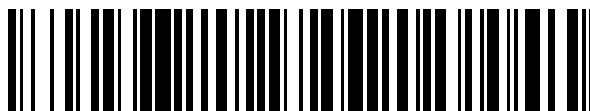


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 132**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/IB2014/059758**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14141153**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14716934 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2017 EP 2970242**

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

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361782211 P

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

24.01.2018

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

CHO, YOUNG SHIN;

LEVELL, JULIAN ROY;

LIU, GANG;

SHULTZ, MICHAEL DAVID y

VAN DER PLAS, SIMON CORNELIS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 651 132 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 compuestos de 3-pirimidinil-4-il-oxazolidin-2-ona novedosos, composiciones que contienen estos compuestos, el uso de tales compuestos en la inhibición de proteínas mutantes IDH que tienen una actividad neomórfica y en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con tales proteínas mutantes de IDH incluyen, pero no se limitan a, trastornos de proliferación celular, tal como cáncer.

Antecedentes de la invención

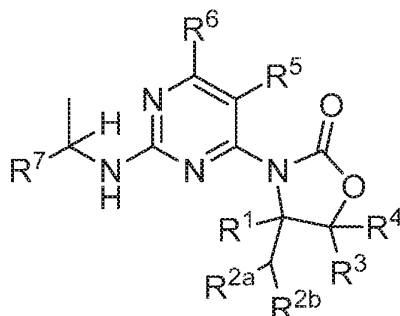
10 Isocitrato deshidrogenasa (IDH) es una familia de enzimas clave que se encuentra en el metabolismo celular. Son NADP⁺/NAD⁺ y metal oxidoreductasas dependientes de la enzima clase EC 1.1.1.42. Las proteínas de tipo natural catalizan la descarboxilación oxidativa de isocitrato para alfa-cetoglutarato que genera dióxido de carbono y NADPH/NADH en el proceso. También se les conoce para convertir oxalosuccinato en alfa-cetoglutarato. Las mutaciones en IDH1 (citósolica) e IDH2 (mitocondrial) se han identificado en varios tipos de cáncer que incluyen, pero no se limitan a, glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores neuroectodermales primordiales
15 supratentoriales, leucemia mieloide aguda (LMA), cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de colon, condrosarcoma, colangiocarcinoma, linfoma de células T periféricas, 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 residuos clave en el sitio activo: G97D, R100, R132, H133Q, y A134D para IDH 1, 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 Estas formas mutantes de IDH muestran una actividad neomórfica (también conocida como una ganancia de actividad de función), lo que reduce 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 enantioespecífica, lo que da como resultado la generación del D-enantiómero (también conocido como R enantiómero o R-2-HG). Las células normales tienen bajos niveles nativos de 2-Hg, mientras que las células albergan estas mutaciones en IDH1 o IDH2 muestran niveles significativamente elevados de 2-Hg. Los niveles elevados de 2-HG se han detectado en tumores que albergan las mutaciones. Por ejemplo, los niveles elevados de 2-HG se han detectado en el plasma de pacientes con IDH mutante que contiene AML. (Véase S. Gross *et al.*, J. Exp. Med., 2010, 207(2), 339). Los niveles elevados de 2-HG se asocian en gran medida con oncogénesis.

30 La IDH2 mutante también se asocia con el trastorno neurometabólico raro de aciduria D-2-hidroxi-glutarica de tipo II (D-2-AGH) tipo II). Se ha encontrado mutaciones de línea germinal de R140 en IDH2 en 15 pacientes que tuvieron D-2-AGH tipo II. Los pacientes que tienen este trastorno también han incrementado de forma consistente los niveles de D-2-Hg en su orina, plasma y líquido cefalorraquídeo. (Véase Kranendijk, M. *et al.*, Science, 2010, 330, 336). Finalmente, se ha mostrado que pacientes con Enfermedad de Ollier y Síndrome de Mafucci (dos trastornos raros que predisponen a tumores cartilaginosos) son somáticamente mosaico para las mutaciones en IDH1 y 2 y muestran altos niveles de D-2-HG. (Véase Aamary *et al.*, Nature Genetics, 2011 y Pansuriya *et al.*, Nature Genetics, 2011). El documento WO 2008/080937 desvela derivados de piridina para el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, existe una necesidad de moléculas pequeñas inhibitoras de proteínas IDH mutantes que tienen actividad neomórfica para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con estas proteínas.

40 Sumario de la invención

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



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R¹, R^{2a}, R^{2b} y R³- R⁷ se definen a continuación.

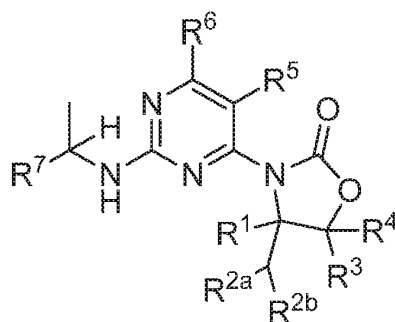
En un segundo aspecto, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 En un tercer aspecto, esta invención se proporciona para el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un inhibidor de una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica tal como reducir un alfa-cetoglutarato a 2-hidroxioglutarato (actividad neomórfica de 2-HG). De forma adecuada, esta invención se proporciona para el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal y como un inhibidor de IDH1 mutante que tiene una actividad neomórfica, tal como una actividad neomórfica de 2-HG, y/o una IDH2 mutante que tiene una actividad neomórfica, tal como una actividad neomórfica de 2-HG. Esta invención además se proporciona para el uso de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, 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.
- 10
- 15 En un cuarto aspecto, esta invención se proporciona para un método de tratar una enfermedad o trastorno asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto en necesidad del mismo. 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 primordiales supratentoriales (PNET); leucemia, tal como leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásico, y leucemia mielógena crónica (LMC); cáncer de piel, incluyendo melanoma; cáncer de próstata; cáncer de tiroides; cáncer de colon; cáncer de pulmón; sarcoma, incluyendo condrosarcoma central, central y condroma perióstico; y fibrosarcoma. En otra realización la enfermedad o trastorno es aciduria D-2-hidroxi-glutárica.
- 20
- 25 En un quinto aspecto, la invención se proporciona para un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con otro agente terapéutico.

Estos y otros aspectos de la presente invención se describen con mayor detalle en la siguiente descripción detallada de la invención.

