub>2</sub>O (10 mL) y la mezcla de reacción se sometió a sonicación. Los volátiles se eliminaron de nuevo. Se añadió nuevamente Et<sub>2</sub>O (10 mL) y se sometió a sonicación la suspensión. Se recogió el material sólido y se lavó con Et<sub>2</sub>O para proporcionar una sal de HCl de (S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)etanamina (42 mg, 0.18 mmol, rendimiento del 63%) en forma de un sólido blanco. LCMS m/z 194.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.60 min.

#### Etapa 2

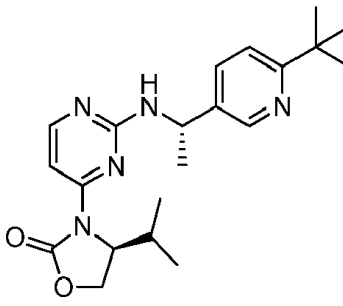
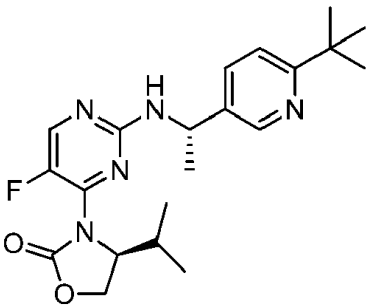
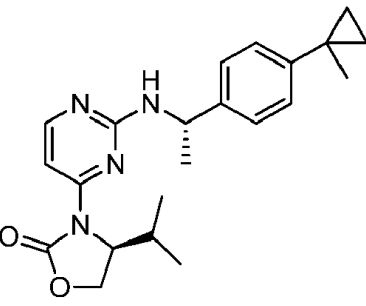
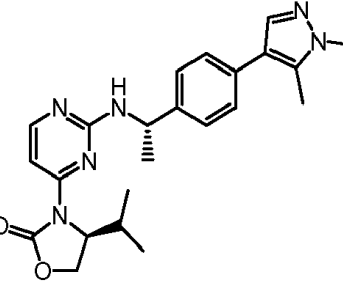
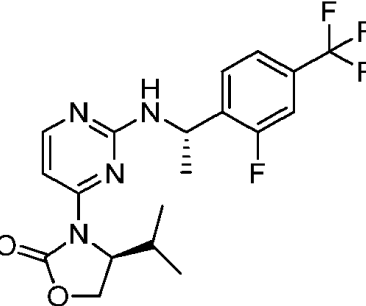
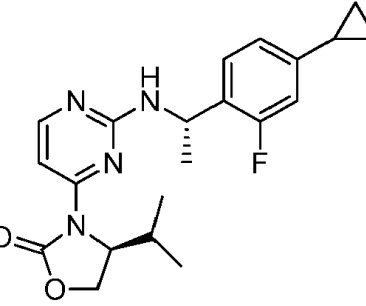
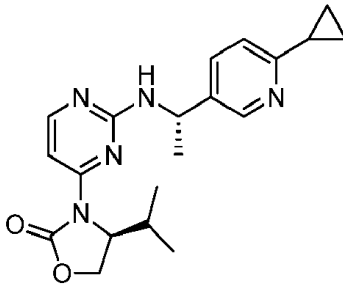
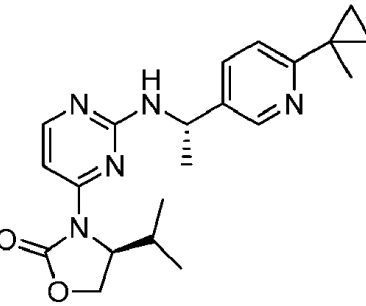
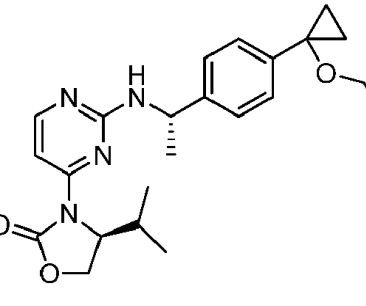
25 A un vial de microondas con barra de agitación se le añadió (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (30 mg, 0.12 mmol) y DMSO (1 mL). A esta mezcla de reacción se añadió (S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)etanamina (51 mg, 0.22 mmol) y DIEA (0.09 mL, 0.50 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 110°C durante 18 horas. La solución se purificó mediante HPLC en fase reversa. Fracciones de producto combinadas, congeladas y liofilizadas para proporcionar (S)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (3.3 mg, 6.3 μmol, 5% de rendimiento) como una sal de TFA.

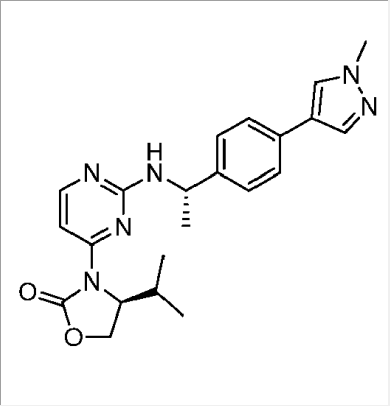
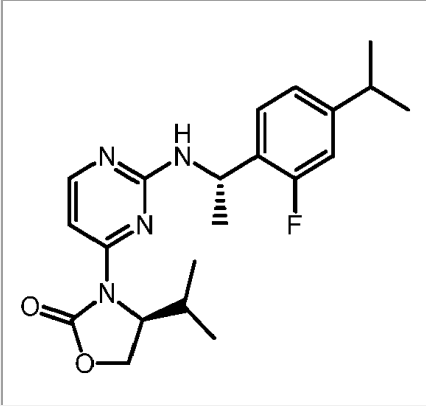
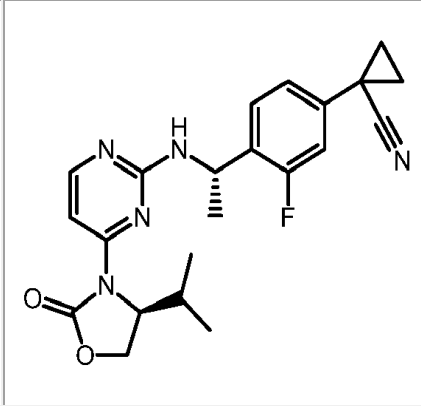
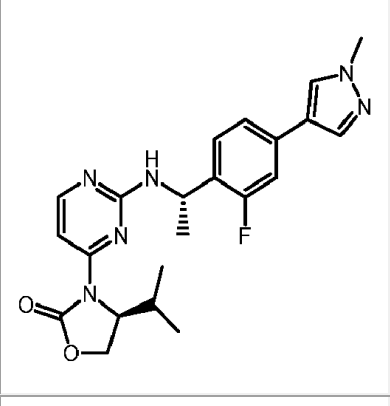
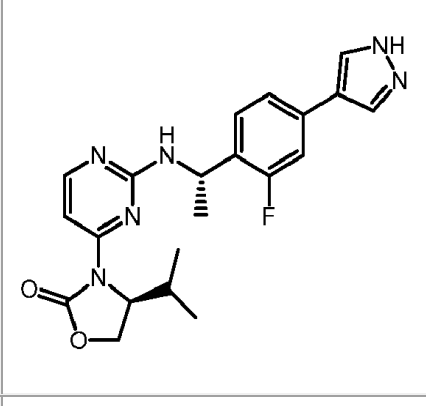
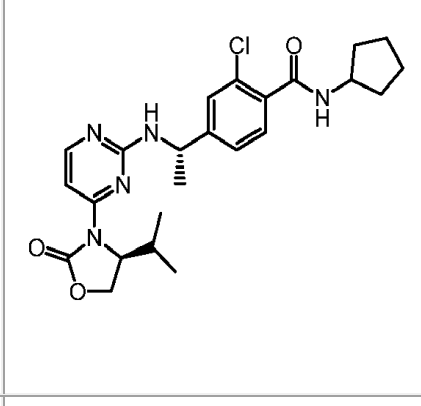
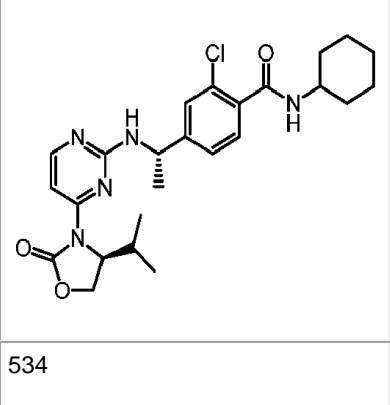
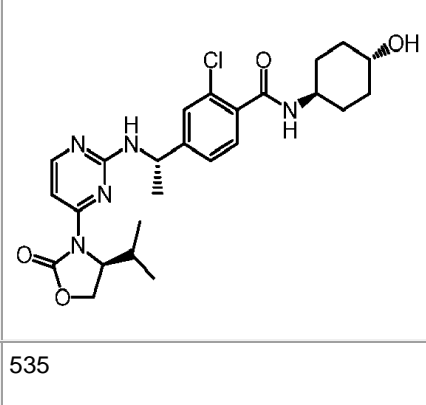
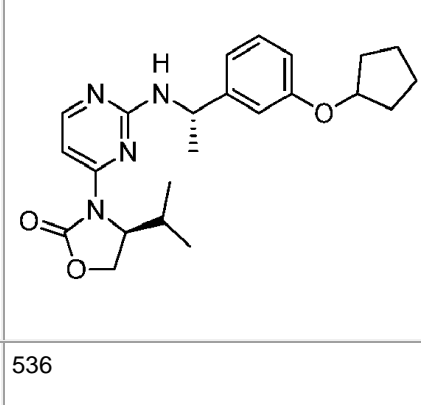
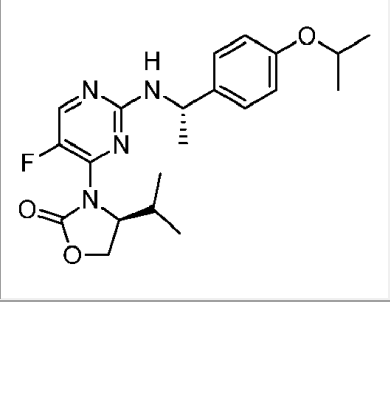
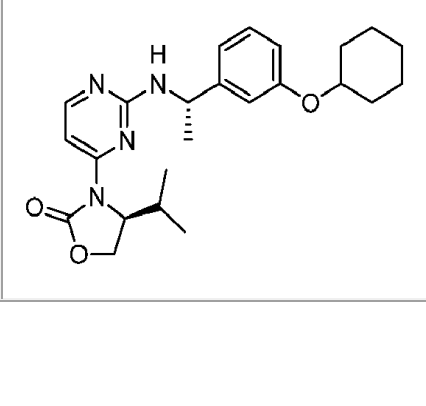
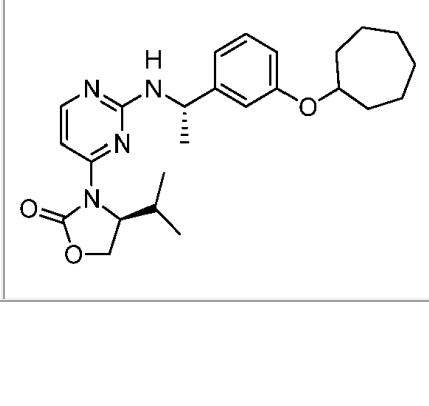
30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0.58 (br. s., 3 H) 0.77 (td, J=5.23, 1.76 Hz, 5 H) 0.80 - 0.86 (m, 2 H) 1.38 (s, 3 H) 1.57 (d, J=6.94 Hz, 3 H) 4.34 - 4.41 (m, 2 H) 4.67 (br. s., 1 H) 5.33 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 6.95 - 7.05 (m, 2 H) 7.22 (t, J=7.97 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=6.85 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=6.65 Hz, 1 H). LCMS m/z 399.4 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.93 min. HRMS(A) m/z 399.2202 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 2.23 min.

35 Los compuestos en la Tabla 15 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de los Ejemplos 515.

Tabla 16. Nombre químico, desplazamiento químico en RMN y señal LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 15.

Tabla 15.

516	517	518
		
519	520	521
		
522	523	524
		

525	526	527
		
528	529	530
		
531	532	533
		
534	535	536
		

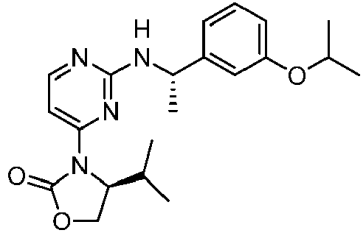
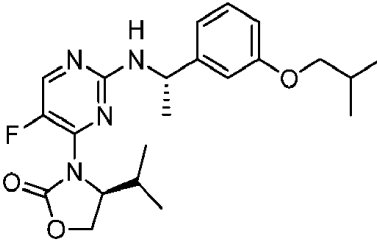
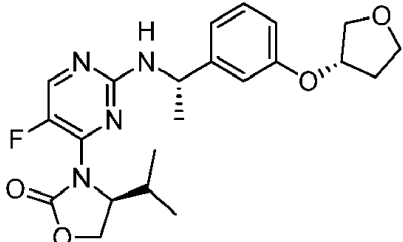
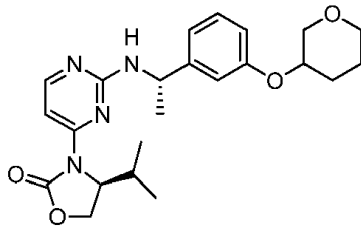
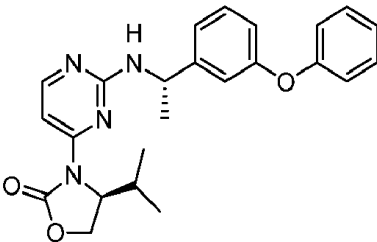
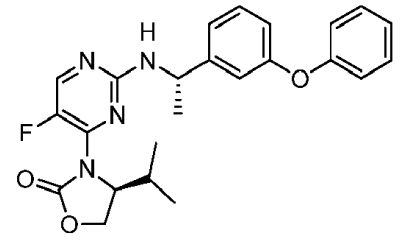
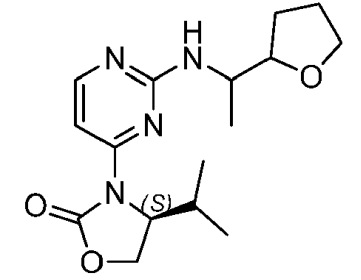
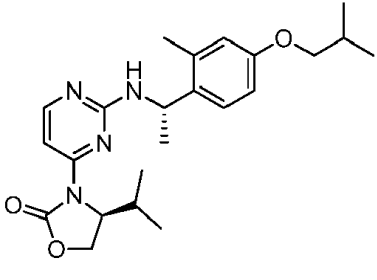
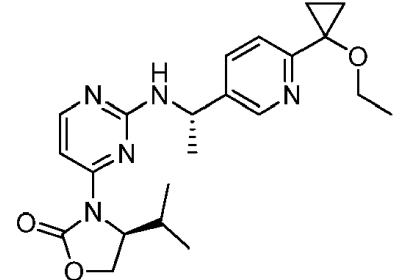
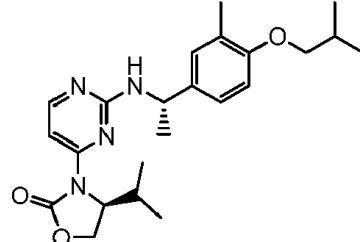
537	538	539
		
540	541	542
		
543	544	545
		
546		
		

Tabla 16. Nombre químico, desplazamiento químico en RMN y señal LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 15.