Descripción detallada de la invención

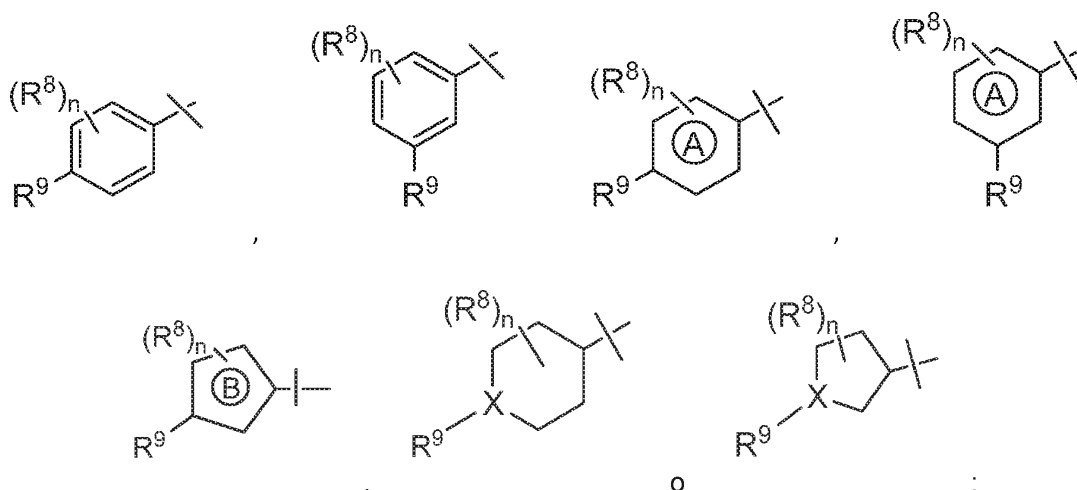
- 30 La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I)



(I)

en donde:

- R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;
 R^{2a} y R^{2b} se unen juntos formando un anillo ciclopropilo;
 35 R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o etilo o R³ y R⁴ se unen juntos formando ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo;
 R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halo, -C(O)OCH₃, alquilo de C₁₋₃ o haloalquilo de C₁₋₃;
 R⁷ es



el anillo A es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene de uno a tres átomos de nitrógeno;

el anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos cada seleccionado independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

X es N o CH;

cada R^8 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} o haloalcoxi de C_{1-3} ;

n es 1 o 2;

R^9 es hidrógeno, halo, haloalquilo de C_{1-3} , alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterocíclico de 5 o 6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-OR^{9a}$, $-SO_2R^{9a}$, $-C(O)NHR^{9a}$, CH_2R^{9b} o $CHCH_3R^{9b}$ proporcionado cuando X es N, R^9 es hidrógeno, haloalquilo de C_{1-3} , alquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, $-SO_2R^{9a}$ o $-C(O)NHR^{9a}$, en donde:

dicho alquilo de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, cada uno de ellos se selecciona del grupo que consta de: OH y fenoxi, y dicho cicloalquilo de C_{3-6} heterocíclico de 5 o 6 miembros, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, $-NRR$, alquilo de C_{1-6} , haloalquilo de C_{1-3} y haloalcoxi de C_{1-3} ;

R^{9a} se sustituye opcionalmente con alquilo de C_{1-6} , haloalquilo de C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido fenilo o heterocíclicos opcionalmente sustituidos, en donde:

dicho alquilo de C_{1-6} se sustituye opcionalmente con cicloalquilo de C_{3-6} ,

dicho cicloalquilo de C_{3-6} y heterocíclico se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, CH_2OH , $-NRR$, ciano, alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} y alcoxi de C_{1-3} , y

dicho fenilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, $-NRR$, alquilo de C_{1-6} , haloalquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-3} y haloalcoxi de C_{1-3} ;

R^{9b} es cicloalquilo de C_{3-6} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente, o heterocíclico opcionalmente sustituido, en donde

dicho cicloalquilo de C_{3-6} y heterocíclicos se sustituyen opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, CH_2OH , $-NRR$, $-NRC(O)CH_3$ heterocíclico de 4 a 6 miembros, ciano, halo, alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} y alcoxi de C_{1-3} , y dicho fenilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, cada uno se selecciona del grupo constituido por: halo, hidroxilo, ciano, alquilo de C_{1-6} , haloalquilo de C_{1-6} , alcoxi de C_{1-3} y haloalcoxi de C_{1-3} ; y

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} .

"Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado monovalente que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo de C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes como se definen en la fórmula (I). Los grupos alquilo pueden ser rectos o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen uno, dos o tres

ramificaciones. 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.

5 "Alcoxi" se refiere a cualquier porción alquilo unida a través de un puente de oxígeno (es decir, un grupo -O-alquilo de C₁₋₃ en donde alquilo de C₁₋₃ es como se define en la presente). Ejemplos de estos grupos incluyen, pero no se limitan a, de metoxi, etoxi y propoxi.

10 "Arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo que tiene un anillo aromático. Los grupos arilo son sistemas de anillo monocíclico o sistemas de anillo bicíclico. El anillo de arilo monocíclico se refiere a fenilo. Los anillos de arilo bicíclicos se refieren a naftilo y a anillos en el fenilo se fusiona a un cicloalquilo de C₅₋₇ o anillo de cicloalquenilo de C₅₋₇ como se define en la presente. Los grupos arilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la fórmula (I).

15 "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 anillo monocíclico o bicíclico. Por ejemplo, cicloalquilo de C₃₋₆ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se define en la fórmula (I). Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 "Cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo insaturado con el número especificado de átomos de carbono y tiene un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. Por ejemplo, cicloalquenilo de C₅₋₇ se refiere a un grupo cicloalquenilo de 5 a 7 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los grupos cicloalquenilo tienen un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. En otras realizaciones, los grupos cicloalquenilo tienen más de un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. Los anillos de cicloalquenilo no son aromáticos. Los grupos cicloalquenilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se define en la fórmula (I).

"Halo" se refiere a los radicales halógeno, de flúor, cloro, bromo y yodo.

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

"Haloalcoxi" se refiere a una porción haloalquilo unida a través de un puente de oxígeno (es decir, un grupo -O-haloalquilo de C₁₋₃ en donde haloalquilo de C₁₋₃ es como se define en la presente). Un ejemplo de un grupo haloalcoxi es trifluorometoxi.

30 "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 sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes como se define en la fórmula (I). Los grupos heteroarilo son sistemas de anillo monocíclico o se son sistemas de anillo bicíclico condensados. Los anillos heteroarilo monocíclico tienen de 5 a 6 átomos en el anillo. Los anillos de heteroarilo bicíclicos tienen de 8 a 10 miembros atómicos. Los anillos de heteroarilo bicíclico incluyen aquellos sistemas de anillo en donde un anillo de heteroarilo se fusiona a un anillo de fenilo. El 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, tetrozolilo, indonilo, isoindolilo, indolizino, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzimidazolilo, benzopirano, benzopirano, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzofurano, benzotiazolilo, benzotienilo, naftiridinilo, 1H-pirrolilo[2,3-b]piridinilo, tetrazolo[1,5-A]piridinilo, imidazo[2,1-b][1.3.4]tiadiazolilo y similares.