## ES 2 645 968 T3

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
516: (S)-3-(2-((S)-1-(6-tert-butilpiridin-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO) 0.46 (br. s., 3 H) 0.63 (br. s., 3 H) 1.35 (s, 9 H) 1.50 (d, <i>J</i> =6.99 Hz, 3 H) 4.34 (d, <i>J</i> =7.92 Hz, 2 H) 4.59 (br. s., 1 H) 5.14 (br. s., 1 H) 7.32 (d, <i>J</i> =5.92 Hz, 1 H) 7.70 (br. s., 1 H) 8.03 (br. s., 1 H) 8.24 (br. s., 2 H) 8.59 (br. s., 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 384.2410 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.34
517: (S)-3-(2-((S)-1-(6-tert-butilpiridin-3-il)etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO) 0.55 (br. s., 6 H) 1.25 - 1.38 (s, 9 H) 1.47 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 4.26 (br. s., 1 H) 4.45 - 4.59 (m, 2 H) 4.98 (br. s., 1 H) 7.66 (br. s., 1 H) 8.11 (br. s., 2 H) 8.41 (br. s., 1 H) 8.60 (br. s., 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 402.2314 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.45
518: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-(1-metilciclopropil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona		HRMS(A) <i>m/z</i> 381.2295 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.10
519: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(1,5-dimetil-1 H-pirazol-4-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO) 0.49 (br. s., 3 H) 0.68 (br. s., 3 H) 1.48 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 6 H) 2.33 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 4.63 (br. s., 1 H) 4.75 - 4.82 (m, 1 H) 5.03 (br. s., 2 H) 7.30 - 7.37 (m, 4 H) 7.50 (s, 1 H) 8.22 (br. s., 1 H) 8.36 (br. s., 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 421.2362 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.58
520: (S)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO) 0.40 (br. s., 3 H) 0.57 (br. s., 3 H) 1.40 (br. s., 1 H) 1.47 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 4.24 - 4.37 (m, 2 H) 4.49 (br. s., 1 H) 5.23 (br. s., 1 H) 7.30 (d, <i>J</i> =5.82 Hz, 1 H) 7.48 - 7.59 (m, 2 H) 7.65 (d, <i>J</i> =10.56 Hz, 1 H) 8.21 (d, <i>J</i> =18.58 Hz, 2 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 413.1602 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.16
521: (S)-3-(2-((S)-1-(4-ciclopropil-2-fluorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 0.61 (br. s., 3 H) 0.64 - 0.69 (m, 3 H) 0.77 (br. s., 3 H) 0.96 - 1.04 (m, 2 H) 1.57 (d, <i>J</i> =6.99 Hz, 3 H) 1.88 - 1.95 (m, 1 H) 4.39 (d, <i>J</i> =5.97 Hz, 2 H) 4.69 (br. s., 1 H) 5.33 (br. s., 1 H) 6.82 (dd, <i>J</i> =12.08, 1.71 Hz, 1 H) 6.88 (d, <i>J</i> =7.97 Hz, 1 H) 7.19 (t, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H) 7.70 (d, <i>J</i> =6.90 Hz, 1 H) 8.14 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 385.2042 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.06
522: (S)-3-(2-((S)-1-(6-ciclopropilpiridin-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 0.65 - 0.83 (m, 6 H) 1.14 - 1.20 (m, 2 H) 1.37 - 1.43 (m, 2 H) 1.64 (d, <i>J</i> =7.09 Hz, 3 H) 2.26 - 2.37 (m, 1 H) 4.36 - 4.39 (m, 2 H) 4.68 (br. s., 1 H) 5.25 (q, <i>J</i> =6.75 Hz, 1 H) 7.57 (d, <i>J</i> =8.51 Hz, 1 H) 7.63 (br. s., 1 H) 8.18 (d, <i>J</i> =5.92 Hz, 1 H) 8.33 (d, <i>J</i> =7.24 Hz, 1 H) 8.57 (d, <i>J</i> =2.10 Hz, 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 368.2097 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.12
523: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(6-(1-metilciclopropil)piridin-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 0.59 - 0.84 (m, 6 H) 1.08 - 1.15 (m, 2 H) 1.22 - 1.28 (m, 2 H) 1.56 (s, 3 H) 1.64 (d, <i>J</i> =7.09 Hz, 3 H) 4.35 - 4.39 (m, 2 H) 4.69 (br. s., 1 H) 5.21 - 5.32 (m, 1 H) 7.62 (br. s., 1 H) 7.79 (d, <i>J</i> =8.46 Hz, 1 H) 8.18 (d, <i>J</i> =6.11 Hz, 1 H) 8.33 (d, <i>J</i> =7.14 Hz, 1 H) 8.57 (d, <i>J</i> =2.20 Hz, 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 382.2247 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.30

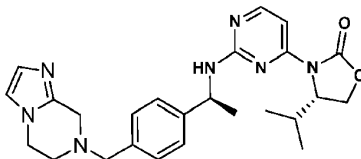
Ejemplo: Nombre	1H RMN (400 MHz) $\delta$ ppm	LCMS
524: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(1-etoxiciclopropil)-2-fluorofenil)etilamino)p yrimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 0.60 (br. s., 3 H) 0.78 (br. s., 3 H) 0.92 - 0.98 (m, 2 H) 1.15 (t, $J=7.07$ Hz, 3 H) 1.19 - 1.26 (m, 2 H) 1.59 (d, $J=6.99$ Hz, 3 H) 1.78 (br. s., 1 H) 3.43 (q, $J=7.09$ Hz, 2 H) 4.40 (d, $J=5.72$ Hz, 2 H) 4.70 (d, $J=3.91$ Hz, 1 H) 5.38 (br. s., 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.07 - 7.12 (m, 1 H) 7.31 (t, $J=7.95$ Hz, 1 H) 7.73 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=6.90$ Hz, 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 429.2310 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.08
525: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(DMSO) 0.47 (br. s., 3 H) 0.69 (br. s., 3 H) 1.45 (d, $J=6.99$ Hz, 3 H) 1.81 (br. s., 1 H) 3.84 (s, 3 H) 4.33 (d, $J=13.45$ Hz, 2 H) 4.62 (br. s., 1 H) 4.99 (br. s., 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 3 H) 7.46 (d, $J=8.27$ Hz, 2 H) 7.79 (d, $J=0.73$ Hz, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 8.18 (br. s., 1 H)	HRMS(B) <i>m/z</i> 407.2179 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.44min
526: (S)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-isopropilfenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 0.59 (br. s., 3 H) 0.78 (br. s., 3 H) 1.23 (dd, $J=6.90$ , 1.03 Hz, 6 H) 1.58 (d, $J=6.99$ Hz, 3 H) 2.91 (dt, $J=13.78$ , 6.93 Hz, 1 H) 4.39 (d, $J=5.97$ Hz, 2 H) 4.69 (br. s., 1 H) 5.35 (br. s., 1 H) 6.97 - 7.06 (m, 2 H) 7.20 - 7.28 (m, 1 H) 7.73 (d, $J=6.99$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=6.90$ Hz, 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 387.2207 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.20
527: 1-(3-fluoro-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)fenil)ciclopropano carbonitrilo	(CD <sub>3</sub> OD) 0.61 (br. s., 3 H) 0.75 (br. s., 3 H) 1.40 - 1.50 (m, 2 H) 1.57 (d, $J=6.94$ Hz, 3 H) 1.71 - 1.79 (m, 2 H) 4.37 (d, $J=6.50$ Hz, 2 H) 4.66 (br. s., 1 H) 5.34 (d, $J=6.55$ Hz, 1 H) 7.07 - 7.18 (m, 2 H) 7.36 (t, $J=8.19$ Hz, 1 H) 7.64 (d, $J=6.65$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=6.60$ Hz, 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 410.1999 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.82
528: (S)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 0.58 (br. s., 3 H) 0.78 (br. s., 3 H) 1.62 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.82 (br. s., 1 H) 3.92 (s, 3 H) 4.40 (d, $J=6.26$ Hz, 2 H) 4.70 (br. s., 1 H) 5.39 (br. s., 1 H) 7.29 - 7.39 (m, 3 H) 7.78 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 8.16 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 425.2112 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.64
529: (S)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1 H-pirazol-4-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 0.59 (br. s., 3 H) 0.79 (br. s., 3 H) 1.63 (d, $J=6.94$ Hz, 3 H) 1.84 (br. s., 1 H) 4.40 (d, $J=6.26$ Hz, 2 H) 4.71 (br. s., 1 H) 5.40 (br. s., 1 H) 7.29 - 7.36 (m, 1 H) 7.37 - 7.43 (m, 2 H) 7.78 (d, $J=7.09$ Hz, 1 H) 7.99 (s, 2 H) 8.17 (dd, $J=6.36$ , 1.86 Hz, 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 411.1949 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.52
530: 2-cloro-N-ciclopentil-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida	(DMSO) 0.55 (br. s., 3 H) 0.78 (br. s., 3 H) 1.42 (d, $J=7.09$ Hz, 3 H) 1.50 (d, $J=4.65$ Hz, 4 H) 1.64 (br. s., 2 H) 1.83 (d, $J=6.46$ Hz, 3 H) 4.14 (dd, $J=12.72$ , 6.60 Hz, 1 H) 4.34 (br. s., 2 H) 4.64 (br. s., 1 H) 5.03 (br. s., 1 H) 7.25 (d, $J=5.77$ Hz, 1 H) 7.31 (s, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 8.19 (br. s., 1 H) 8.27 (br. s., 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 472.2117 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.82
531: 2-cloro-N-ciclohexil-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida	(DMSO) 0.55 (br. s., 3 H) 0.78 (br. s., 4 H) 1.18 - 1.34 (m, 4 H) 1.42 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.56 (d, $J=12.08$ Hz, 1 H) 1.69 (d, $J=12.86$ Hz, 3 H) 1.81 (br. s., 3 H) 4.34 (br. s., 2 H) 4.63 (br. s., 1 H) 5.03 (br. s., 1 H) 7.26 (d, $J=5.82$ Hz, 1 H) 7.31 (s, 2 H) 7.43 (s, 1 H) 8.03 (br. s., 1 H) 8.18 (br. s., 2 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 486.2275 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.94

ES 2 645 968 T3

Ejemplo: Nombre	1H RMN (400 MHz) $\delta$ ppm	LCMS
532: 2-cloro-N-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida	(DMSO) 0.54 (br. s., 3 H) 0.77 (br. s., 3 H) 1.18 - 1.30 (m, 5 H) 1.36 (s, 1 H) 1.42 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.81 (d, $J=9.19$ Hz, 5 H) 3.36 (br. s., 1 H) 4.33 (br. s., 2 H) 4.63 (br. s., 1 H) 5.02 (br. s., 1 H) 7.25 (d, $J=5.77$ Hz, 1 H) 7.30 (s, 2 H) 7.42 (s, 1 H) 8.17 (br. s., 2 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 502.2226 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.40
533: (S)-3-(2-((S)-1-(3-(ciclopentiloxi)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO) 0.40 - 0.73 (m, 6 H) 1.40 (d, $J=6.99$ Hz, 3 H) 1.47 - 1.70 (m, 6 H) 1.83 (dd, $J=16.80, 6.72$ Hz, 3 H) 4.31 (d, $J=8.75$ Hz, 2 H) 4.58 (br. s., 1 H) 4.71 (br. s., 1 H) 4.94 (br. s., 1 H) 6.69 (dd, $J=7.95, 2.03$ Hz, 1 H) 6.81 (d, $J=8.31$ Hz, 2 H) 7.09 - 7.19 (m, 1 H) 7.27 (d, $J=6.06$ Hz, 1 H) 8.16 (br. s., 2 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 411.2402 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.15 min
534: (S)-3-(2-((S)-1-(3-(ciclohexiloxi)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO) 0.47 (br. s., 3 H) 0.65 (br. s., 3 H) 1.14 - 1.36 (m, 5 H) 1.40 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.44 - 1.54 (m, 1 H) 1.65 (d, $J=9.34$ Hz, 2 H) 1.72 - 1.91 (m, 3 H) 4.11 - 4.39 (m, 3 H) 4.57 (br. s., 1 H) 4.94 (br. s., 1 H) 6.71 (dd, $J=7.85, 1.88$ Hz, 1 H) 6.80 (br. s., 2 H) 7.14 (t, $J=8.07$ Hz, 1 H) 7.26 (d, $J=6.02$ Hz, 1 H) 8.16 (br. s., 2 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 425.2565 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.26 min
535: (S)-3-(2-((S)-1-(3-(cicloheptiloxi)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO) 0.50 (br. s., 3 H) 0.68 (br. s., 3 H) 1.43 (d, $J=7.04$ Hz, 5 H) 1.53 (d, $J=2.98$ Hz, 4 H) 1.58-1.71 (m, 4 H) 1.73-1.97 (m, 3 H) 4.34 (d, $J=8.46$ Hz, 2 H) 4.38 - 4.46 (m, 1 H) 4.60 (br. s., 1 H) 4.98 (br. s., 1 H) 6.70 (dd, $J=8.14, 2.03$ Hz, 1 H) 6.76 - 6.89 (m, 2 H) 7.18 (t, $J=7.87$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=6.02$ Hz, 1 H) 8.20 (br. s., 2 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 439.2712 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.41 min
536: (S)-3-(2-((S)-1-(3-isopropoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO) 0.49 (br. s., 3 H) 0.67 (br. s., 3 H) 1.09 - 1.28 (m, 7 H) 1.32 - 1.50 (m, 3 H) 4.23 - 4.39 (m, 2 H) 4.52 (dt, $J=12.04, 6.08$ Hz, 1 H) 4.60 (br. s., 1 H) 4.96 (br. s., 1 H) 6.71 (dd, $J=8.00, 1.98$ Hz, 1 H) 6.82 (br. s., 2 H) 7.15 (t, $J=8.09$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=6.02$ Hz, 1 H) 8.18 (br. s., 1 H) 8.28 (br. s., 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 385.2248 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.92 min
537: (S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(3-isobutoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO) 0.49 (br. s., 6 H) 0.92 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H) 1.37 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 1.93 (dq, $J=13.25, 6.60, 6.60, 6.60, 6.60$ Hz, 1 H) 3.59 - 3.70 (m, 2 H) 3.94 - 4.31 (m, 3 H) 4.45 (br. s., 1 H) 6.69 (dd, $J=8.17, 1.76$ Hz, 1 H) 6.80 - 6.89 (m, 2 H) 7.13 (t, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.92 (br. s., 1 H) 8.34 (br. s., 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 417.231 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.53 min
538: (S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO) 1.41 (d, $J=7.04$ Hz, 6 H) 1.83 - 1.93 (m, 1 H) 2.11 - 2.23 (m, 1 H) 3.68 - 4.04 (m, 8 H) 4.25 (br. s., 1 H) 4.49 (br. s., 2 H) 4.80 (br. s., 1 H) 4.95 (dd, $J=6.06, 4.65$ Hz, 1 H) 6.72 (dd, $J=8.02, 2.10$ Hz, 1 H) 6.83 - 6.94 (m, 2 H) 7.19 (t, $J=7.87$ Hz, 1 H) 7.96 (br. s., 1 H) 8.38 (br. s., 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 431.2098 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.01 min
539: (4S)-4-isopropil-3-(2-((1S)-1-(3-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(DMSO) 0.47 (br. s., 3 H) 0.66 (br. s., 3 H) 1.39 (d, $J=6.99$ Hz, 3 H) 1.44 - 2.00 (m, 5 H) 3.32 - 3.50 (m, 2 H) 3.54 - 3.88 (m, 3 H) 4.23 - 4.37 (m, 2 H) 4.61 (br. s., 1 H) 4.90 (br. s., 1 H) 6.74 (d, $J=8.36$ Hz, 1 H) 6.85 (d, $J=13.55$ Hz, 2 H) 7.15 (t, $J=7.87$ Hz, 1 H) 7.25 (d, $J=5.97$ Hz, 1 H) 8.06 (br. s., 1 H) 8.16 (br. s., 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 427.2353 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.75 min

## ES 2 645 968 T3

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
540: (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(3-fenoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(DMSO) 0.50 (br. s., 3 H) 0.66 (br. s., 3 H) 1.42 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 1.75 (br. s., 1 H) 4.27 - 4.37 (m, 2 H) 4.55 - 4.62 (m, 1 H) 4.97 - 5.07 (m, 1 H) 6.78 (dd, <i>J</i> =8.02, 1.81 Hz, 1 H) 6.87 (d, <i>J</i> =7.53 Hz, 2 H) 6.96 (br. s., 1 H) 7.04 - 7.14 (m, 2 H) 7.25 - 7.37 (m, 4 H) 8.17 (d, <i>J</i> =4.99 Hz, 1 H) 8.36 (br. s., 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 419.2092 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.12 min
541: (S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(3-fenoxifenil)etilamin o)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO) 0.44 - 0.65 (m, 6 H) 1.37 (d, <i>J</i> =6.99 Hz, 3 H) 4.08 - 4.40 (m, 2 H) 4.45 (br. s., 1 H) 4.82 (br. s., 1 H) 6.75 (dd, <i>J</i> =8.07, 1.37 Hz, 1 H) 6.86 (d, <i>J</i> =7.48 Hz, 2 H) 6.95 (br. s., 1 H) 7.03 - 7.11 (m, 2 H) 7.28 (dt, <i>J</i> =19.78, 7.86 Hz, 3 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.33 (br. s., 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 437.1992 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.45 min
542: (S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(4-isopropoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(DMSO) 0.56 (br. s., 6 H) 1.18 (d, <i>J</i> =2.35 Hz, 3 H) 1.20 (d, <i>J</i> =2.30 Hz, 3 H) 1.36 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 4.21 (br. s., 1 H) 4.36 - 4.58 (m, 3 H) 4.75 (br. s., 1 H) 6.77 (d, <i>J</i> =8.71 Hz, 2 H) 7.18 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 2 H) 7.87 (br. s., 1 H) 8.33 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 403.2156 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.30 min
543: (4S)-4-isopropil-3-(2-((1-(tetrahidrofuran-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.00 - 8.17 (m, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.04 Hz, 1 H), 4.78 - 4.85 (m, 1 H), 4.41 - 4.55 (m, 2H), 3.98 - 4.14 (m, 1 H), 3.84 - 3.97 (m, 1 H), 3.67 - 3.82 (m, 1 H), 2.55 - 2.70 (m, 1 H), 1.86 - 2.13 (m, 3H), 1.56 - 1.82 (m, 1 H), 1.24 - 1.34 (m, 3H), 1.00 - 1.06 (m, 3H), 0.91 (t, <i>J</i> = 6.06 Hz, 3H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 321.1935 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.32 min
544: (S)-3-(2-((S)-1-(4-isobutoxi-3-metilfenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(400 MHz, DMSO) δ ppm 0.54 (br. s., 3 H) 0.72 (br. s., 3 H) 0.96 (d, <i>J</i> =6.70 Hz, 6 H) 1.41 (d, <i>J</i> =6.99 Hz, 3 H) 1.89 (br. s., 1 H) 1.99 (dt, <i>J</i> =13.24, 6.61 Hz, 1 H) 2.11 (s, 3 H) 3.68 (d, <i>J</i> =6.41 Hz, 2 H) 4.31 - 4.41 (m, 2 H) 4.62 (dd, <i>J</i> =6.99, 3.72 Hz, 1 H) 4.94 (quin, <i>J</i> =6.94 Hz, 1 H) 6.80 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H) 7.00 - 7.13 (m, 2 H) 7.34 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 1 H) 8.19 (d, <i>J</i> =4.94 Hz, 1 H) 8.42 (br. s., 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 413.2561 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.34 min
545: (S)-3-(2-((S)-1-(6-(1-etoxiciclopropil)piridin-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CD <sub>3</sub> OD) d 0.65 (br. s., 3 H) 0.75 (br. s., 3 H) 1.23 (t, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 1.28 - 1.45 (m, 4 H) 1.64 (d, <i>J</i> =7.09 Hz, 3 H) 3.55 (q, <i>J</i> =7.04 Hz, 2 H) 4.36 - 4.43 (m, 2 H) 4.70 (br. s., 1 H) 5.20 - 5.28 (m, 1 H) 7.66 (d, <i>J</i> =8.41 Hz, 2 H) 8.04 (br. s., 1 H) 8.16 (d, <i>J</i> =6.41 Hz, 1 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 412.2349 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.55 min
546: (S)-3-(2-((S)-1-(4-isobutoxi-3-metilfenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO) d ppm 0.54 (br. s., 3 H) 0.72 (br. s., 3 H) 0.96 (d, <i>J</i> =6.70 Hz, 6 H) 1.41 (d, <i>J</i> =6.99 Hz, 3 H) 1.89 (br. s., 1 H) 1.99 (dt, <i>J</i> =13.24, 6.61 Hz, 1 H) 2.11 (s, 3 H) 3.68 (d, <i>J</i> =6.41 Hz, 2 H) 4.31 - 4.41 (m, 2 H) 4.62 (dd, <i>J</i> =6.99, 3.72 Hz, 1 H) 4.94 (quin, <i>J</i> =6.94 Hz, 1 H) 6.80 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 1 H) 7.00 - 7.13 (m, 2 H) 7.34 (d, <i>J</i> =6.06 Hz, 1 H) 8.19 (d, <i>J</i> =4.94 Hz, 1 H) 8.42 (br. s., 1 H)	HRMS <i>m/z</i> 413.2561 (M + H) <sup>+</sup> ; Rt- 2.34 min.

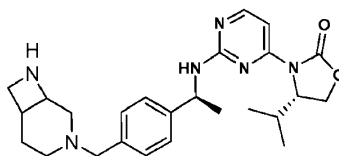
**Ejemplo 547**

5 Una solución de (S)-3-(2-((S)-1-(4-(clorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (75 mg, 0.2 mmol) y 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina (25 mg, 0.2 mmol) en DMSO (2 mL) se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con agua (20 mL). Después de la separación, la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 15 mL). Los compuestos orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0 al 10%) proporcionó (S)-3-(2-((S)-1-

10 (4-((5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (58 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 62.8%.

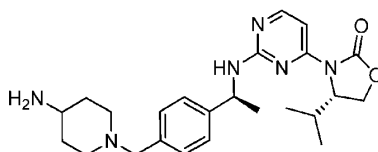
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 5.9 Hz, 1 H), 7.33 (s, 4H), 6.99 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.07 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.68 (br s, 1 H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 4.02 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.90 (td, J = 5.4, 2.6 Hz, 2H), 1.84 (br s, 1 H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.72 (br s, 3H), 0.57 (br s, 3H); HRMS m/z 462.2606 (M + H)+.

15 Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 205.

**Ejemplo 548**

(4S)-3-(2-((1S)-1-(4-(3,8-diazabicyclo[4.2.0]octan-3-ilmetil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidina-2-ona.

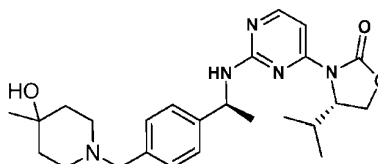
20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.12 - 8.08 (m, 1 H), 7.37 - 7.22 (m, 5H), 5.10 - 5.01 (m, 1 H), 4.66 (br s, 1 H), 4.37 - 4.23 (m, 2H), 3.92 - 3.89 (m, 1 H), 3.63 - 3.54 (m, 1 H), 3.54 - 3.47 (m, 1 H), 3.24 - 3.20 (m, 1 H), 3.11 - 2.95 (m, 1 H), 2.95 - 2.73 (m, 1 H), 2.67 - 2.59 (m, 2H), 2.49 (ddd, J = 16.2, 12.8, 5.3 Hz, 1 H), 2.20 - 2.08 (m, 1 H), 1.99 - 1.68 (m, 3H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.72 (br s, 1 H), 0.56 (br s, 1 H); HRMS m/z 451.2810 (M + H)+.

**Ejemplo 549**

25 (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-aminopiperidin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.

30 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) d 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.34 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.27 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 5.05 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.86 (br d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.71 (tt, J = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 2.05 (tt, J = 12.0, 2.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.54 - 1.37 (m, 5H), 0.72 (br s, 4H), 0.55 (br s, 3H); HRMS m/z 439.2805 (M + H)+.

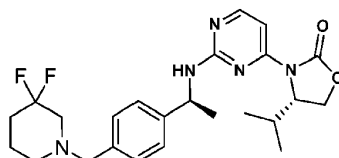
Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 210.

**Ejemplo 550**

(S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 6.6 Hz, 4H), 5.06 (q, J = 6.8 Hz, 1 H), 4.67 (br s, 1 H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 3.51 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 2.52 (br s, 2H), 2.44 (br s, 2H), 1.81 (br s, 1 H), 1.59 (br s, 4H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.72 (br s, 3H), 0.56 (br s, 3H); HRMS m/z 454.2816 (M + H)<sup>+</sup>.

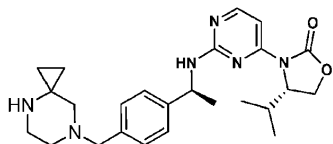
5 **Ejemplo 552**



(S)-3-(2-((S)-1-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.

10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.35 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.28 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 5.06 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.67 (br s, 1 H), 4.39 - 4.25 (m, 2H), 3.55 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.51 - 2.40 (m, 2H), 1.91 - 1.81 (m, 3H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.71 (br s, 3H), 0.56 (br s, 3H) ; HRMS m/z 460.2537 (M + H)<sup>+</sup>.

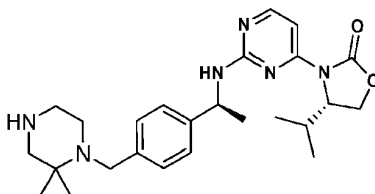
**Ejemplo 553**



(S)-3-(2-((S)-1-(4-((4,7-diazaspiro[2,5]octan-7-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 4H), 5.06 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.68 (br s, 1 H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.89 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.47 (br s, 2H), 2.28 (br s, 2H), 1.86 (br s, 1 H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.72 (br s, 3H), 0.64 - 0.49 (m, 5H), 0.45 (t, J = 3.2 Hz, 2H) ; HRMS m/z 451.2809 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 554**

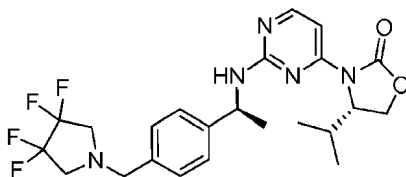


20

(S)-3-(2-((S)-1-(4-((4,7-diazaspiro[2,5]octan-4-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.

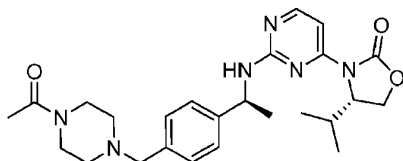
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.11 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.24 (q, J = 8.3 Hz, 4H), 5.03 (q, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.67 (br s, 1 H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.85 - 2.65 (m, 6H), 1.87 (br s, 1 H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.85 - 0.63 (m, 5H), 0.63 - 0.46 (m, 5H); HRMS m/z 451.2810 (M + H)<sup>+</sup>.

25 **Ejemplo 555**



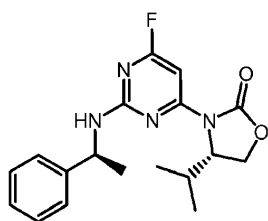
(S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-((3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-oxazolidin-2-ona.

HRMS m/z 482.2161 (M + H)<sup>+</sup>; RT=2.78 min.

**Ejemplo 556**

(S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona.

HRMS m/z 467.2752 (M + H)<sup>+</sup>; RT=1.92 min.

**5 Ejemplo 557**

Se añadió (S)-4,6-difluoro-N-(1-feniletil)pirimidin-2-amina (48.8 mg, 0.21 mmol) a NaH (95%, 6.1 mg, 0.25 mmol, 1.2 equivalentes) en DMF (2 mL) a 0°C. Después de 5 min, se añadió (S)-4-isopropil-2-oxazolidinona (27.9 mg, 0.22 mmol, 1.0 equiv.). La reacción se agitó durante 10 min a 0°C y luego se calentó a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se vertió en salmuera diluida (1:1 solución salina saturada: agua) y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera diluida. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta obtener un aceite de color rosa. La purificación mediante HPLC en fase reversa seguido de liofilización de las fracciones que contenían el producto proporcionó (S)-3-(6-fluoro-2-((S)-1-feniletil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona en forma de un sólido blanco (22.5 mg de sal de TFA) con un rendimiento del 31%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.27 - 7.39 (m, 4H), 7.17 - 7.26 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 5.05 (q, J = 7.04 Hz, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 4.19 - 4.41 (m, 2H), 1.77 (br. s., 1 H), 1.51 (d, J = 7.04 Hz, 3H), 0.44 - 0.78 (m, 6H); LCMS m/z 345.1 (M + H)<sup>+</sup>, R<sub>t</sub> 1.00 min; UPLC R<sub>t</sub> 5.038 min.

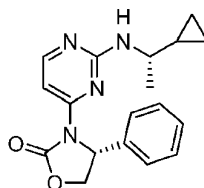
Los compuestos en la Tabla 17 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 557.

Tabla 17.

558

Tabla 18: Nombre químico, desplazamiento químico en RMN y señal LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 17.

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
558: (S)-5,5-dimetil-4-fenil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.06 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.31 - 7.24 (m, 3 H), 7.19 - 7.11 (m, 5 H), 7.01 (br s 2 H), 5.48 (s, 1 H), 4.86 - 4.80 (m, 1 H), 1.65 (s, 3 H), 1.43 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.98 (s, 3 H)	HRMS(A) <i>m/z</i> 389.1987 (M + H) <sup>+</sup>

**Ejemplo 559**

- 5 Una mezcla de (R)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona (55.3 mg, 0.20 mmol), (S)-1-ciclopropiletilamina (40 μl, 0.26 mmol, 1.3 equiv) e iPr<sub>2</sub>Net (0.20 mL, 1.15 mmol, 5.7 equiv.) en NMP (1 mL) se calentó en el microondas a 180°C durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC en fase reversa para dar (R)-3-(2-((S)-1-ciclopropiletil)amino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona en forma de un sólido blanco (8.8 mg) con 10% de rendimiento. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.72 (d, J = 6.26 Hz, 1H), 7.29 - 7.43 (m, 6H), 5.76 (dd, J = 4.11, 8.80 Hz, 1 H), 4.28 (dd, J = 4.30, 8.61 Hz, 1 H), 3.06 - 3.19 (m, 1 H), 1.39 (dd, J = 3.52, 6.65 Hz, 1 H), 0.88 - 0.97 (m, 1 H), 0.83 (br. s., 3H), 0.53 - 0.62 (m, 1 H), 0.50 (dt, J = 4.11, 8.51 Hz, 1 H), 0.33 (qd, J = 4.78, 9.54 Hz, 1 H), 0.26 (td, J = 4.60, 9.59 Hz, 1 H); HRMS(A) *m/z* 325.1667 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.54 min; UPLC 2.807 min.

Los compuestos en la Tabla 19 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 559.

- 15 Tabla 19.

560	561	562

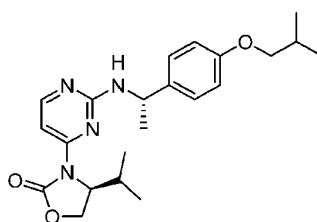
Tabla 20. Nombre químico, cambios químicos en RMN y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 19.

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
560: (S)-4-bencil-3-(2-((S)-1-ciclopropiletil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.13 (d, J = 7.04 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.04 Hz, 1 H), 7.22 - 7.38 (m, 5H), 5.11 (tt, J = 3.03, 8.12 Hz, 1 H), 4.23 - 4.53 (m, 2H), 3.08 (dd, J = 8.41, 13.50 Hz, 1 H), 1.42 (d, J = 6.65 Hz, 3H), 1.04 - 1.23 (m, 1 H), 0.47 - 0.73 (m, 2H), 0.17 - 0.47 (m, 2H).	HRMS(A) <i>m/z</i> 339.1822 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.64 min



Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
561: (S)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(3-isopropilfenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona		HRMS(A) <i>m/z</i> 387.2203 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.52 min
562: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-clorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona		HRMS(A) <i>m/z</i> 379.1341 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.30 min

## Ejemplo 563



5 Una mezcla de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (43.2 mg, 0.18 mmol), (1S)-1-[4-(2-metilpropoxi)fenil]etan-1-amina (84.0 mg, 0.37 mmol, 2.0 equiv.) e iPr<sub>2</sub>Net (0.30 mL, 1.72 mmol, 4.7 equiv.) en NMP (1 mL) se calentó a 105°C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC en fase reversa para dar (S)-3-(2-(((S)-1-(4-isobutoxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco (5.3 mg, sal de TFA) con un rendimiento del 4%. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.68 (d, J = 6.65 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.61 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 5.87 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 6.26 Hz, 2H), 1.96 - 2.15 (m, 1H), 1.58 (d, J = 7.04 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.65 Hz, 6H); HRMS(A) *m/z* 399.2399 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 2.60 min; UPLC 4.223 min.

Los compuestos en la Tabla 21 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 563.

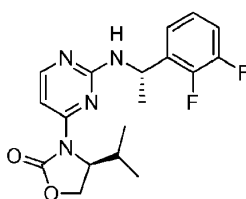
Tabla 21.

564	565

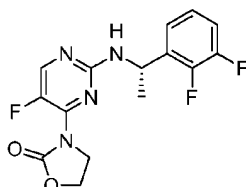
15

Tabla 22. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 21.

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
564: (S)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-isobutoxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona		HRMS(A) <i>m/z</i> 417.2314 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 2.53 min
565: (S)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1 H-pirazol-4-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona		HRMS(A) <i>m/z</i> 443.2012 (M + H) <sup>+</sup> , Rt 1.92 min

**Ejemplo 566**

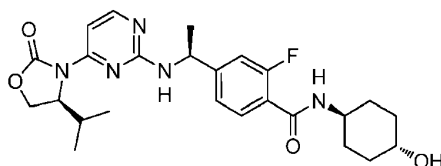
- 5 A un vial de microondas con barra de agitación se le añadió (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (24.96 mg, 0.103 mmol) en DMSO (1653 µL). A esta mezcla de reacción se añadió (S)-1-(2,3-difluorofenil) etanamina (40 mg, 0.207 mmol) y DIEA (144 µl, 0.826 mmol). El vial se tapó y se calentó a 110°C durante el fin de semana. La solución se filtró, luego se purificó mediante HPLC en fase reversa. Fracciones de producto combinadas, congeladas y liofilizadas para proporcionar ((S)-3-(2-(((S)-1-(2,3-difluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona
- 10 (10.2 mg, 0.021 mmol, 10.26% de rendimiento) como una sal de TFA. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.59 (br. s., 3 H) 0.75 (br. s., 3 H) 1.59 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.69 (br. s., 1 H) 4.37 (d, J=5.67 Hz, 2 H) 4.66 (br. s., 1 H) 5.40 (d, J=7.38 Hz, 1 H) 7.06 - 7.23 (m, 3 H) 7.70 (d, J=6.90 Hz, 1 H) 8.14 (d, J=6.46 Hz, 1 H); LCMS *m/z* 363.3 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.77 min.; HRMS(A) *m/z* 363.1642 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.89 min.