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

45 "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 anillo heterocíclico no son aromáticos. Los grupos heterocíclicos que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. El heterocíclico incluye sistemas de anillos en donde un átomo de azufre se incluye sistemas heterocíclicos anillo un significado azufre se oxida para formar SO o SO₂. Los grupos heterocíclicos sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como se define en la fórmula (I). Los grupos heterocíclicos son monocíclicos, espiro, o sistemas de anillo bicíclicos con puente o condensados. Los anillos heterocíclicos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos de anillo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen oxtanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidropirano, dihidropirano, oxatolanilo, ditiolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-ditianilo, oxatianilo, tiomorfolinilo, 1,1-dióxido de tetrahidro-tiopirano, 1,4-diazepanilo, y similares. Los sistemas de anillo heterocíclico condensado tienen de 8 a 11 átomos de anillo e

- incluye grupos en donde un anillo heterocíclico condensado con un anillo de fenilo, un anillo heteroarilo u otro anillo heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos condensados incluyen 2,3-dihidrobenzo[b] [1,4]dioxinilo, octahidro-pirrolol[1,2-a]pirazinilo, octahidro-pirido[1,2-a]pirazinilo, octahidro-pirrolol[3,4-c]pirrolilo, 5.6.7,8-dihidro-[1.2.4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, 5.6.7,8-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazinilo y similares. Los ejemplos de grupos heterocíclicos con puente incluyen 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diaza-biciclo[4.2.0]octanilo y similares. Los ejemplos de grupos espiroheterocíclicos incluyen 4,7-diaza-espiro[2,5]octanilo y similares.
- "Heterocíclico de 4-6 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico como se define anteriormente, que tiene de 4 a 6 átomos de anillo y que contiene de 1 a 4 heteroátomos.
- "Heterocíclico de 5-6 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico como se define anteriormente, que tiene 5 o 6 átomos de anillo y que contiene de 1 a 4 heteroátomos.
- "Opcionalmente sustituidos" indica que un grupo, tal como un alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocíclico, fenilo, y bencilo no puede sustituirse o el grupo puede sustituirse con un o más sustituyentes tal como se define en la fórmula (I).
- "Oxo" se refiere a un grupo de C=O.
- "Farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto que es adecuado para uso farmacéutico. Las sales y solvatos (por ejemplo, hidratos e hidratos de sales) de compuestos de la invención que son adecuados para su uso en el ámbito de la medicina, son aquellos en los que en el contraíón o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y solvatos sin contraíones o disolventes asociados farmacéuticamente aceptables se encuentran dentro del ámbito de la presente invención, por ejemplo, para su uso como 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 reemplaza con un sustituyente seleccionado desde el grupo de sustituyentes definidos. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la disposición implícita de que tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución resulta en un compuesto estable (es decir, uno que no se someta a transformación espontánea, por ejemplo, por hidrólisis, reorganización, ciclación o retirada y que es suficientemente sólido para sobrevivir el aislamiento de una mezcla de reacción). Cuando se indica que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más (según corresponda) átomos dentro del grupo puede sustituirse. Además, un único átomo dentro del grupo puede sustituirse por más de un sustituyente siempre que tal sustitución sea de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes adecuados se definen para cada grupo sustituidos u opcionalmente sustituido.
- Los expertos en la materia apreciarán que las sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden prepararse. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación final del compuesto, o al reaccionar de forma separada el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.
- Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanfor-sulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etan-disulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, lauril-sulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilo-sulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoro-acetato.
- Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden obtenerse a partir de las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.
- Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden obtenerse a partir de las 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, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.
- Las bases inorgánicas a partir de las cuales pueden obtenerse a partir de las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales a partir de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se obtienen a partir de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden obtenerse a partir de las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas que se presentan naturalmente, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropil-amina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietil-amina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de una porción básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. En términos generales, tales sales pueden prepararse mediante la reacción de las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, o bicarbonato de Na, Ca, Mg, o K, o similares), o mediante la reacción de las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Estas reacciones típicamente se llevan a cabo en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En términos generales, es recomendable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo, cuando sea practicable. Las listas de las sales adecuadas adicionales pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20^o Edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

15 Los solvatos, incluyendo solvatos farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse. El "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y disolvente. Tales disolventes para el propósito de la invención no pueden 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 donde el agua es la molécula de disolvente se refieren típicamente como hidratos. Los hidratos incluyen composiciones que contienen cantidades estequiométricas de agua, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

Los compuestos de fórmula (I), incluyendo sales y solvatos de los mismos, pueden existir en formas cristalinas, formas no cristalinas, o mezclas de las mismas. El compuesto o sal o solvato también pueden mostrar polimorfismo, es decir, la capacidad de resultar en diferentes formas cristalinas. Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como "polimorfos". Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en empaquetamiento, disposición geométrica, y otras propiedades descriptivas de estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, puede tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos típicamente muestran diferentes puntos de fusión, espectros de IR, y patrones de difracción de polvo por rayos X, todos los cuales pueden utilizarse para identificación. Los expertos en la materia apreciarán que diferentes polimorfos pueden producirse, por ejemplo, al cambiar o ajustar las condiciones utilizadas en cristalizar/recristalizar un compuesto de la fórmula (I).

En el presente documento también se describen diversos isómeros de los compuestos de la fórmula (I), cuya diferencia estructural puede ser en constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad para girar el plano de luz polarizada (estereoisómeros). Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de la fórmula (I) puede tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas estas formas isoméricas se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo las mezclas de las mismas. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente de cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Todas las fórmulas tautoméricas también están planeadas para incluirse.

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

Por consiguiente, como se utiliza en el presente documento, un compuesto de la fórmula (I) puede estar en la 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, diaestereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos.

50 Cualquier mezcla resultante de isómeros puede separarse con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diaestereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionaria.

Cualquier racemato resultante de los productos finales o intermedios pueden resolverse en los antípodos ópticos mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de las sales diaestereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o una base ópticamente activa, y la liberación del compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por consiguiente, se puede emplear una porción básica para resolver los compuestos de la invención en sus antípodos ópticos, por ejemplo, por ejemplo, mediante la cristalización fraccionaria de una sal

formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un absorbente quiral. En el presente documento incluye formas sin etiquetar, así como formas isotópicamente etiquetadas de compuestos de la fórmula (I). Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras descritas por las fórmulas indicadas en la presente salvo por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionada. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La descripción incluye varios compuestos isotópicamente marcados, como se definen en la presente, por ejemplo, aquéllos en donde están presentes isótopos radioactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquéllos en donde están presentes isótopos no radioactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Estos compuestos isotópicamente marcados son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), en estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), en técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada con emisión de un solo fotón (SPECT), incluyendo ensayos de distribución tisular de fármaco o de sustrato, o en tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o etiquetado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula (I) pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procesos análogos para aquéllos descritos en los ejemplos y en las preparaciones adjuntas utilizando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, en particular deuterio (es decir, ^2H o D), puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, un aumento de la vida media in vivo o requisitos de dosificación reducida o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", como se utiliza en el presente documento, significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota como deuterio, este compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3,500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), de al menos 4,000 (60 % de incorporación de deuterio), de al menos 4,500 (67,5 % de incorporación de deuterio), de al menos 5,000 (75 % de incorporación de deuterio), de al menos 5,500 (82,5 % de incorporación de deuterio), de al menos 6,000 (90 % de incorporación de deuterio), de al menos 6,333,3 (95 % de incorporación de deuterio), de al menos 6,466,7 (97 % de incorporación de deuterio), de al menos 6,600 (99 % de incorporación de deuterio), o de al menos 6,633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

35 Realizaciones representativas

En el presente documento se describen varias realizaciones de la invención. Se reconocerá que las características especificadas en cada realización pueden combinarse con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales.

En una realización de la presente invención R^1 es hidrógeno o metilo.

40 En otra realización de la presente invención R^3 y R^4 son hidrógeno.

En otra realización de la presente invención R^5 es hidrógeno o halo. De forma apropiada, R^5 es hidrógeno o flúor.