**Ejemplo 567**

- 15 Se preparó (S)-3-(2-(1-(2,3-difluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona utilizando un método similar al descrito para la preparación del Ejemplo 566. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 1.50 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 3.91 (br. s., 1 H) 4.09 - 4.20 (m, 1 H) 4.42 - 4.56 (m, 2 H) 5.26 (q, J=6.68 Hz, 1 H) 6.99 - 7.12 (m, 2 H) 7.16 (t, J=7.48 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=3.37 Hz, 1 H). HRMS(A) *m/z* 339.1075 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.86 min.

**Ejemplo 568**

- 20 2-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-(((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)benzamida



Etapa 1: Preparación del ácido (S)-4-(1-(tert-butoxicarbonilamino)etil)-2-fluorobenzoico:

- 25 Se añadió ácido (S)-4-(1-aminoetil)-2-fluorobenzoico (900 mg, 4.10 mmol), DCM (11 mL), Base de Hunig (2.147 mL, 12.29 mmol) y BOC-Anhídrido (1.998 mL, 8.61 mmol). Luego se añadió NMP (11.00 mL) para ayudar a la solubilidad. La reacción se sometió a sonicación durante 10 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas, seguido de LCMS. El DCM estaba principalmente concentrado. Luego a la reacción bruta se añadieron 120 mL de agua y se basificó con 10 mL de NaOH 5M. La solución acuosa básica se extrajo con 2 x 50 mL de solución (acetato de etilo al 15% en heptano). A la solución acuosa básica (con el producto) se añadieron 150 mL de acetato de etilo y, con
- 30 agitación, se aciduló con solución acuosa 2M de HCl hasta aproximadamente pH 3. Luego se extrajo el acetato de

etilo, se guardó y se extrajo nuevamente el agua ácida con 100 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con solución acuosa 0.5M de HCl 1 x 40 mL, con agua 3 x 40 mL, y se concentraron a masa constante para dar 1104 mg de ácido (S)-4-(1-(tert-butoxicarbonilamino)etil)-2-fluorobenzoico, usado como es. Patrón LCMS m/z BOC de 269.0 (fragmento M+H-15) y fragmentos 228.0 débiles (fragmento M+H-56) en comparación con el valor esperado 284.0 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.72 min.

Etapa 2: Preparación de (S)-1-(3-fluoro-4-(trans-4-hidroxiciclohexilcarbamoil)fenil)etilcarbamato de tert-butilo:

Se añadió ácido (S)-4-(1-(tert-butoxicarbonilamino)etil)-2-fluorobenzoico (40.8 mg, 0.144 mmol) NMP (0.5 mL), trans-4-aminociclohexanol (41.5 mg, 0.360 mmol) Base de Hunig (0.101 mL, 0.576 mmol) y HATU (110 mg, 0.288 mmol) La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, seguido de LCMS. A la reacción se añadieron 0.5 mL de NMP, se filtraron, se purificaron por preparación LC y se liofilizaron para dar 33 mg de (S)-1-(3-fluoro-4-(trans-4-hidroxiciclohexilcarbamoil)fenil) etilcarbamato de tert-butilo como la sal de TFA LCMS m/z 381.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.70 min.

Etapa 3: Preparación de 4-((S)-1-aminoetil)-2-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)benzamida:

Se añadió clorhidrato (S)-1-(3-fluoro-4-(trans-4-hidroxiciclohexilcarbamoil)fenil)etilcarbamato de tert-butilo (33 mg, 0.087 mmol), 4M de HCl en dioxano (2 mL, 8.00 mmol) y MeOH (0.2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguida de LCMS. El disolvente se concentró en un residuo para dar 4-((S)-1-aminoetil)-2-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)benzamida en rendimiento cuantitativo (0.087 mmol) en forma de sal de HCl. LCMS m/z 281.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.33 min.

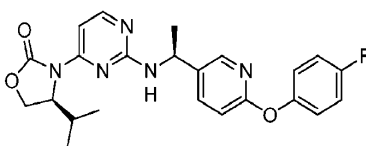
Etapa 4: Preparación de 2-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida:

A la 4-((S)-1-aminoetil)-2-fluoro-N-((1r,4S)-4hidroxiciclohexil)benzamida (0.024 g, 0.087 mmol) se añadió (S)-3-(2-cloropirimidina-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (0.034 g, 0.139 mmol), DMSO (0.6 mL) y Base de Hunig (0.053 mL, 0.305 mmol). La reacción se calentó a 100-105°C durante 16 horas o hasta que se realizó mediante LCMS. La reacción se dejó enfriar, se añadieron 0.5 mL de DMSO, se filtraron, se purificaron por preparación LC y se liofilizaron para dar 10.1 mg de 2-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida como la sal de TFA. LCMS m/z 486.2 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.57 min.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.13 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.28 (m, 2H), 5.16 (br. s., 1H), 4.67 (br. s., 1H), 4.37 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.82 (br. s., 1H), 3.53 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 5.1, 3.1 Hz, 4H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 8.6 Hz, 4H), 0.50 - 0.88 (m, 6H); HRMS(A) m/z 486.2523 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 569

(S)-3-(2-((S)-1-(6-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona

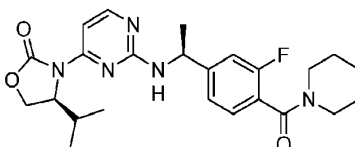


A (S)-3-(2-cloropirimidina-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (28 mg, 0.116 mmol) se añadió (S)-1-(6-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)etanamina (46.7 mg, 0.174 mmol), DMSO (0.6 mL) y Base de Hunig (0.071 mL, 0.406 mmol). La reacción se calentó a 105-110°C durante 24 horas o hasta que se hizo por LCMS. La reacción se dejó enfriar, se añadieron 0.5 mL de DMSO, se filtraron, se purificaron por preparación LC y se liofilizaron para dar 7.1 mg de (S)-3-(2-((S)-1-(6-(4-fluorofenoxi)piridin-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona como sal de TFA. LCMS m/z 438.2 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.82 min.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.04 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1 H), 7.53 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 6.94 - 7.10 (m, 4H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 5.05 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 4.61 (d, J = 3.9 Hz, 1 H), 4.28 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.49 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.51 - 0.78 (m, 6H); HRMS(A) m/z 438.1946 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 570

(S)-3-(2-((S)-1-(3-fluoro-4-(piperidina-1-carbonil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona

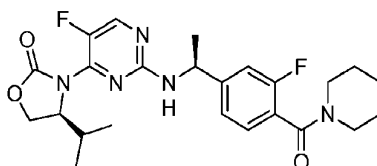


A (S)-4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil(piperidin-1-il)metanona (0.019 g, 0.076 mmol) se añadió (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (0.028 g, 0.114 mmol), NMP (0.5 mL) y Base de Hunig (0.033 mL, 0.190 mmol). La reacción se calentó a 105-110°C durante 16 horas o hasta que se realizó mediante LCMS. La reacción se dejó enfriar, se agregaron 0.5 mL de NMP, se filtraron, se purificaron por preparación LC y se liofilizaron para dar 4.0 mg de (S)-3-(2-((S)-1-(3-fluoro-4-(piperidina-1-carbonil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona como sal de TFA. LCMS m/z 456.1 (M + H)<sup>+</sup>, rt 0.74 min.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.13 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.20 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.63 - 4.74 (m, 1 H), 4.33 - 4.42 (m, 2H), 3.61 - 3.79 (m, 2H), 1.61 - 1.76 (m, 5H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.51 (br. s., 2H), 0.77 (br. s., 3H), 0.62 (br. s., 3H); HRMS(A) m/z 456.2416 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 571

(S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(3-fluoro-4-(piperidina-1-carbonil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona

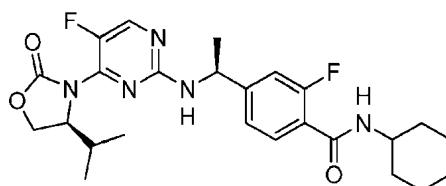


A (S)-4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil(piperidin-1-il)metanona (0.019 g, 0.076 mmol) se añadió (S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (0.030 g, 0.114 mmol), NMP (0.5 mL) y Base de Hunig (0.033 mL, 0.190 mmol). La reacción se calentó a 105-110°C durante 8 horas o hasta que se realizó mediante LCMS. La reacción se dejó enfriar, se añadió 0.5 mL de NMP, se filtró, se purificó por preparación LC y se liofilizó para dar 4.5 mg de (S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(3-fluoro-4-(piperidina-1-carbonil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona como sal de TFA. LCMS m/z 474.2 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.91 min.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.21 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.22 - 7.33 (m, 2H), 7.17 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.97 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.59 (br. s., 1H), 4.47 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.32 (m, 1 H), 3.68 (br. s., 2H), 1.57 - 1.75 (m, 5H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 5H), 0.69 (br. s., 3H), 0.62 (br. s., 3H); HRMS(A) m/z 474.2330 (M + H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 572

N-ciclohexil-2-fluoro-4-((S)-1-(5-fluoro-4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida

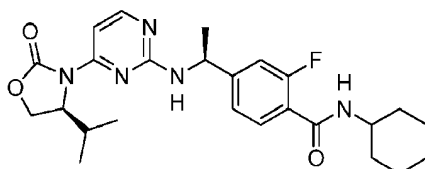


A (S)-4-(1-aminoetil)-N-ciclohexil-2-fluorobenzamida (16 mg, 0.061 mmol) se añadió (S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (31.4 mg, 0.121 mmol), NMP (0.5 mL) y base de Hunig (0.032 mL, 0.182 mmol). La reacción se calentó a 125°C durante 4 horas o hasta que se realizó mediante LCMS. La reacción se dejó enfriar, se añadieron 0.5 mL de NMP, se filtraron, se purificaron por preparación LC y se liofilizaron para dar 2.5 mg de N-ciclohexil-2-fluoro-4-((S)-1-(5-fluoro-4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida como la sal de TFA. LCMS m/z 488.2 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.99 min.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.21 (br. s., 1 H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.24 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 12.1 Hz, 1 H), 4.39 - 4.54 (m, 2H), 4.23 (t, J = 7.2 Hz, 1 H), 3.83 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.97 (m, 2H), 1.76 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12 - 1.42 (m, 6H), 0.61 (br. s., 6H); HRMS(A) m/z 488.2484 (M + H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 573

N-ciclohexil-2-fluoro-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida

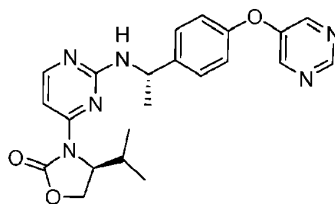


A (S)-4-(1-aminoetil)-N-ciclohexil-2-fluorobenzamida (16 mg, 0.061 mmol) se añadió (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (29.3 mg, 0.121 mmol), NMP (0.5 mL) y base de Hunig (0.032 mL, 0.182 mmol). La reacción se calentó a 125°C durante 4 horas o hasta que se realizó mediante LCMS. La reacción se dejó enfriar, se añadieron 0.5 mL de NMP, se filtraron, se purificaron por preparación LC y se liofilizaron para dar 5.6 mg de N-ciclohexil-2-fluoro-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil) benzamida como la sal de TFA. LCMS m/z 470.2 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.83 min.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8.12 (br. s., 1 H), 7.57 - 7.73 (m, 2H), 7.13 - 7.27 (m, 2H), 5.15 (br. s., 1H), 4.66 (br. s., 1H), 4.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.76 - 3.94 (m, 1H), 1.87 - 1.99 (m, 2H), 1.77 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.65 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12 - 1.50 (m, 6H), 0.73 (br. s., 3H), 0.62 (br. s., 3H); HRMS(A) m/z 470.2572 (M + H)<sup>+</sup>

### Ejemplo 574

(S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona



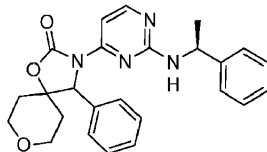
A la solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (43 mg, 0.169 mmol) en NMP (0.7 mL) se añadió (S)-1-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)etanamina (41 mg, 0.169 mmol) y DIEA (88 µL, 0.507 mmol). La mezcla de reacción marrón se agitó a 110°C durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica separada se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa [C-18] para proporcionar (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(4-(pirimidin-5-iloxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (7 mg) como su sal de ácido trifluoroacético.

MS m/z 421.3 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.68 min.

HRMS(A) m/z 421.1996 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.54 min.

### Ejemplo 575

4-Fenil-3-(2-(((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona

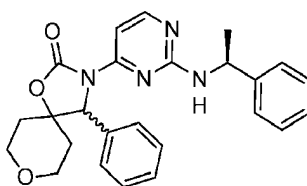


Una mezcla de 3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-fenil-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (330 mg, 0.954 mmol), (S)-1-feniletanamina (810 mg, 6.68 mmol), la base de Hunig (1.17 mL, 6.68 mmol) en DMA (3.5 mL) se calentó en un tubo sellado a 80°C durante -16 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con DMSO y se purificó mediante HPLC en fase reversa. Las fracciones seleccionadas se combinaron y liofilizaron, proporcionando 4-fenil-3-(2-(((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona como su sal de ácido trifluoroacético en forma de un sólido blanco. LCMS m/z 431.2 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.83 min.

El sólido se disolvió en acetato de etilo/solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica separada se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2x), salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida proporcionando 4-fenil-3-(2-(((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (120 mg).

### Ejemplos 576 y 577

(S)-4-fenil-3-(2-(((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona y (R)-4-fenil-3-(2-(((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona



Se disolvieron 120 mg de 4-fenil-3-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona en EtOH (10 mL).

5 Separación analítica:

Columna: CHIRALPAK AD-H (5  $\mu$ m) 100 x 4.6 mm (Daicel Chemical Industries, LTD.).

Disolvente: n-heptano: alcohol etílico = 70:30

Flujo: 1.0 mL/min; detección: UV = 220 nm.

Fracción 1: tiempo de retención: 5.84 min.

10 Fracción 2: tiempo de retención: 10.18 min.

Separación preparativa:

Columna: CHIRALPAK AD-prep (10  $\mu$ m) 2 x 25 cm.

Disolvente: n-heptano: alcohol etílico = 70:30

Flujo: 20 mL/min; 530 psi; inyección: 4 mL; detección: UV = 210 nm.

15 Las fracciones se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se filtró a través de un filtro de jeringa, se diluyó con agua y se liofilizó.

Ejemplo 576: Pico 1: polvo blanco. Rendimiento: 52.0 mg; de = 99% (UV, 220 nm).

LCMS m/z 431.3 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.81 min.

Ejemplo 577: Pico 2: polvo blanco. Rendimiento: 47.8 mg; de = 99% (UV, 220 nm).

20 LCMS m/z 431.3 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.81 min.

**Ejemplos 578 y 579**

(R)-8-fenil-7-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-2,5-dioxa-7-azaspiro[3.4]octan-6-ona y (S)-8-fenil-7-(2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-2,5-dioxa-7-azaspiro[3.4]octan-6-ona utilizando métodos similares a los descrito para la preparación del ejemplo 576 y 577.

25 Tabla 23.

Ejemplo No.	Estructura	Columna quiral para separación/condiciones	Columna quiral para control de calidad/condiciones	Tiempo de retención
578(pico 1)		columna AD; 56 mg/ 6 mL EtOH; heptano:EtOH 75:25; 20 mL/min, 400 psi	columna AD-H; heptano:EtOH 75:25; 1 mL/min	5.4 min
579(pico 2)			columna AD-H; heptano:EtOH 75:25; 1 mL/min	8.9 min

Los compuestos en la Tabla 24 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 569

Tabla 24.

580	581	582

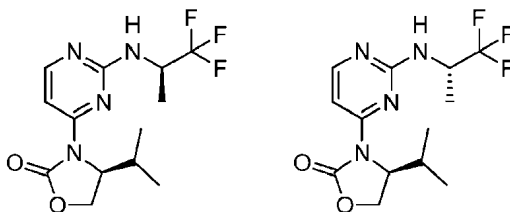
Tabla 25. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 24.

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
580: (S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 0.46 - 0.69 (m, 6 H) 0.81 - 0.91 (m, 1 H) 1.53 (d, J=3.00 Hz, 3 H) 4.21 - 4.29 (m, 1 H) 4.43 - 4.53 (m, 2 H) 5.25 (m, J=7.00, 7.00 Hz, 1 H) 7.43 (m, J=7.40 Hz, 2 H) 7.52 - 7.59 (m, 1 H) 8.21 - 8.27 (m, 1 H)	HRMS(A) m/z 431.1516 (M + H) <sup>+</sup> ; Rt-2.40 min
581: (S)-4-isopropil-3-(2-(4-fenoxibencilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 0.63 - 1.00 (m, 7 H) 4.37 - 4.49 (m, 2 H) 4.58 - 4.65 (m, 1 H) 4.66 - 4.78 (m, 2 H) 6.95-7.02 (m, 4 H) 7.10-7.16 (m, 1 H) 7.32 - 7.40 (m, 4 H) 7.75 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=6.65 Hz, 1 H)	HRMS(A) m/z 405.1935 (M + H) <sup>+</sup> ; Rt-2.02 min
582: (4S)-4-isopropil-3-(2-(1-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]thiazol-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona		HRMS(A) m/z 388.1814 (M + H) <sup>+</sup> ; Rt-1.82/1.88 min

5

**Ejemplos 583 y 584**

(S)-4-isopropil-3-(2-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona    (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona



10

A una solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (40 mg, 0.166 mmol) en 2-butanol se añadió 1,1,1-trifluoropropan-2-amina (74.9 mg, 0.662 mmol) y ácido para-toluenosulfónico monohidrato (74.9 mg, 0.662 mmol). La mezcla se calentó en argón en un vial sellado durante ~7 días a 115°C. Independientemente, a una solución de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona (100 mg, 0.414 mmol) en 2-butanol se añadió 1,1,1-trifluoropropan-2-amina (187 mg, 1.655 mmol) y ácido para-toluenosulfónico monohidrato (157 mg, 0.828 mmol). La

15

mezcla se calentó en argón en un vial sellado a 115°C durante ~4 días. Las dos mezclas de reacción se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó con DMSO y agua (-10% en volumen de DMSO), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC en fase reversa. Las fracciones seleccionadas se recogieron y se liofilizaron proporcionando dos isómeros como sólidos blancos como sus sales de ácido trifluoroacético.

5 1. 1<sup>er</sup> pico 583: Rendimiento: 29.1 mg.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.90 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 0.98 - 1.02 (m, 3 H) 1.45 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 2.59 (dtd, J=13.89, 6.95, 6.95, 3.52 Hz, 1 H) 4.43 - 4.47 (m, 2 H) 4.76 - 4.83 (m, 2 H) 7.70 (d, J=5.87 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=6.26 Hz, 1 H)

LCMS m/z 319.3 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.73 min. HRMS(A) m/z 319.1391 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.89 min

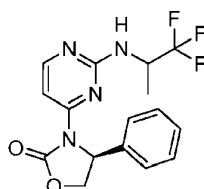
10 2. 2<sup>o</sup> pico 584: rendimiento: 38.5 mg.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 0.87 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 0.98 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 1.45 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 2.48 - 2.60 (m, 1 H) 4.40 - 4.49 (m, 2 H) 4.88 - 4.95 (m, 2 H) 7.69 (d, J=5.87 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=6.65 Hz, 1 H)  
LCMS m/z 319.3 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.73 min.

HRMS(A) m/z 319.1385 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.88 min

### 15 Ejemplo 585

(4S)-4-fenil-3-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona

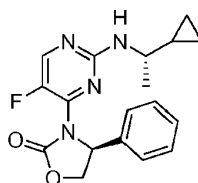


20 Una mezcla de (S)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona (40 mg, 0.145 mmol), 1,1,1-trifluoropropan-2-amina (82 mg, 0.725 mmol), la Base de Hunig (0.038 mL, 0.218 mmol) en DMSO (0.4 mL) se calentó bajo argón a 115°C durante ~3 días. Luego, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DMSO y agua (-10% en volumen de DMSO), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC en fase reversa. Las fracciones seleccionadas se recogieron y se liofilizaron proporcionando (4S)-4-fenil-3-(2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (relación de dos isómeros: 7/3) en forma de un sólido blanco como su sal de ácido trifluoroacético. LCMS m/z 353,2 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.78 min. HRMS(A) m/z 353.1231 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 1.92/1.96 min.

25

### Ejemplo 586

(S)-3-(2-((S)-1-ciclopropiletilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona



30 Una mezcla de (S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona (40 mg, 0.136 mmol), (S)-1-ciclopropiletanamina (34.8 mg, 0.409 mmol), la Base de Hunig (0.119 mL, 0.681 mmol) en DMSO (0.4 mL) se calentó en argón a 105-115°C durante ~18 h (alternativa: 120-135°C durante ~90 min). Luego, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DMSO y agua (~10% en volumen de DMSO), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó mediante HPLC en fase reversa. Las fracciones seleccionadas se recogieron y se liofilizaron proporcionando (S)-3-(2-((S)-1-ciclopropiletilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona (26 mg) en forma de un sólido blanco su sal de ácido trifluoroacético.

35

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm -0.14 - -0.05 (m, 1 H) 0.01 - 0.08 (m, 1 H) 0.23 - 0.31 (m, 1 H) 0.36 - 0.44 (m, 1 H) 0.78 - 0.86 (m, 1 H) 1.19 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 3.05 - 3.14 (m, 1 H) 4.25 - 4.32 (m, 1 H) 4.89 - 4.90 (m, 1 H) 5.77 (t, J=8.61 Hz, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 5 H) 8.15 (d, J=3.52 Hz, 1 H).

40 LCMS m/z 343.1 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 0.88 min. HRMS(A) m/z 343.1577 (M + H)<sup>+</sup>, Rt 2.09 min

Los compuestos en la Tabla 26 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del



Ejemplo 586.

Tabla 26.

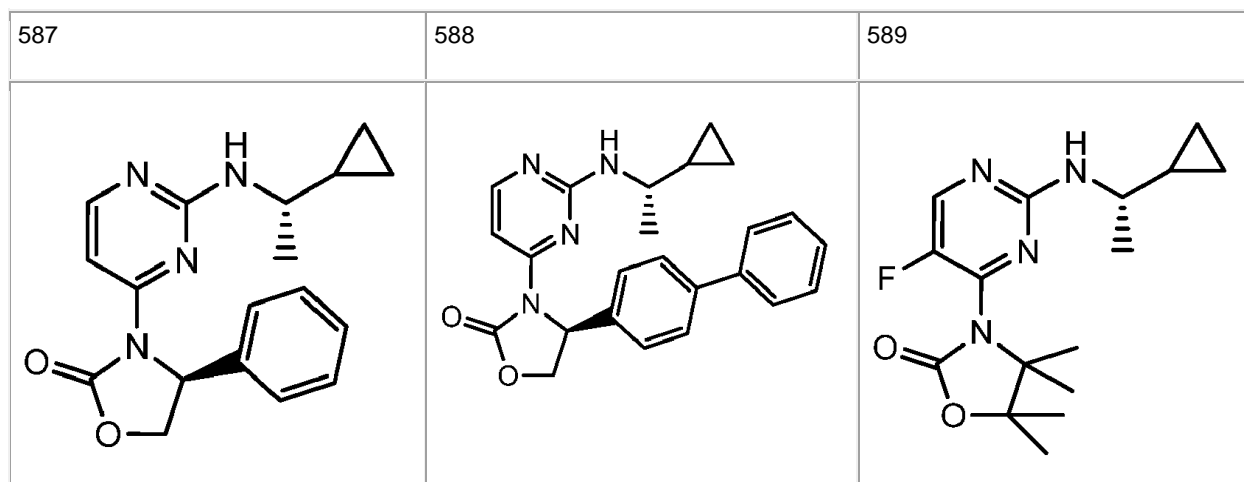


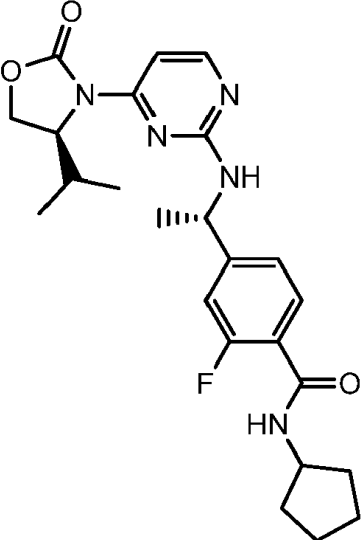
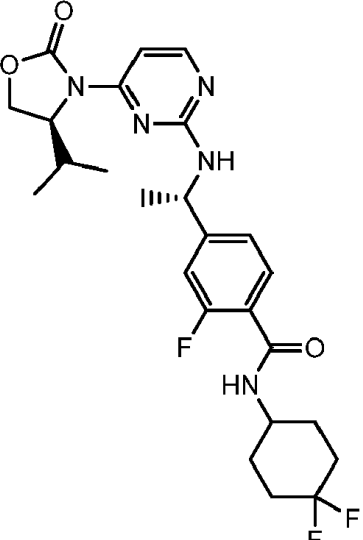
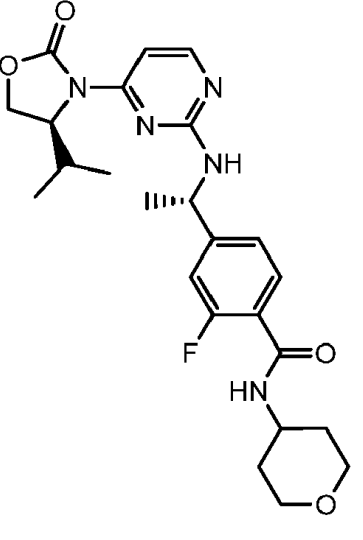
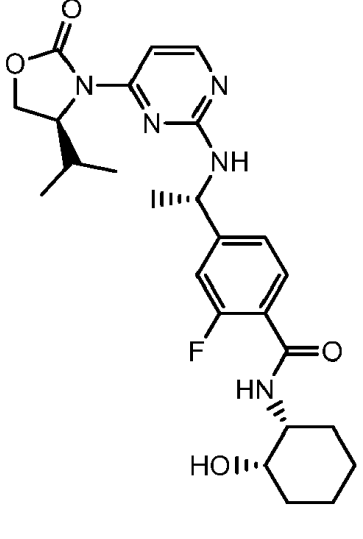
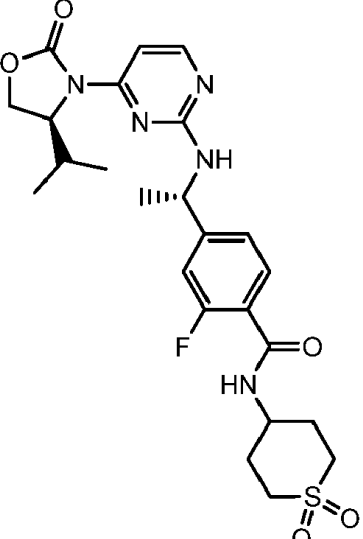
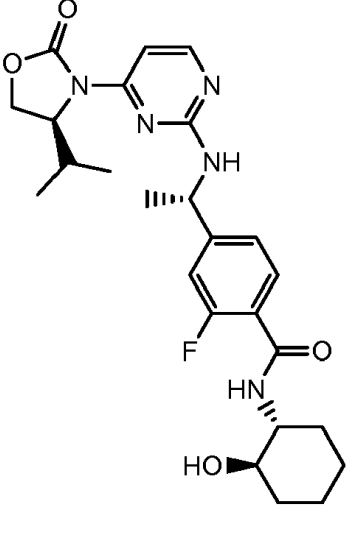
Tabla 27. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 26.

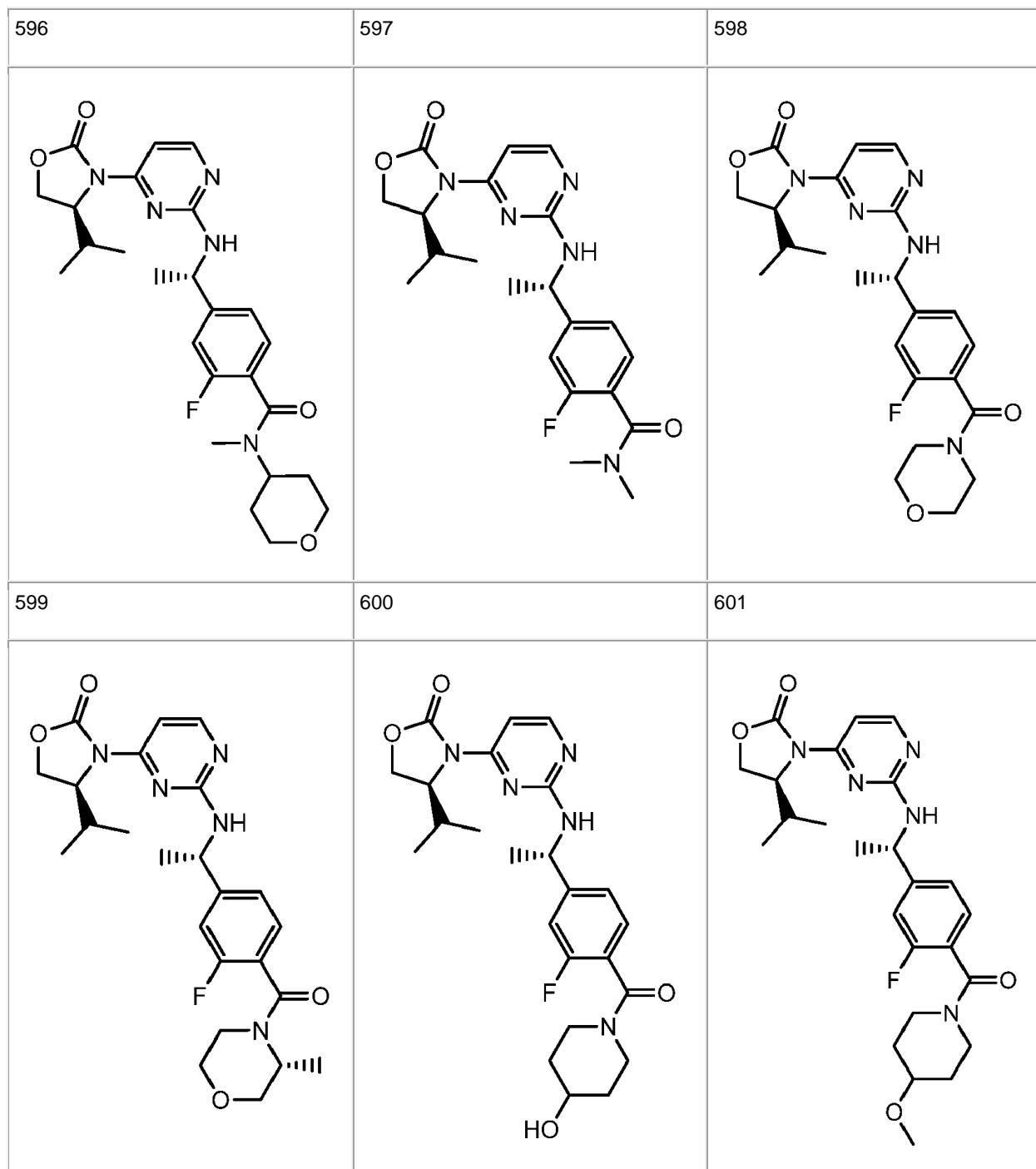
5

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
587: (S)-3-(2-((S)-1-ciclopropiletilamino)pirimidin-4-il)-4-feniloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) -0.55 - -0.27 (m, 1 H), -0.01 (m, J=9.00, 4.30 Hz, 1 H), 0.12 - 0.32 (m, 1 H) 0.35 - 0.50 (m, 1 H) 0.64 - 0.93 (m, 1 H) 1.28 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 2.77 - 3.00 (m, 1 H) 4.26 (dd, J=1.00 Hz, 1 H) 4.76 - 4.95 (m, 1-2 H; superpuesto con el solvente) 5.75 (dd, J=1.00 Hz, 1 H) 7.17 - 7.52 (m, 5 H) 7.78 (d, J=1.00 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=7.04 Hz, 1 H)	MS m/z 325.2 (M + H) <sup>+</sup> ; Rt-0.77 min. HRMS(A) m/z 325.1664 (M + H) <sup>+</sup> ; Rt-1.53 min
588: (S)-4-(bifenil-4-il)-3-(2-((S)-1-ciclopropiletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 0.01 (m, J=4.30 Hz, 1 H) 0.14 - 0.26 (m, 1 H) 0.33 - 0.45 (m, 1 H) 0.73 - 0.85 (m, 1 H) 1.28 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 2.91 - 3.02 (m, 1 H) 4.32 (dd, J=9.00, 4.30 Hz, 1 H) 4.89 - 4.96 (m, 1 H) 5.81 (dd, J=9.00, 4.30 Hz, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 3 H) 7.45 (t, J=7.63 Hz, 2 H) 7.59 - 7.64 (m, 2 H) 7.67 (m, J=8.20 Hz, 2 H) 7.79 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=7.04 Hz, 1 H)	MS m/z 401.3 (M + H) <sup>+</sup> ; Rt-0.89 min. HRMS(A) m/z 401.1988 (M + H) <sup>+</sup> ; Rt-1.89 min
589: (S)-3-(2-(1-ciclopropiletilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4,4,5,5-tetrametiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 0.17 - 0.24 (m, 1 H) 0.31 (dq, J=9.34, 4.71 Hz, 1 H) 0.41 - 0.55 (m, 2 H) 0.93 - 1.04 (m, 1 H) 1.26 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.42 (s, 6 H) 1.49 (s, 6 H) 3.34 - 3.42 (m, 1 H) 8.17 (d, J=3.13 Hz, 1 H) MS m/z 323.6 (M + H) <sup>+</sup> ; Rt-0.89 min. HRMS m/z 323.1891 (M + H) <sup>+</sup> ; Rt-2.10 min	HRMS(A) m/z 464.1125 (M + H) <sup>+</sup> ; Rt 2.28 min

Los compuestos en la Tabla 28 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 568

Tabla 28.