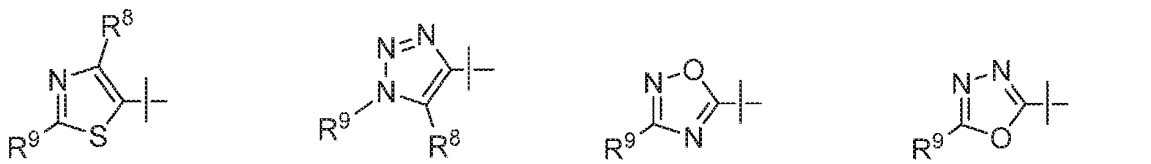
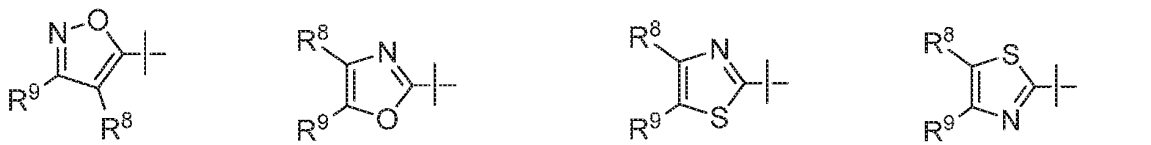
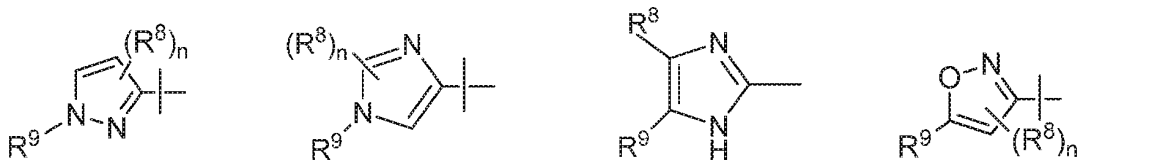
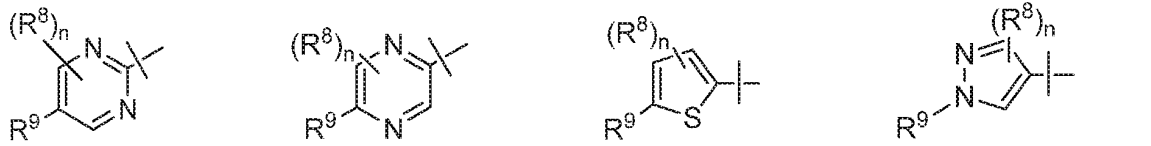
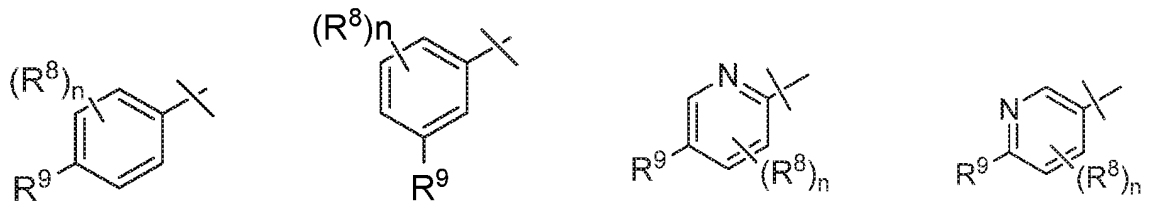
En otra realización de la presente invención R^6 es hidrógeno, halo o metilo. De forma apropiada, R^6 es hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

45 En otra realización de la presente invención, R^5 es hidrógeno y R^6 es hidrógeno, halo o metilo. De forma apropiada, R^6 es hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

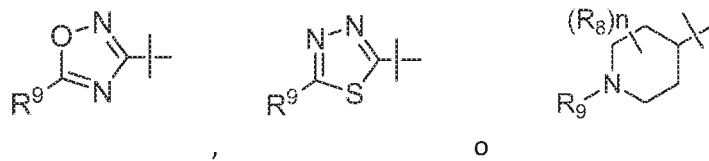
En otra realización de la presente invención R^6 es hidrógeno y R^5 es hidrógeno o halo. De forma apropiada, R^5 es hidrógeno o flúor.

En otra realización, R^5 y R^6 ambos son hidrógeno.

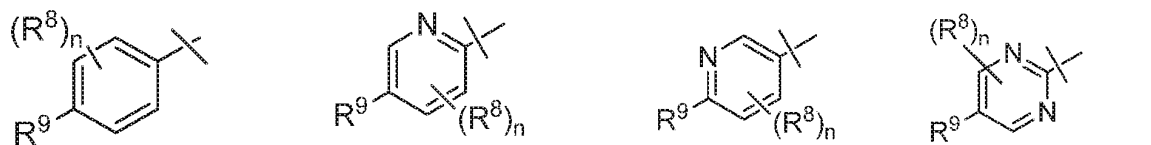
En otra realización, R^7 es:

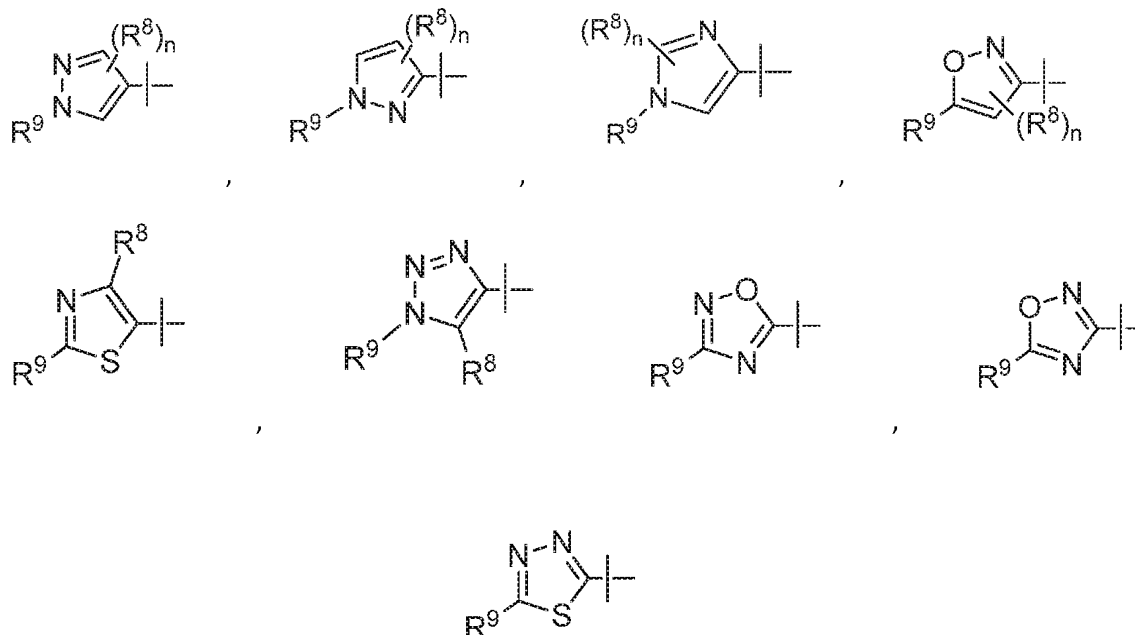


5



En otra realización R⁷ es:





o

- 5 En otra realización, R^8 es hidrógeno, flúor, cloro o metilo y n es 1. En otra realización, cada R^8 es flúor y n es 2.