590	591	592
		
593	594	595
		



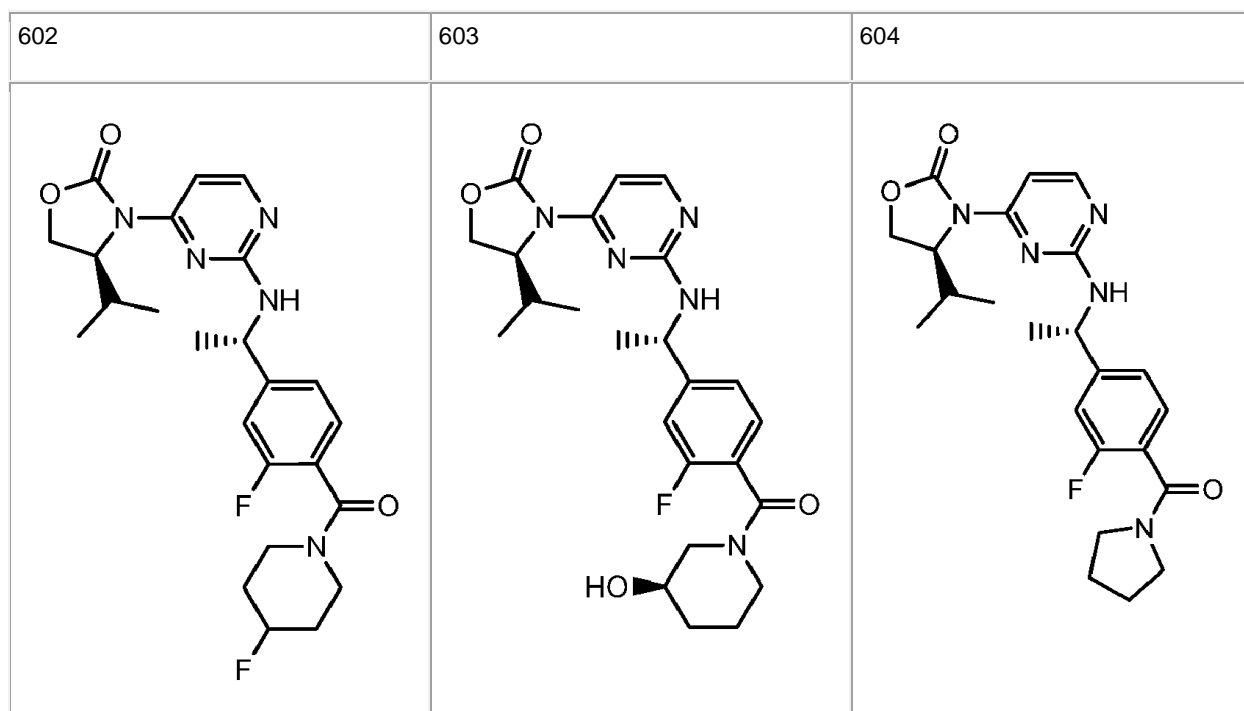


Tabla 29. Nombre químico, desplazamiento químico en RMN y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 28.

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
590: N-ciclopentil-2-fluoro-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida	(CD <sub>3</sub> OD) 8.14 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.13 - 7.31 (m, 2H), 5.17 (br. s., 1 H), 4.67 (br. s., 1 H), 4.34 - 4.41 (m, 2H), 4.24 - 4.33 (m, 1 H), 1.99 (dt, J = 11.7, 5.9 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.49 - 1.66 (m, 8H), 0.74 (br. s., 3H), 0.61 (br. s., 3H)	HRMS(A) m/z (M + H) <sup>+</sup> 456.2422
591: N-(4,4-difluorociclohexil)-2-fluoro-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida	(CD <sub>3</sub> OD) 8.14 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.70 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.64 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.12 - 7.32 (m, 2H), 5.16 (br. s., 1H), 4.67 (br. s., 1 H), 4.37 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 1.82 - 2.13 (m, 6H), 1.61 - 1.77 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 3H), 0.61 (br. s., 3H)	HRMS(A) m/z (M + H) <sup>+</sup> 506.2388
592: 2-fluoro-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)benzamida	(CD <sub>3</sub> OD) 8.13 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.71 (m, 2H), 7.13 - 7.29 (m, 2H), 5.16 (br. s., 1 H), 4.67 (br. s., 1 H), 4.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.01 - 4.16 (m, 1 H), 3.94 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.50 (td, J = 11.7, 2.0 Hz, 2H), 1.82 - 1.94 (m, 2H), 1.59 - 1.69 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 3H), 0.61 (br. s., 3H)	HRMS(A) m/z (M + H) <sup>+</sup> 472.2366
593: 2-fluoro-N-((1 R,2S)-2-hidroxiciclohexil)-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida	(CD <sub>3</sub> OD) 8.14 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 7.83 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.69 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.14 - 7.36 (m, 2H), 5.15 (d, J = 6.3 Hz, 1 H), 4.65 (br. s., 1 H), 4.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.96 - 4.05 (m, 1 H), 3.94 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.79 (dd, J = 10.4, 4.5 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 1.54 - 1.64 (m, 5H), 1.28 - 1.48 (m, 2H), 0.70 (br. s., 3H), 0.60 (br. s., 3H)	HRMS(A) m/z (M + H) <sup>+</sup> 486.2526
594: N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-2-fluoro-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida	(CD <sub>3</sub> OD) 8.14 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.15 - 7.31 (m, 2H), 5.16 (br. s., 1 H), 4.67 (br. s., 1 H), 4.36 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.13 - 4.27 (m, 1 H), 3.08 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.25 - 2.36 (m, 2H), 2.07	HRMS(A) m/z (M + H) <sup>+</sup> 520.203

ES 2 645 968 T3

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)benzamida	- 2.24 (m, 2H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.73 (br. s., 3H), 0.61 (br. s., 3H)	
595: 2-fluoro-N-((1R,2R)-2-hidroxiciclohexil)-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida	(CD <sub>3</sub> OD) 8.13 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.63 - 7.78 (m, 2H), 7.14 - 7.30 (m, 2H), 5.15 (br. s., 1 H), 4.67 (br. s., 1 H), 4.36 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.67 - 3.83 (m, 1 H), 3.38 - 3.51 (m, 1 H), 2.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.64 - 1.81 (m, 3H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.17 - 1.46 (m, 4H), 0.74 (br. s., 3H), 0.61 (br. s., 3H)	HRMS(A) m/z (M + H)+ 486.2521
596: 2-fluoro-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida	(CD <sub>3</sub> OD) 8.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 1H), 7.17 - 7.31 (m, 2H), 5.22 (br. s., 1 H), 4.60 - 4.76 (m, 2H), 4.33 - 4.44 (m, 2H), 4.02 (dd, J = 11.3, 4.3 Hz, 1 H), 3.91 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 3.45 - 3.65 (m, 2H), 3.07 - 3.21 (m, 1 H), 2.99 (s, 1 H), 2.80 (s, 2H), 1.81 - 2.05 (m, 3H), 1.52 - 1.71 (m, 5H), 0.78 (br. s., 3H), 0.63 (br. s., 3H)	HRMS(A) m/z (M + H)+ 486.2528
597: 2-fluoro-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)-N,N-dimetilbenzamida	(CD <sub>3</sub> OD) 8.14 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 1H), 7.13 - 7.31 (m, 2H), 5.20 (br. s., 1 H), 4.70 (br. s., 1 H), 4.33 - 4.45 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.92 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.76 (br. s., 1 H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (br. s., 3H), 0.62 (br. s., 3H)	HRMS(A) m/z (M + H)+ 416.2106
598: (S)-3-(2-((S)-1-(3-fluoro-4-(morfoline-4-carbonil)fenil)etilamin o)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.14 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.35 - 7.43 (m, 1 H), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 5.18 (br. s., 1 H), 4.69 (br. s., 1 H), 4.30 - 4.42 (m, 2H), 3.73 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 3.59 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.76 (br. s., 3H), 0.62 (br. s., 3H)	HRMS(A) m/z (M + H)+ 458.2209
599: (S)-3-(2-((S)-1-(3-fluoro-4-((R)-3-metilmorfoline-4-carbonil)fenil)etilamin o)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.14 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.76 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.14 - 7.31 (m, 2H), 5.20 (br. s., 1H), 4.70 (br. s., 1 H), 4.65 (br. s., 1 H), 4.34 - 4.45 (m, 2H), 4.29 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 3.75 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 3.51 - 3.67 (m, 2H), 3.43 - 3.51 (m, 1 H), 3.07 - 3.19 (m, 1 H), 1.76 (br. s., 1 H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.28 (br. s., 1 H), 0.77 (br. s., 3H), 0.62 (br. s., 3H)	HRMS(A) m/z (M + H)+ 472.2366
600: (S)-3-(2-((S)-1-(3-fluoro-4-(4-hidroxi piperidin-1-carbonil)fenil)etilamin o)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.14 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.16 - 7.29 (m, 2H), 5.18 (br. s., 1H), 4.70 (br. s., 1 H), 4.31 - 4.45 (m, 2H), 4.16 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1 H), 3.87 (br. s., 1 H), 3.48 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.05 - 3.22 (m, 1 H), 1.85 - 1.98 (m, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 2H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.49 - 1.55 (m, 1 H), 1.43 (br. s., 1 H), 0.76 (br. s., 3H), 0.62 (br. s., 3H)	HRMS(A) m/z (M + H)+ 472.2369
601: (S)-3-(2-((S)-1-(3-fluoro-4-(4-metoxi piperidin-1-carbonil)fenil)etilamin o)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.13 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.21 (d, J = 10.6 Hz, 1 H), 5.17 (br. s., 1 H), 4.69 (br. s., 1 H), 4.33 - 4.42 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 10.8, 6.5 Hz, 1 H), 3.40 - 3.60 (m, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 1.88 - 2.03 (m, 1 H), 1.79 (br. s., 1 H), 1.62 (br. s., 1 H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.49 (br. s., 1 H), 0.76 (br. s., 3H), 0.62 (br. s., 3H)	HRMS(A) m/z (M + H)+ 486.2523
602: (S)-3-(2-((S)-1-(3-fluoro-4-(4-fluoropiperidin-1-carbonil)fenil)etilamin	(CD <sub>3</sub> OD) 8.14 (d, J = 6.7 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.44 (m, 1H), 7.16 - 7.31 (m, 2H), 5.18 (br. s., 1 H),	HRMS(A) m/z (M +

Ejemplo: Nombre	<sup>1</sup> H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
o)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	4.93 (br. s., 1 H), 4.70 (br. s., 1 H), 4.29 - 4.43 (m, 2H), 3.91 (d, J = 11.3 Hz, 1 H), 3.70 (br. s., 1 H), 3.40 - 3.53 (m, 1 H), 1.93 - 2.06 (m, 1 H), 1.83 - 1.93 (m, 2H), 1.77 (dd, J = 10.2, 4.7 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.76 (br. s., 3H), 0.62 (br. s., 3H)	H)+ 474.2324
603: (S)-3-(2-((S)-1-(3-fluoro-4-((R)-3-hidroxi piperidin-1-carbonil)fenil)etilamin o)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.13 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.14 - 7.30 (m, 2H), 5.19 (br. s., 1H), 4.70 (br. s., 1 H), 4.30 - 4.44 (m, 2H), 3.71 (br. s., 1 H), 3.38 - 3.52 (m, 1 H), 3.08 - 3.19 (m, 1 H), 3.02 (br. s., 1 H), 1.96 (br. s, 1 H), 1.87 (br. s., 1 H), 1.66 - 1.81 (m, 1 H), 1.49 - 1.62 (m, 5H), 1.43 (br. s., 1 H), 0.78 (br. s., 3H), 0.63 (br. s., 3H)	HRMS(A) m/z (M + H)+ 472.2362
604: (S)-3-(2-((S)-1-(3-fluoro-4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil)etilamin o)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona	(CD <sub>3</sub> OD) 8.13 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.34 - 7.43 (m, 1 H), 7.14 - 7.30 (m, 2H), 5.18 (br. s., 1H), 4.70 (br. s., 1 H), 4.28 - 4.43 (m, 2H), 3.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.93 - 2.07 (m, 2H), 1.83 - 1.93 (m, 2H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.77 (br. s., 3H), 0.63 (br. s., 3H)	HRMS(A) m/z (M + H)+ 442.2263

#### Datos biológicos

Ensayo bioquímico IDH1 mutante: detección LC-MS de 2-HG.

5 La actividad catalítica del IDH1 R132H mutante se monitorizó usando la detección cuantitativa por cromatografía de líquidos/espectrometría de masas (LC-MS) de 2-HG, un producto de la reacción de reducción de alfa-KG dependiente de NADPH.

10 Más específicamente, las reacciones bioquímicas se realizaron a temperatura ambiente en placas de fondo plano Greiner de 384 pozos (Costar, No. de catálogo 781201) usando un volumen de reacción final de 30 µl y las siguientes condiciones de regulador de ensayo: HEPES 50 mM pH 7.4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, KCl 50 mM, DTT 1 mM, BSA al 0.02%, NADPH 5 µM y alfa-KG 100 µM.

15 La mezcla de reacción final contenía DMSO al 3.3% e inhibidores con concentraciones que oscilaban entre 0.02 y 50 µM. La enzima IDH1 se usó a una concentración final de 0.25 nM. Después de 45 minutos de incubación, las mezclas de reacción se inactivaron mediante la adición de 10 µl de ácido fórmico al 16% que contenía 800 nM de <sup>13</sup>C-2-HG) marcado con 5 carbonos. La proteína se precipitó luego mediante la adición de 2,5 volúmenes de acetonitrilo seguido de centrifugación (3000 x g, 20 minutos). La concentración de 2-HG en los sobrenadantes resultantes se midió por LC-MS (ver más abajo).

20 Método LC-MS. Los sobrenadantes de la mezcla de reacción se sometieron a separación cromatográfica en una columna BiobasicAX (2.1 mm x 20 mm, partícula de 5 µm, Thermo Scientific Inc.). Las fases móviles cromatográficas fueron A) 25 mM de bicarbonato de amonio y B) acetonitrilo (0.1% de hidróxido de amonio). La nicotinamida se eluyó a 1 mL/min usando un gradiente de B al 85-5% durante 0.9 minutos (sistema Agilent 1200SL LC, muestreador automático Thermofisher LX-4) y se analizó mediante monitoreo de reacción múltiple (MRM) en un espectrómetro de masas API4000 QTrap (ABSciex, Framingham, MA) en el modo de ionización por electroaspersión positiva (ESI+). Las transiciones de masa para 2-HG y <sup>13</sup>C-2-HG fueron 147→129 y 152→134, respectivamente. Las respuestas relativas (2-HG/<sup>13</sup>C-2-HG) se midieron a concentraciones de inhibidor variadas y se usaron para calcular valores IC<sub>50</sub> inhibitorios (curvas de regresión IC<sub>50</sub> normalizadas).

Expresión y purificación de proteínas R132.

30 IDH1 R132H se clonó en el vector pET47b usando los sitios de restricción XmaI/XhoI que produce un fragmento en marco, sitio His<sub>6</sub>-N-terminal escindible con proteasa. Este plásmido se transformó en células Rosetta™ 2(DE3) (Novagen). En matraces agitados, se cultivaron 8L de células en Caldo Terrific (Teknova) (más kanamicina 50 µg/ml y cloranfenicol 34 µg/ml) a 37°C a una OD<sub>600</sub> de 0.8 y la expresión de proteína se indujo mediante la adición de IPTG a una concentración de 0.20 mM Las células se cultivaron posteriormente durante 18 horas a 18°C.

His<sub>6</sub>-IDH1 (R132H) Proteína no cortada

MAHHHHHSAALEVLFQGPMSKKISGGSVVEMQGDDEMTRIIWELIKEKLIFPYVELDL  
 HSYDLGIENRDATNDQVTKDAAEAIAKHNHVGKVCATITPDEKRVVEEFKLMQMWKSPNGT  
 IRNILGGTVFREAIICKNIPRLVSGWVKPIIIGHHAYGDQYRATDFVVPGPGKVEITYTPSD  
 GTQKVITYLVHNFEEGGGVAMGMYNQDKSIEDFAHSSFQMALSKGWPLYLSTKNTILKK  
 YDGRFKDIFQEIYDKQYKSQFEAQKIWYEHRLIDDMVAQAMKSEGGFIWACKNYDGDV  
 QSDSVAQGYGSLGMMTSVLVCPDGKTVEAEAAHGTVTRHYRMYQKGQETSTNPIASIF  
 AWTRGLAHRKLDNNKELAFFANALEEVSITIEAGFMTKDLAACIKGLPNVQRSDYLNT  
 FEFMDKLGENLKIKLAQAKL (stop) (SEQ ID NO: 1)

IDH1 (R132H) Proteína con corte de precisión (gpg N-terminal es un artefacto de clonación)

GPGMSKKISGGSVVEMQGDDEMTRIIWELIKEKLIFPYVELDLHSYDLGIENRDATNDQVT  
 KDAAEAIKHNHVGKVCATITPDEKRVVEEFKLMQMWKSPNGTIRNILGGTVFREAIICKNIP  
 RLVSGWVKPIIIGHHAYGDQYRATDFVVPGPGKVEITYTPSDGTQKVITYLVHNFEEGGG  
 VAMGMYNQDKSIEDFAHSSFQMALSKGWPLYLSTKNTILKKYDGRFKDIFQEIYDKQYK  
 SQFEAQKIWYEHRLIDDMVAQAMKSEGGFIWACKNYDGDVQSDSVAQGYGSLGMMTS  
 VLVCPDGKTVEAEAAHGTVTRHYRMYQKGQETSTNPIASIFAWTRGLAHRKLDNNKE  
 LAFFANALEEVSITIEAGFMTKDLAACIKGLPNVQRSDYLNTFEFMDKLGENLKIKLAQA  
 KL (stop) (SEQ ID NO: 2)

5 Purificación

Las células se homogeneizaron en regulador de lisis con inhibidores de proteasa (tabletas inhibidoras de proteasa sin EDTA cOplete (Roche), 1 tableta por 50 mL de regulador), seADN, y PMSF 200 µM y se sometieron a lisis en un Microfluidizer. Después de la lisis, se añadió Triton X-100 al 0.1% y se agitó a 4°C durante 30 minutos.

10 El lisado eliminado se cargó en 2 columnas crudas HisTrap FF de 2 x 5 mL (GE), se lavó extensamente con regulador de lisis hasta que el A<sub>280</sub> se estabilizó y se eluyó con regulador de elución de Ni. Las fracciones pico eluidas se concentraron a 30 mL, se añadió EDTA a 1 mM y la proteasa de prescripción GST se añadió a 3U/100 µg de proteína. La muestra se dializó contra 2L de regulador de diálisis I (MWCO 50kDa) durante 6 horas a 4°C y luego se dializó contra 2L de regulador de diálisis II durante al menos 6 horas más. La muestra escindida de GST-Pre-scission se sacudió con Glutathione Agarose Beads, se centrifugó y luego el sobrenadante se cargó a través de una columna HisTrap HP de 5 mL y se recogió el flujo pasante.

20 El flujo pasante se diluyó luego Tris 20 mM pH 7.4 y TCEP 1 mM enfriados con hielo hasta que la conductividad descendió a menos de 5 mS/cm (una dilución aproximadamente tres veces mayor). Esta muestra se hizo fluir a través de una columna HiTrap Q y el flujo a través se concentró a 10 mL y se cargó en una columna equilibrada de Superdex 200 de 26/60 usando SEC Buffer como fase móvil. Las fracciones pico se recogieron, se concentraron y se dividieron en partes alícuotas.

Regulador de lisis: Tris 50 mM, pH=7.4, NaCl 500 mM, imidazol 20 mM y TCEP 1 mM

Regulador de elución Ni: Tris 50 mM, pH=7.4, NaCl 150 mM, imidazol 200 mM y TCEP 1 mM

Regulador de diálisis I: Tris 20 mM, pH=7.4, NaCl 150 mM, TCEP 1 mM e imidazol 50 mM

Regulador de diálisis II: Tris 20 mM, pH=7.4, NaCl 150 mM y TCEP 1 mM

25 SEC Buffer: Tris 20 mM, pH = 7,4, NaCl 150 mM y TCEP 1 mM

Los resultados del ensayo bioquímico IDH1 mutante (mIDH R132H) se dan en la Tabla 30. Algunos de los ejemplos se ejecutaron en el ensayo múltiples veces y, por lo tanto, los valores de IC<sub>50</sub> se expresan como un rango de actividad.

Ensayo bioquímico de fluorescencia

El mutante IDH1 (R132H) cataliza la forma reducida de NADP<sup>+</sup> (NADPH) y α-cetoglutarato (α-KG) para formar

5 nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP+) y R (-)-2-hidroxiglutarato (2HG). La reacción se puede controlar cinéticamente siguiendo la oxidación de NADPH a NADP+ que se mide usando fluorescencia, excitación a 355 nm y emisión a 530 nm. Las reacciones se controlaron usando el Perkin-Elmer Envision, Modelo 2101. Más específicamente, las reacciones bioquímicas se realizaron a temperatura ambiente en placas de fondo plano Greiner de 384 pozos (catálogo No.781076) usando un volumen de reacción final de 20 µl y las siguientes condiciones de regulador de ensayo: HEPES 50 mM pH 7.5, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 1 mM, BSA al 0.02%, Tween-20 al 0.02%, NADPH 10 µM y α-KG 100 µM. La mezcla de reacción final contenía DMSO al 2.5% y compuestos de prueba con concentraciones que oscilaban entre 0.0000008-25 µM. La enzima IDH1 (R132H) se usó a una concentración final de 10 nM. La adaptación de la curva para las determinaciones de la respuesta a la dosis IC<sub>50</sub> se realizó en el módulo Helios del paquete de software DAVID. Se utilizó el modelo logístico de 4 parámetros:  $y = \min + ((\max - \min)/1 + (x / IC_{50})^{\text{pendiente}})$

10

Tabla 30. Resultados de los ensayos LC-MS y bioquímicos de fluorescencia.

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (µM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (µM) fluorescencia
1	0.084 - 0.236	
2	>50	
3	0.086 - 0.575	0.091-0.501
4	4.612	
5	0.410-0.600	
6	12.175	
7	2.527	
8	13.011	
9	6.444	
10	0.355-0.419	
11	0.770 - 4.552	
12	1.990 - 2.391	9.55
13	18.344 - 29.100	
14	2.333 - 2.814	
15	5.383	
16	>50	
17	7.625	
18	>50	
19	>50	



ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
20	>50	
21	4.169	
22	19.671	
23	0.502 -0.591	
24	3.564	
25	18.182 - >50	
26	>50	
27	2.486 - 2.730	
28	4.427 - 4.625	
29	4.630 - 11.566	
30	1.072	
31	1.721	
32	9.797	
33	3.483	
34	7.588	
35	0.222 - 0.273	
36	17.576	
37	4.595	
38	>50	
39	8.806	
40	20.34	
41	0.291 - 0.581	
42	0.584	
43	7.686	
44	0.125	

ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
45	>50	
46	0.234	
47	7.481	
48	2.090 - 2.601	1.91
49	2.803	
50	0.076 - 0.100	
51	19.457	
52	23.847	
53	3.852	
54	0.141	
55	3.494	
56	9.502	
57	1.393-3.153	7.58
58	>50	
59	0.575	
60	0.052	0.094
61	12.729	
62	0.117 - 0.178	
63	0.085 - 0.124	
64	6.79	
65	0.25	
66	0.073	
67	5.342	
68	6.302	
69	0.127 - 0.390	

ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
70	0.195 - 0.230	
71	20.503	
72	37.361	
73	0.316	
74	2.569	
75	1.338	4.27
76	8.008	
77	11.26	
78	28.611	
79	0.09	
80	0.679	
81	0.103	
82	0.163 - 0.217	
83	0.238 - 0.462	
84	0.075	
85	1.061	17.9
86	9.767	
87	0.126	0.245
88	0.148 - 0.344	
89	0.203	0.308
90	0.272	0.275
91	2.875	
92	0.211 - 0.544	0.598
93	0.405 - 0.905	
94	4.487	

ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
95	0.655	0.571
96	>50	
97	0.195	0.166
98	0.628	
99	0.184	
100	0.169	
101	2.382	
102	0.401	
103	3.184	
104	0.207	
105	0.352	0.352
106	1.918	
107	3.445	
108	>50	
109	0.542	0.939
110	0.188	0.284
111	0.125	
112	7.768	
113	1.925	
114	0.697	1.14
115	0.092	0.126
116	2.038	
117	0.163 - 0.217	
118	1.302 - 2.152	
119	0.117	0.149

ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
120	0.258-0.847	
121	0.081-0.448	
122	0.157-0.379	
123	0.112	0.162
124	0.081 - 0.298	0.791
125	1.012	
126	0.118	
127	0.158	0.215
128	0.565	
129	0.467	
130	0.549 - 0.615	
131	14.319	
132	31.016	
133	7.115	
134	3.102	
135	11.6	
136	6.455	
137	3.14	
138	1.061	
139	1.252	2.5
140	0.089	0.114-0.181
141	0.095	
142	0.390 - 0.512	
143	>50	
144	>50	

ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
145	6.807	
146	11.362	
147	6.445	
148	3.544	
149	0.647	
150	0.53	0.538
151	1.363	
152	0.385	0.598
153	0.759	0.582
154	0.049	0.091
155	0.04	
156	0.232	0.248
157	>50	
158	0.873	1.41
159	0.287	
160	6.078	
161	6.502	
162	0.009-0.035	0.020-0.043
163	0.149	
164	0.067	0.0339
165	0.183	0.143
166	0.637	1.56
167	0.254	
168	0.102	
169	0.195	

## ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) fluorescencia
170	1.083	
171	6.161	
172	0.245 - 0.274	
173	2.908	
174	0.056 - 0.118	0.283
175	8.156	
176	0.125	0.138
177	4.333	
178	0.097	0.0687
179	5.973	
180	0.194	
181	10.232	
182	0.309-0.370	
183	36.818	
184	0.696	
185	6.066	
186	0.04	
187	3.899	
188	0.089	0.17
189	0.117	
190	2.134	
191	6.969	
192	0.221	0.294
193	0.097	
194	4.333	

ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
195	5.748	
196	0.083	
197	15.05	
198	0.173	0.179
199	2.435	
200	0.08	0.0665
201	0.927	
202	0.025	0.0541
203	1.856	
204	0.062	0.0955
205	0.199	0.219
206	1.458	0.81
207	0.069	0.0169
208	0.085	0.108-0.183
209	0.088	0.0881
210	0.576	0.343
211		0.439
212	0.132	0.024
213	2.913	
214	0.298	0.791
215	0.390	0.419
216	0.031	0.0206
217	0.177 - 0.206	0.079-0.146
218	1.373	0.625
219	0.613	



ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
220	0.529	0.247
221	0.098	0.0476
222	0.505	0.296
223	0.293	0.14
224	<0.022	0.0166
225	0.026	0.0173
226	0.114	0.0832
227	0.065	0.0339
228	0.067	0.0463
229	0.113	0.0662
230	0.072	0.0415
231	0.327	0.242
232	0.251	0.755
233	0.147	0.0684
234	> 50	> 25
235	0.039	0.0141
236	0.372	0.338
237	0.877	0.219
238		9.8
239	0.038	0.073
240	0.030	0.0506
241	0.155	0.213
242	0.048	0.242
243	0.260 - 0.914	1.21-1.6
244	0.863	0.774

ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
245	0.184	0.103
246	0.497 - 0.589	0.236-0.316
247	1.373	1.79
248	0.687	0.842
249	0.585	0.616
250	0.031	0.0468
251	0.064	0.0878
252	0.033	0.0608
253		0.559
254	0.656	1.12
255	10.369	
256	0.197	
257	0.242 - 0.282	0.221-0.27
258	0.378	
259	2.569	
260	0.186	
261	0.040	0.0639
262	0.058	0.0991
263		0.679
264	0.108	
265	<0.022	0.0232
266	0.152	
267	3.308	
268	20.567	
269	0.467	

ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
270	0.463	
271	0.100	0.108
272	1.717	2.28
273	0.202	0.143
274	0.104	0.0524
275	0.261	0.273
276	0.298	0.175
277	0.094	0.0899
278	0.241	0.29
279	0.312	
280	7.823	
281	<0.022	
282	0.180	
283	0.538	0.635
284	2.023	1.38
285	0.390	0.375
286	1.807	2.54
287	34.794	> 25
288	0.053	0.269
289	0.316	0.19
290	2.222	0.414-0.975
291		4.64
292	0.049	0.0645
293	2.696	
294	0.095	0.648

## ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
295	0.342	0.252
296	0.085	
297		0.848
298	0.188	1.04
299	4.052	10.4
300	1.639	1.84
301		0.0887
302	0.131	
303		0.326
304	2.107	
305	0.065	0.0413
306	4.043	12.5
307		0.225
308	0.259	0.703
309	0.868	1.66
310	36.281	> 25
311	4.139	
312	0.051	0.024
313	0.073	0.0799
314	1.311	1.59
315	5.916	
316	0.131	
317	0.050	
318	5.007	
319	0.705	

ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
320	2.410	
321	1.214	
322	0.026	0.0666
323		17.1
324		0.483
325	15.718	18.5-21.4
326	0.115	0.268-0.369
327		19.2
328	0.329 - 1.144	0.558-0.843
329	2.164	5.62
330	0.026	0.0545
331	6.083	7.65
332	0.052 - 0.072	0.0693
333	0.128	0.335
334	0.646	
335		6.53
336		0.236
337		7.22
338	0.148	0.145
339	3.101	4.4
340	<0.022	0.0276
341		2.13
342	0.029	0.0278
343		4.08
344		0.265

ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) fluorescencia
345	> 50	
346	32.256	
347	> 50	
348	> 50	
349	4.010	24.2
350	0.583	0.731
351	> 50	
352	> 50	
353	> 50	
354	> 50	
355	33.589	> 25
356	1.642	4.53
357	13.229	
358	0.864	1.53
359	> 50	> 25
360	3.035	4.37-11.9
361	0.781	0.736
362	0.063	0.0621
363	14.441	23.3
364	0.964	1.06
365	> 50	> 25
366	2.602	20.2-21.7
367	20.809	> 25
368	0.706	0.862
369	> 50	> 25

ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
370	6.649	3.01
371	25.036	> 25
372		4.19
373	39.696	> 25
374	1.617	1.89-2.42
375	> 50	> 25
376	2.321	3.27-4.33
377		>25
378		4.19
379		> 25
380		0.839
381		20
382	0.203	0.349
383		5.16
384	0.068	0.107
385		22.5
386		4.74
387		20.6
388		4.37
389		1.83
390	0.140	0.213
391		2.35-5.33
392	0.694	0.355-0.697
393		12.1
394	0.268	0.34

ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
395		9.36
396	0.189	0.224
397		7.14
398	0.094 - 0.123	0.189
399		> 25
400		0.648
401		19
402	0.362	0.39
403		> 25
404		0.964
405		21.1
406		1.82
407		6.39
408	0.237	0.349
409		1.35
410	0.340 - 0.440	0.098-0.521
411	2.907	
412	0.190	
413	21.616	
414	6.026 - 7.675	5.47-8.32
415	26.674	
416	1.592	
417	20.287	
418	0.808	
419	2.833	



ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
420	> 50	
421	27.999	> 25
422	2.136	3.81
423	7.595	14.8
424	0.162	0.491-0.747
425	0.909	2.45
426	<0.022 - 0.038	0.019-0.058
427	1.229	2.09
428	> 50	> 25
429	6.407	9.78
430	0.133	0.0908
431	0.568	0.811
432	0.040	0.0448
433	6.675	5.31
434	0.153	2.19-3.96
435		> 25
436	0.291	0.364-0.373
437		2.69-3.18
438		> 25
439		6.155
440	0.125	0.105-0.122
441	4.229	1.63-10.6
442	0.136	0.225
443	0.063 - 0.077	0.0414
444	0.040	0.0266

ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
445	2.526	2.46
446	0.079 - 0.081	0.039
447	3.876	
448	0.034	0.0373
449		5.43
450	0.062	0.0518
451	0.207	0.386
452	0.063 - 0.065	0.134
453	11.400	14.5
454	0.401	0.601
455	6.218	> 25
456	0.082	0.041
457	<0.022	0.013
458	0.069	0.0588
459	0.991	1.16
460		
461	2.275	
462	1.924	2.87
463	> 50	
464	<0.022	0.020-0.055
465		0.164
466	0.665	0.821
467		9.82
468		3.03-11.8
469	0.077	0.185-0.198

## ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
470	0.075	0.172
471	0.925	0.78
472		14.8
473		0.0986
474		7.1
475	0.341	0.355
476	> 50	
477	> 50	
478	> 50	
479	> 50	
480	> 50	
481	0.780	2.52
482	>50	>25
483	0.096	0.202
484	5.160	21.3
485		2.12
486		0.873
487		1
488	0.311	0.437
489		4.15
490		2.61
491		0.821
492		0.249
493	0.067	0.139
494	1.649	0.595

## ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
495	0.712	0.734
496	0.751	0.723
497		1.13
498		5.27
499		2.39
500		1.45
501		0.494
502		0.305
503	0.546	0.96
504	0.268	0.243
505		0.275
506		0.46
507		0.0773
508	0.553	0.484
509	0.553	0.484
510		0.0294
511	0.062	
512	0.450	0.38
513		0.0336
514		
515		0.0287
516	0.082	0.0592
517		1.58
518		0.0785
519	0.123	0.363

ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
520	0.080	0.053-0.321
521		0.23
522		0.745
523		0.165
524	0.026	0.0211
525	0.085	0.108-0.183
526	0.088	0.0427
527		0.0851
528	0.077	0.0613
529	0.117	0.0622
530	<0.022	0.00835
531		0.00812
532		0.0727
533	0.307	0.227
534	0.188	0.331
535		0.183
536		0.104
537	0.400	0.257
538	0.416	0.268
539		2.66
540	0.878	0.573
541	0.266	0.0899
542	0.090	0.0877
543		> 25
544	0.075	0.0477

## ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> (μM) fluorescencia
545		0.0943
546	0.059	0.0423
547	0.158	0.146
548	0.184	
549	1.840	
550	0.791	0.276
552	<0.022	0.0199
553	0.521	0.41
554	0.075	0.217
555	<0.022	
556	<0.072	
557	0.246	0.237
558		0.283
559		17.6
560		25
561		0.552
562		0.364
563		0.04
564		0.0501
565		0.309
566	0.135	0.13
567		5.41
568	0.086-0.141	0.067-0.161
569		0.0575
570		0.0446

## ES 2 645 968 T3

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) fluorescencia
571		0.0742
572		0.0781
573		0.00786
574	0.204	0.324
575		1.91
576		2.37
577		1.65
578		1.07
579	0.911	0.591
580	0.153	0.193
581	0.260	0.432
582		0.204
583		> 25
584		10.6
585		6.7
586	2.797	1.02
587		1.95
588	0.764	0.85
589		2.92
590	<0.022	0.006-0.009
591	<0.022	0.018
592	0.138	0.077
593	0.077	0.036
594	0.257	0.178
595	0.121	0.053

Ejemplo Número	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) LC-MS	Ensayo bioquímico IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M) fluorescencia
596	0.161	0.154
597	0.457	0.741
598	0.519	0.715
599	0.155	0.265
600	0.488	0.729
601	0.042	0.042
602	0.049	0.034
603	0.244	0.336
604	0.112	0.161

#### Ensayo celular IDH

El ensayo celular IDH consta de dos ensayos de comparación lado a lado: 1) ensayo de detección de oncometabolita 2HG utilizando LC-MS (ver Ensayo bioquímico IDH1 mutante para detalles de detección de LC-MS) y 2) ensayo de proliferación celular para monitorizar la muerte de células fuera del objetivo y para normalizar el cambio de nivel 2HG. Las cribas celulares IDH1 se ejecutaron con la línea celular HCT-116 (nivel endógeno expreso de IDH1mut R132H, disponible en líneas celulares humanas isogénicas Horizon Discoveries X-Man, catálogo # HD104-013). Las células se hicieron crecer en DMEM (LONZA Cat # 12-540F) con suero bovino fetal al 10% (Gibco cat # 10099) y 1X aminoácidos no esenciales (NEAA LONZA cat # 13-114E). Los ensayos del panel se realizaron periódicamente para probar la actividad del compuesto en líneas celulares con diferentes mutaciones endógenas - HT1080 (IDH1mut R132C, EMEM + FBS al 10%), SNU-1079 (IDH1mut R132C, RPMI + FBS al 10% + piruvato de sodio al 1%) y SW1353 (IDH2mut R172S, RPMI + 10% FBS + piruvato de sodio al 1%).

El proceso de ensayo es el siguiente:

Día 1: se sembraron las células en placas de 384 pozos (Corning Cat No. 3707) por triplicado tanto para la proliferación celular como para el ensayo 2HG, y se incubaron a 37°C, 95% de Rh, 5% de CO<sub>2</sub> durante la noche.

Día 2: los compuestos se diluyeron en serie 1:3 (dilución de 10 puntos a partir de soluciones de 10 mM en DMSO) y se suministraron a las placas de ensayo de células por medio de un dispensador acústico, con una concentración final que oscila entre 30  $\mu$ M y 1.5 nM. Las placas se devolvieron a la incubadora después del tratamiento y se incubaron durante 48 horas.

Día 4 Ensayo de proliferación: se añadió CTG (título de células, Promega parte # G755B) a las placas de ensayo y se leyó la señal de luminiscencia en el lector de placas.

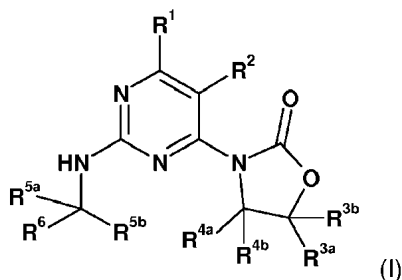
Día 4 Ensayo 2HG: La preparación de la muestra de extracción consistió en aspirar todos los medios de las placas de ensayo, agregar 70  $\mu$ l de metanol al 90% en agua, incubar hielo seco durante 15 minutos, centrifugar a 2000 rpm durante 30 minutos para asegurar que todas las partículas se sedimentaran y transfiriendo 30  $\mu$ l del sobrenadante en placas listas para LC-MS. A continuación sigue el análisis LC-MS.

Ciertos compuestos de la invención se han probado en el Ensayo Celular IDH.



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en el que:

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, arilo, heteroarilo o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido,

en el que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo y NH<sub>2</sub>;

R<sup>3a</sup> es hidrógeno, deuterio, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o bencilo y

10 R<sup>3b</sup> es hidrógeno, deuterio o alquilo C<sub>1-6</sub>; o

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se unen entre sí formando un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido,

15 en el que dichos anillos cicloalquilo y heterocíclicos están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, oxo, NH<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sup>4a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o metilen-dibenceno,

20 en el que dichos anillos de fenilo, bencilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocíclico de 5-6 miembros, fenoxi, -COOR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NHC(O)R<sup>b</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup> y

R<sup>4b</sup> es hidrógeno, deuterio o alquilo C<sub>1-3</sub>; o

R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se unen entre sí formando un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido,

25 en el que dichos anillos cicloalquilo y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, oxo, NH<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>,

siempre que solo uno de R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> y R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> estén unidos formando un anillo;

R<sup>5a</sup> es hidrógeno o deuterio;

R<sup>5b</sup> es hidrógeno, deuterio, metilo, etilo, CD<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F o CHF<sub>2</sub> y

30 R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido,

en el que dicho alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1-3</sub> y -OR<sup>a</sup>,

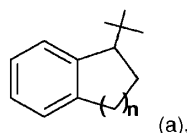
35 en el que dicho arilo, heteroarilo, heterocíclico y cicloalquilo C<sub>3-10</sub> están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo; hidroxilo; ciano; nitro; alcoxi C<sub>1-4</sub>; haloalquilo C<sub>1-3</sub>; haloalcoxi C<sub>1-3</sub>; alquilo C<sub>1-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>; fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno de forma independiente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocíclico de 5-6 miembros, fenoxi, -COOR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>,

40

- 5 -NHC(O)R<sup>b</sup> y NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>; heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxi C<sub>1-3</sub>; heterociclo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, oxo, NH<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>; -CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; -OR<sup>a</sup>; -C(O)R<sup>a</sup>; -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -COOR<sup>a</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>; -NHC(O)R<sup>a</sup>; -NHC(O)R<sup>b</sup>; -C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -C(O)NHR<sup>b</sup>; y -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>; o

R<sup>5b</sup> y R<sup>6</sup> se unen entre sí formando un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido o un

grupo opcionalmente sustituido de fórmula (a):



en el que n es 1, 2 o 3 y

- 10 dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub> y un grupo de fórmula (a) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocíclico de 5-6 miembros, benciloxi, -COOR<sup>b</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NHC(O)R<sup>b</sup> y -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>;

- 15 cada R<sup>a</sup> es independientemente fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C<sub>3-7</sub> opcionalmente sustituido,

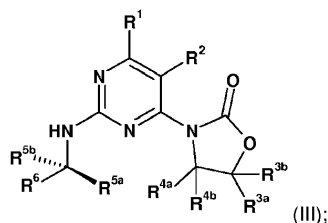
en el que dicho fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>,

- 20 en el que dicho heterociclo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-5</sub>, -C(O)R<sup>b</sup>, y -NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>, y

en el que dicho cicloalquilo C<sub>3-7</sub> está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, alcoxi C<sub>1-3</sub>, haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub> y alquilo C<sub>1-3</sub>; y

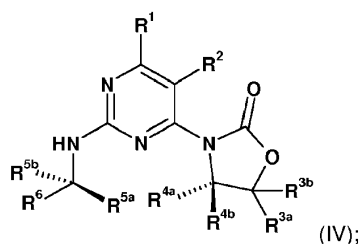
- 25 cada R<sup>b</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula (III)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 3. El compuesto según la reivindicación 2 de la fórmula (IV)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto según la reivindicación 3, en el que R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son ambos hidrógeno; o una sal farmacéuticamente



- il)amino)etil)benzamida;
- (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-amino-4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
- 5 (S)-4-isopropil-4-metil-3-(2-((S)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
- (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(6-fenilpiridin-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-((S)-1-(4-benzoilfenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(5-fenil-1,3,4-thiadiazol-2-il)etil) amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
- (4S)-4-isopropil-3-(2-(1-(5-fenilpirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
- 10 3-(5-fluoro-2-((1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
- (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- (S)-4-isopropil-3-(2-(((S)-1-(3-(m-tolil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
- 15 (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- (S)-4-Isopropil-3-{2-[(3-p-tolil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-amino]-pirimidin-4-il}-oxazolidin-2-ona;
- (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-isopropilfenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- 20 (S)-3-(2-((S)-1-(4-isobutoxi-3-metilfenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-(((S)-1-(4-isobutoxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-isobutoxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- 2-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxoxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida;
- 25 (S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(3-fluoro-4-(piperidin-1-carbonil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- N-ciclohexil-2-fluoro-4-((S)-1-(5-fluoro-4-((S)-4-isopropil-2-oxoxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida;
- N-ciclohexil-2-fluoro-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxoxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida; y
- (S)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- (S)-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(5-fluoro-2-(1-(4-fenoxifenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-((S)-1-(4-(4-fluorofenoxi)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- 35 (S)-3-(2-((S)-1-(4-(((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;

- (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluorofenoxi)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluorofenoxi)pirazin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
 (S)-4-isopropil-3-(2-((S)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona; y  
 5 (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:  
 (S)-3-(2-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4,4-dimetiloxazolidin-2-ona;  
 (S)-3-(6-cloro-2-(1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;  
 10 (S)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil) fenil) etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro -4-(trifluorometil) fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
 2-cloro-N-ciclopentil-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(4-((3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(4-(4,7-diazaspiro[2.5]octan-4-ilmetil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
 15 (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-isobutoxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona;  
 (S)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-isobutoxifenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-isopropiloxazolidin-2-ona; y  
 2-fluoro-N-(trans-4-hidroxiciclohexil)-4-((S)-1-(4-((S)-4-isopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida;  
 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que  
 cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente hidrógeno, deuterio, halo, hidroxilo, NH<sub>2</sub>, arilo, heteroarilo o alquilo C<sub>1-4</sub>  
 opcionalmente sustituido,  
 en el que dicho alquilo C<sub>1-4</sub> está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno  
 25 independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo y NH<sub>2</sub>;
- R<sup>3a</sup> es hidrógeno, deuterio, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o bencilo y  
 R<sup>3b</sup> es hidrógeno, deuterio o alquilo C<sub>1-6</sub>; o  
 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> se unen entre sí formando un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo  
 heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido,
- 30 en el que dichos anillos cicloalquilo y heterocíclicos están cada uno opcionalmente sustituidos con uno o dos  
 sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, oxo, NH<sub>2</sub> y  
 alquilo C<sub>1-3</sub>;
- R<sup>4a</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, heteroarilo  
 opcionalmente sustituido o metilen-dibenceno,
- 35 en el que dichos anillos de fenilo, bencilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes  
 seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi C<sub>1-3</sub>,  
 haloalquilo C<sub>1-3</sub>, haloalcoxi C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, heteroarilo de 5-6 miembros, heterocíclico de 5-6  
 miembros, fenoxi, COOR<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NHC(O)R<sup>b</sup> y NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup> y  
 R<sup>4b</sup> es hidrógeno, deuterio o alquilo C<sub>1-3</sub>; o
- 40 R<sup>4a</sup> y R<sup>4b</sup> se unen entre sí formando un anillo cicloalquilo de 3-7 miembros opcionalmente sustituido o un anillo  
 heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido,

en el que dichos anillos cicloalquilo y heterocíclicos están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, oxo,  $\text{NH}_2$  y alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ,

siempre que solo uno de  $\text{R}^{3a}$  y  $\text{R}^{3b}$  y  $\text{R}^{4a}$  y  $\text{R}^{4b}$  estén unidos formando un anillo;

$\text{R}^{5a}$  es hidrógeno o deuterio;

5  $\text{R}^{5b}$  es hidrógeno, deuterio, metilo, etilo,  $\text{CD}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$  o  $\text{CHF}_2$  y

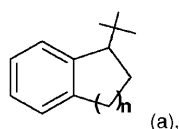
$\text{R}^6$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$  opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, o cicloalquilo  $\text{C}_{5-10}$  opcionalmente sustituido,

en el que dicho alquilo  $\text{C}_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-3}$  y  $-\text{OR}^a$ ;

10 en el que dicho arilo, heteroarilo, heterocíclico y cicloalquilo  $\text{C}_{5-10}$  están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo; hidroxilo; ciano; nitro; alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ ; haloalquilo  $\text{C}_{1-3}$ ; haloalcoxi  $\text{C}_{1-3}$ ; alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ ; fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-3}$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , heteroarilo de 5-6 miembros, heterocíclico de

15 5-6 miembros, fenoxi,  $\text{COOR}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NHC(O)R}^b$  y  $\text{NR}^b\text{R}^b$ ; heteroarilo de 5-6 miembros; heterociclo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, oxo,  $\text{NH}_2$  y alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ;  $-\text{CH}_2\text{R}^a$ ;  $-\text{OR}^a$ ;  $-\text{C(O)R}^a$ ;  $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ;  $-\text{COOR}^a$ ;  $-\text{SO}_2\text{R}^a$ ;  $\text{NHC(O)R}^a$ ; y  $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^b$ ; o

20  $\text{R}^{5b}$  y  $\text{R}^6$  se unen entre sí formando un grupo cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  opcionalmente sustituido o un grupo opcionalmente sustituido de fórmula (a):



en el que n es 1, 2 o 3 y

25 dicho cicloalquilo  $\text{C}_{3-7}$  y un grupo de fórmula (a) están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-3}$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , cicloalquilo  $\text{C}_{3-6}$ , heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclo de 5-6 miembros, benciloxi,  $\text{COOR}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NHC(O)R}^b$  y  $\text{NR}^b\text{R}^b$ ;

cada  $\text{R}^a$  es independientemente fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o heterocíclico de 4-7 miembros opcionalmente sustituido,

30 en el que dicho fenilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-3}$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-3}$  y alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ,

en el que dicho heterociclo de 4-7 miembros está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, oxo, alcoxi  $\text{C}_{1-3}$ , haloalquilo  $\text{C}_{1-3}$ , haloalcoxi  $\text{C}_{1-3}$  y alquilo  $\text{C}_{1-3}$ ; y

35 cada  $\text{R}^b$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica, en el que la enfermedad o trastorno asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica es un cáncer seleccionado de glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores neuroectodérmicos primordiales (pNET); leucemia, leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica (LMC), melanoma, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de colon, cáncer de pulmón, sarcoma, condrosarcoma central, condroma central y periosteal y fibrosarcoma.

45 15. Una combinación que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para la administración simultánea con o antes o después de uno o más de otros agentes terapéuticos.