En otra realización R^9 es hidrógeno, $-OCF_3$ halo, haloalquilo de C_{1-3} , heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, CH_2R^{9b} o $CHCH_3R^{9b}$ en donde dicho arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por: halo, alquilo de C_{1-6} , y haloalquilo de C_{1-6} .

- 10 En otra realización, R^9 es hidrógeno, halo, $-OCF_3$ o haloalquilo de C_{1-3} . De forma adecuada, R^9 es hidrógeno, $-OCF_3$ flúor, CF_2CH_3 o $C(CH_3)_2F$.

En otra realización, R^9 es morfolino.

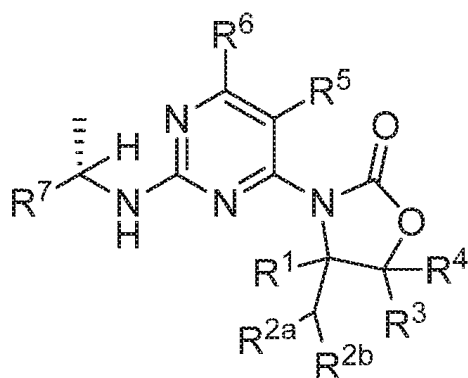
- 15 En otra realización R^9 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por: flúor, cloro, metilo, OCF_3 y haloalquilo de C_{1-4} . De forma adecuada R^9 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por: flúor, cloro, metilo, OFC_3 y CF_2H . De forma adecuada, R^9 es fenilo sustituido en la posición para con cloro, flúor o CF_2H .

- 20 En otra realización, R^9 es opcionalmente heteroarilo. De forma adecuada, R^9 es opcionalmente pirazolilo o piridinilo. De forma adecuada R^9 es pirazolilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno se selecciona independientemente seleccionados de cada uno de ellos de forma independientemente por el grupo constituido por alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6} , por ejemplo, metilo y CF_3 .

- 25 En otra realización, R^9 es CH_2R^{9b} o $CHCH_3R^{9b}$ en donde R^{9b} es heterocíclico opcionalmente sustituido. De forma adecuada R^{9b} es piperidinilo, piperazinilo, morfolino, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo o 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, cada uno de las cuales se sustituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por: hidroxilo, CH_2OH , $-NRR$, $-NRC(O)CH_3$, heterocíclico de 4 a 6 miembros, ciano, halo, alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} , y alcoxi de C_{1-3} . De forma adecuada R^{9b} es piperidinilo o piperazinilo, cada uno de las cuales se sustituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por: flúor, hidroxilo, CH_2OH , flúor, NH_2 , $N(CH_3)_2$, $NHCH_3$, $NHC(O)CH_3$, NH -ciclopropilo, azetidino, morfolino, metilo y CF_3 .

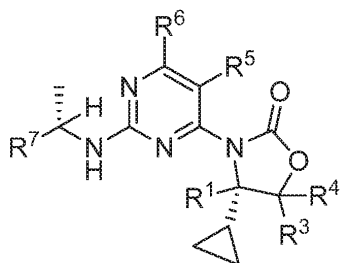
- 30 En otra realización cada R es independientemente hidrógeno, metilo, o ciclopropilo.

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



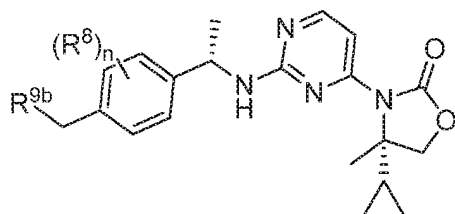
(II).

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



(III).

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



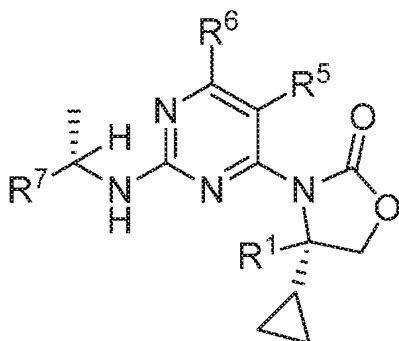
(IV)

5

en donde R^{9B} es heterocíclico opcionalmente sustituido. De forma adecuada R^{9B} es piperidinilo, piperazinilo, morfolino, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo o 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, cada uno de las cuales se sustituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente entre el grupo constituido por: hidroxilo, CH₂OH, -NRR, -NRC(O)CH₃, heterocíclico de 4 a 6 miembros, ciano, halo, alquilo de C₁₋₃, haloalquilo de C₁₋₃, y alcoxi de C₁₋₃.

10

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



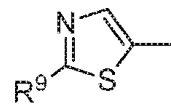
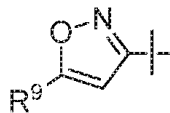
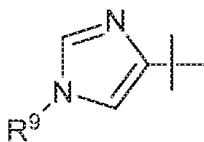
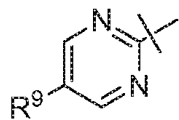
(V)

en donde:

R¹ es hidrógeno o metilo;

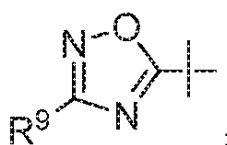
R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, halo o metilo;

R⁷ es



5

o



y

10 R⁹ es fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, cada uno se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en: flúor, cloro, metilo, OCF₃, CF₂H, y CF₃.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

- 15 (S)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona;
 (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona.
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-(4-(difluorometil)fenil)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metilo
 xazolidin-2-ona;
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-((4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-
 4-metiloxazolidin-2-ona;
 20 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-2-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metilo
 xazolidin-2-ona;
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-((4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metilo
 xazolidin-2-ona;
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-((4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-
 4-metiloxazolidin-2-ona;
 25 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(4-(azetid-1-il)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metilox
 azolidin-2-ona;
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-(4(ciclopropilamino)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-met
 iloxazolidin-2-ona;
 30 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-
 ((4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2
 -ona;
 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metilo
 xazolidin-2-ona;
 35 (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona;
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona;
 (R)-4-ciclopropil-4-metilo-3-(2-(((S)-1-(4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-
 2-ona; y
 40 (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-meti
 loxazolidin-2-ona.

Procedimientos sintéticos generales

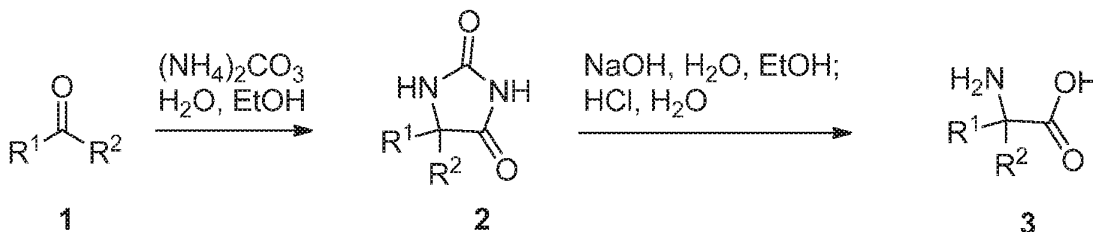
Los compuestos de la presente invención pueden hacerse por una variedad de métodos, entre ellos química estándar. Las rutas sintéticas adecuadas se describen en los esquemas proporcionados a continuación.

5 Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica de síntesis orgánica como se establece en parte por los siguientes esquemas sintéticos. En los esquemas descritos a continuación, es bien conocido que los grupos protectores para sensibilidad o los grupos reactivos se emplean cuando es necesario de acuerdo con los principios o química general. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con los métodos estándar de síntesis orgánica (T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera edición, Wiley, Nueva York 1999). Estos grupos se retiran en una fase conveniente de síntesis de compuesto utilizando métodos que son evidentes para los expertos en la materia. Los procesos de selección, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, debe ser consistente con la preparación de compuestos de la fórmula (I).

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

15 Los compuestos descritos en la presente pueden hacerse a partir de materiales de inicio disponibles comercialmente utilizando procesos orgánicos, inorgánicos, y/o enzimáticos conocidos.

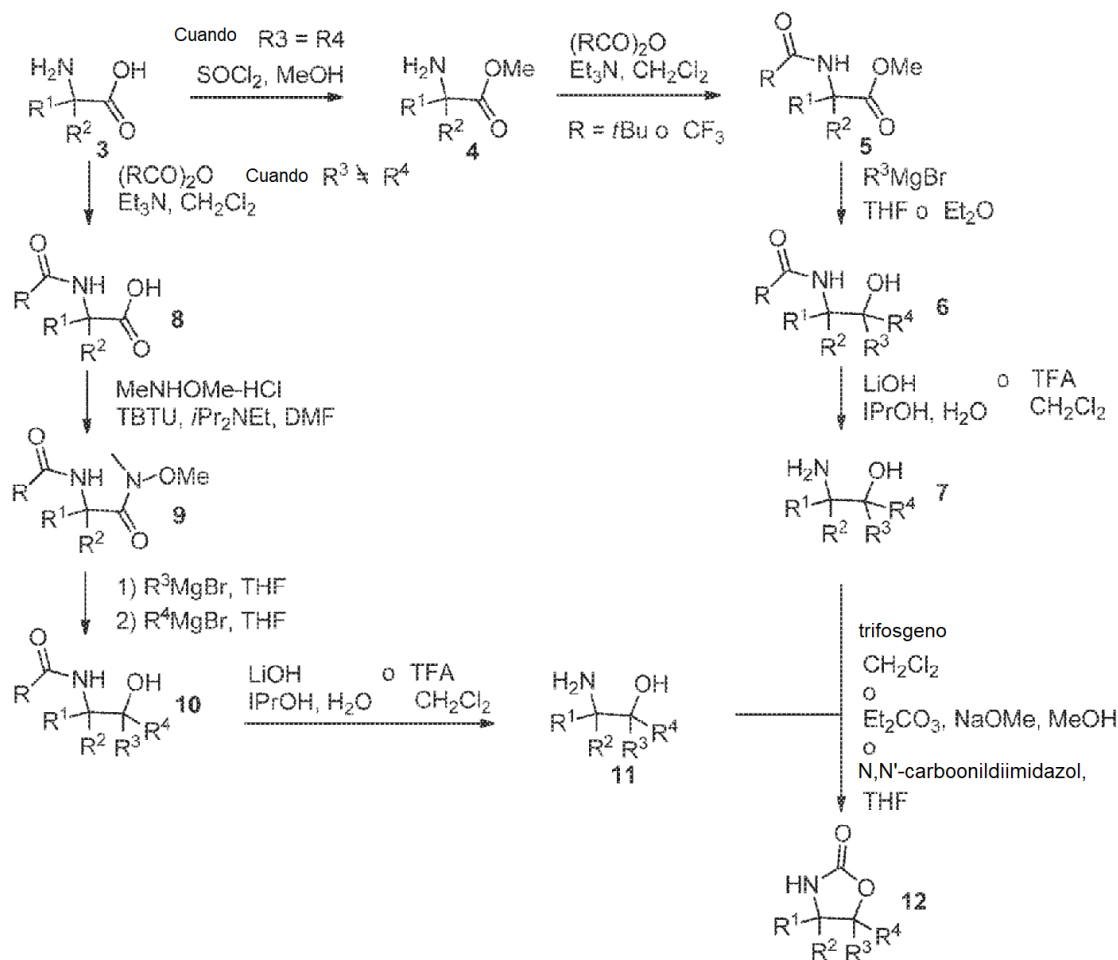
Esquema 1.



20 en donde R^2 es $\text{CH}_2\text{R}^{2a}\text{R}^{2b}$

Los aminoácidos no comerciales pueden prepararse siguiendo los procedimientos del Esquema 1. La conversión de la cetona **1** a la imidazolidin-2,4-diona correspondiente **2** seguido por hidrólisis proporciona el aminoácido **3**.

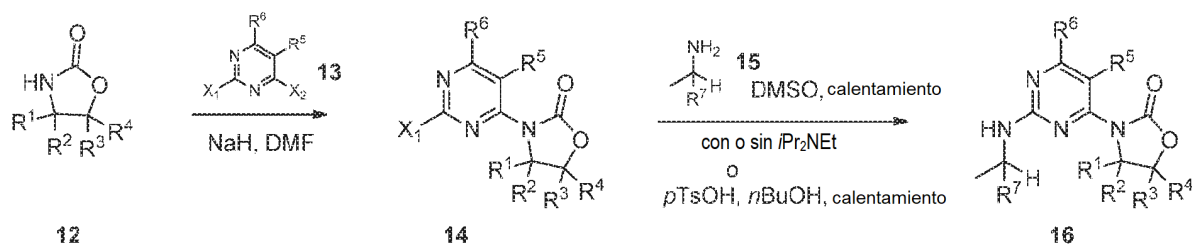
Esquema 2.



en donde R^2 es $\text{CH}_2\text{R}^{2a}\text{R}^{2b}$

- 5 Cuando el aminoalcohol, precursor de oxazolidinona, no se encuentre disponible comercialmente, puede prepararse a partir de aminoácido **3** siguiendo los procedimientos del Esquema 2. Cuando el aminoéster **5** protegido de $R^3 = R^4$ se trate con un reactivo de Grignard apropiado para proporcionar aminoalcohol **6** protegido que pasa a través de una etapa de desprotección básica o ácida. Cuando el aminoácido **8** protegido de $R^3 = R^4$ se convierte en amida **9** de Weinreb que se trata con diferentes reactivos de Grignard de manera secuencial para proporcionar aminoalcohol **10** protegido. Cualquiera de las desprotecciones básica o ácida de **10** proporciona **11**. La inserción de la unidad de CO en **7** o **11** para proporcionar oxazolidinona **12** se realiza con varios reactivos, que incluyen (pero sin limitarse a) trifosgeno, Et_2CO_3 o N,N'-darbonildiimidazol, como se muestra en el Esquema 2.
- 10

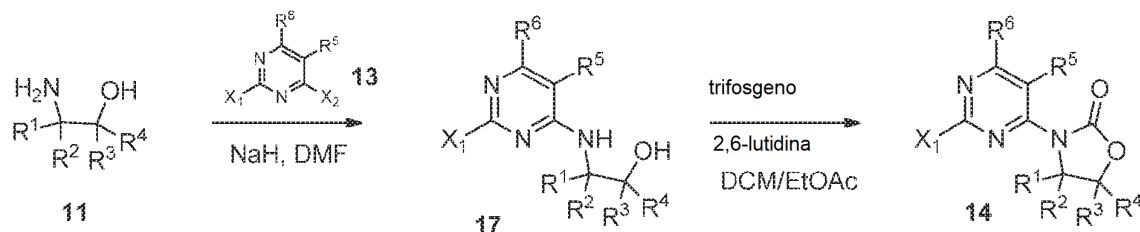
Esquema 3.



en donde R^2 es $\text{CH}_2\text{R}^{2a} \text{R}^{2b}$

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

Esquema 4.



5 en donde R² es CH₂R^{2a}R^{2b}

Alternativamente, el intermedio **14** puede prepararse al acoplar el aminoalcohol **11** y dihalogen-pirimidina **13** en presencia de una base, tal como amina de diisopropiletilo que da como resultado el intermedio **17** que puede tratarse con trifosgeno en presencia de una base tal como 2,6-lutidina que da como resultado el intermedio **14**.

Métodos de uso

10 Los compuestos de la presente invención son inhibidores de una proteína de IDH mutante que tiene una actividad neomórfica y, por consiguiente, son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados a estas proteínas que incluyen, pero no se limitan a, trastornos de proliferación celular, tal como el cáncer.

15 Los ejemplos de una proteína de IDH mutante que tiene una actividad neomórfica son IDH1 mutante y IDH2 mutante. Una actividad neomórfica asociada con IDH1 mutante y IDH2 mutante es la capacidad de producir 2-hidroxiglutarato (actividad neomórfica de 2-HG), específicamente R-2-HG (actividad neomórfica de R-2-Hg). Las mutaciones en IDH1 asociadas con la actividad neomórfica de 2-HG, específicamente actividad neomórfica de 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 neoadtividad de 2-HG, específicamente actividad neomórfica de R-2-HG, incluyen mutaciones en los residuos 140 y 172, por ejemplo, R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G y R172W.

25 Entre los trastornos de proliferación celular asociados a la proteína mutante IDH que tiene una actividad neomórfica se incluyen, pero sin limitación, el cáncer. Entre los ejemplos de tales cánceres se incluyen la leucemia linfoblástica aguda, en adultos; leucemia linfoblástica aguda, infantil; leucemia mieloide aguda, en adultos; carcinoma adrenocortical; carcinoma adrenocortical, infantil; linfoma relacionado con el SIDA; tumores malignos relacionados con el SIDA; cáncer de ano; astrocitoma cerebeloso, infantil; astrocitoma cerebral, infantil; cáncer de las vías biliares extrahepáticas; cáncer de vejiga; cáncer de vejiga, infantil; cáncer de huesos, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno; glioma del tronco encefálico, infantil; tumor cerebral, en adultos; tumor cerebral, glioma del tronco encefálico, infantil; tumor cerebral, astrocitoma cerebeloso, infantil; tumor cerebral, astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; tumor cerebral, ependimoma, infantil; tumor cerebral, meduloblastoma, infantil; tumor cerebral, tumores neuroectodérmicos primitivos de la región supratentorial, infantil; tumor cerebral, glioma de la vía óptica y del hipotálamo, infantil; tumor cerebral, infantil (otros); cáncer de mama; cáncer de mama y embarazo; cáncer de mama, infantil; cáncer de mama, masculino; adenomas/tumores carcinoides bronquiales, infantil; tumor carcinoide, infantil; tumor carcinoide gastrointestinal; carcinoma adrenocortical; carcinoma de células de islote; carcinoma de origen primario desconocido; linfoma del sistema nervioso central, primario; astrocitoma cerebeloso, infantil; astrocitoma cerebral/glioma maligno, infantil; cáncer cervical; cánceres infantiles; leucemia linfocítica crónica; leucemia mielógena crónica; trastornos mieloproliferativos crónicos; sarcoma de células claras de las vainas tendinosas; cáncer de colon; cáncer colorrectal, infantil; linfoma cutáneo de células T; cáncer de endometrio; ependimoma, infantil; cáncer epitelial de ovario; cáncer de esófago; cáncer de esófago, infantil; tumores de la familia de Ewing; tumor extracraneal de células germinales, infantil; tumor extragonadal de células germinales; cáncer de las vías biliares extrahepáticas; cáncer de ojo, melanoma intraocular; cáncer de ojo, retinoblastoma; cáncer de vesícula biliar; cáncer gástrico (estómago); cáncer gástrico (estómago), infantil; tumor carcinoide gastrointestinal; tumor extracraneal de células germinales, infantil; tumor extragonadal de células germinales; tumor de células germinales, de ovario; tumor trofoblástico gestacional; glioma del tronco encefálico, infantil; glioma de la vía óptica y del hipotálamo, infantil; tricoleucemia; cáncer de cabeza y cuello; cáncer hepatocelular (hígado), en adultos (primario); cáncer hepatocelular (hígado), infantil (primario); linfoma de Hodgkin, en adultos; linfoma de Hodgkin, infantil; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; cáncer de la hipofaringe; glioma del hipotálamo y de la vía óptica, infantil; melanoma intraocular; carcinoma de células de islote (páncreas endocrino); sarcoma de Kaposi; cáncer de riñón; cáncer de laringe; cáncer de laringe, infantil; leucemia linfoblástica aguda, en adultos; leucemia linfoblástica aguda, infantil; leucemia mieloide aguda, en adultos; leucemia mieloide aguda, infantil; leucemia linfocítica crónica; leucemia mielógena crónica; tricoleucemia; cáncer de labios y de la

cavidad bucal; cáncer de hígado, en adultos (primario); cáncer de hígado, infantil (primario); carcinoma broncopulmonar no microcítico; carcinoma microcítico extrapulmonar; leucemia linfoblástica aguda, en adultos; leucemia linfoblástica aguda, infantil; leucemia linfocítica crónica; linfoma relacionado con el SIDA; linfoma del sistema nervioso central (primario); linfoma cutáneo de células T; linfoma de Hodgkin, en adultos; linfoma de Hodgkin, infantil; 5 linfoma de Hodgkin durante el embarazo; linfoma no hodgkiniano, en adultos; linfoma no hodgkiniano, infantil; linfoma no hodgkiniano durante el embarazo; linfoma del sistema nervioso central primario; macroglobulinemia de Waldenstrom; cáncer de mama masculino; mesotelioma maligno, en adultos; mesotelioma maligno, infantil; timoma maligno; meduloblastoma, infantil; melanoma; melanoma intraocular; carcinoma de células de Merkel; mesotelioma maligno; cáncer escamoso de cuello metastásico de origen primario desconocido; síndrome de la neoplasia endocrina múltiple, infantil; mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas; micosis fungoide; síndromes mielodisplásicos; 10 leucemia mielógena crónica; leucemia mieloide aguda, infantil; mieloma múltiple; trastornos mieloproliferativos crónicos; cáncer de fosas nasales y del seno paranasal; cáncer nasofaríngeo; cáncer nasofaríngeo, infantil; neuroblastoma; linfoma no hodgkiniano, en adultos; linfoma no hodgkiniano, infantil; linfoma no hodgkiniano durante el embarazo; carcinoma broncopulmonar no microcítico; cáncer bucal, infantil; cáncer de labios y de la cavidad bucal; 15 cáncer orofaríngeo; esteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno óseo; cáncer de ovario, infantil; cáncer epitelial de ovario; tumor de células germinales de ovario; tumor de bajo potencial maligno de ovario; cáncer de páncreas; cáncer de páncreas, infantil; cáncer de células de islote de páncreas; cáncer de fosas nasales y del seno paranasal; cáncer de paratiroides; cáncer de pene; feocromocitoma; tumores neuroectodérmicos primitivos de la región pineal y supratentorial, infantil; tumor hipofisario; neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; blastoma pleuropulmonar; 20 cáncer de mama durante el embarazo; linfoma de Hodgkin durante el embarazo; linfoma no hodgkiniano durante el embarazo; linfoma del sistema nervioso central primario; cáncer de hígado primario, en adultos; cáncer de hígado primario, infantil; cáncer de próstata; cáncer de recto; cáncer de células renales (riñón); cáncer de células renales, infantil; cáncer de células transicionales de uréter y de pelvis renal; retinoblastoma; rabdomiosarcoma, infantil; cáncer de las glándulas salivales; cáncer de las glándulas salivales, infantil; tumores de la familia de sarcoma de Ewing; 25 sarcoma de Kaposi; sarcoma (osteosarcoma)/histiocitoma fibroso maligno óseo; sarcoma, rabdomiosarcoma, infantil; sarcoma de partes blandas, en adultos; sarcoma de partes blandas, infantil; síndrome de Sézary; cáncer de piel; cáncer de piel, infantil; cáncer de piel (melanoma); carcinoma de células de Merkel (de piel); carcinoma microcítico extrapulmonar; cáncer del intestino delgado; sarcoma de partes blandas, en adultos; sarcoma de partes blandas, 30 infantil; cáncer escamoso de cuello metastásico de origen primario desconocido; cáncer de estómago (gástrico); cáncer de estómago (gástrico), infantil; tumores neuroectodérmicos primitivos de la región supratentorial, infantil; linfoma cutáneo de células T; cáncer de testículos; timoma, infantil; timoma maligno; cáncer de tiroides; cáncer de tiroides, infantil; cáncer de células transicionales de uréter y de pelvis renal; tumor trofoblástico gestacional; cáncer de origen primario desconocido, infantil; cánceres infantiles poco habituales; cáncer de células transicionales de uréter y de pelvis renal; cáncer de uretra; sarcoma uterino; cáncer de vagina; glioma de la vía óptica y del hipotálamo, infantil; 35 cáncer de vulva; macroglobulinemia de Waldenstrom; y tumor de Wilms.

En otra realización el cáncer asociado a una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica es cáncer cerebral, tales como tumores astrocíticos (por ejemplo, astrocitoma pilocítico, astrocitoma subependimario de células gigantes, astrocitoma difuso, xantastrocitoma pleomórfico, astrocitoma anaplásico, astrocitoma, glioblastoma de células gigantes, glioblastoma, glioblastoma secundaria, glioblastoma primario en adultos, glioblastoma primario 40 pediátrico); 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 atípico, meningioma anaplásico; y adenoma pituitario. En otra realización, el cáncer cerebral es glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, o tumores neuroectodérmicos supratentoriales 45 primordiales (SPNET).

En otra realización el cáncer asociado a una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica es la leucemia, tal como leucemia mieloide aguda (AML), síndrome mielodisplásico (MDS), leucemia mielógena crónica (CML), neoplasma mieloproliferativo (MPN), MDS.MPN que incluyen leucemia mielomonocítica crónica, post MDS LMA, post NMP LMA, post MDS/NMP LMA, MDS o LMA de alto riesgo asociado con del(5q), leucemia mielógena crónica en fase 50 blástica, linfoma angioinmunoblástico y leucemia linfoblástica aguda.

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

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

55 En otra realización el cáncer asociado a una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica es el sarcoma, incluyendo condrosarcoma central, condroma central y perióstica y fibrosarcoma.

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

Otra enfermedad o trastorno asociado con una proteína IDH mutante que tiene actividad neomórfica de R-2-HG es aciduria d2-hidroxiglutarica.

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

5 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "actividad neomórfica" se refiere a una ganancia de actividad novedosa de una proteína que la proteína natural no tiene o no se muestra en un grado significativo. Por ejemplo, una actividad neomórfica asociada con una forma mutante de IDH 1 e IDH2 es la capacidad para reducir alfa-cetoglutarato a 2-hidroxiglutarato (es decir, 2-HG, específicamente R-2-HG). La forma de tipo natural de IDH1 e IDH2 no tiene la capacidad para reducir alfa-cetoglutarato a 2-hidroxiglutarato (es decir, 2-HG, específicamente R-2-HG) o si no tiene esta capacidad, no produce cantidades significantes (es decir, nocivo o causante de enfermedad) de 2-HG.

Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Típicamente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos, hombres o mujeres), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves, y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En aún otras realizaciones, el sujeto es un humano.

15 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" en referencia a un compuesto de la invención significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la enfermedad o condición del sujeto, pero lo suficientemente bajo como para evitar efectos secundarios graves (en un margen razonable de beneficio/riesgo) dentro del ámbito de aplicación del juicio médico razonable. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto variará con el compuesto particular elegido (por ejemplo, considerar la potencia, eficacia, y el de los mismos, y de la semivida del compuesto); la vía de administración elegida; la condición en que se va a tratar; la gravedad de la enfermedad en tratamiento; la edad, el tamaño, el peso y las condición física del sujeto en tratamiento; el historial médico del sujeto en tratamiento; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia actual; el efecto terapéutico deseado; y factores similares; y al igual que los factores y puede determinarse de manera rutinaria por el especialista con experiencia.

25 Como se utiliza en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno, se refiere, en una realización, a mitigar la enfermedad o el trastorno (es decir, disminuir la velocidad o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mitigar al menos un parámetro físico, incluyendo aquéllos que no puedan ser discernibles por el paciente. Todavía en otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambas. Todavía en otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar el inicio o desarrollo o progresión de la enfermedad o trastorno.

Como se utiliza en el presente documento, un sujeto "necesita" un tratamiento si tal sujeto se beneficiará biológica o médicamente o en calidad de vida gracias a este tratamiento.

35 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, incluyendo vía oral y administración parenteral. La administración parenteral es típicamente por inyección o infusión e inyección o infusión intravenosa, intramuscular, y subcutánea.

Los compuestos de la invención pueden administrarse una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en donde se administra una cantidad de dosis en intervalos variantes de tiempo por un periodo de tiempo determinado. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis pueden administrarse hasta que el efecto terapéutico deseado se consigue 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 este compuesto, como la absorción, distribución y la otra semivida que pueda determinarse mediante el experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuada, incluida la duración estos regímenes se administran, para un compuesto de la invención dependen de la enfermedad o condición que se está tratando, la gravedad de la enfermedad o condición, la edad y condición física del sujeto que se trata, el historial médico del paciente que se está tratando, la naturaleza de terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del especialista experimentado. Además, se entenderá para tales especialistas en la materia que los regímenes de dosificación adecuados pueden necesitar un ajuste, dado a la respuesta individual del sujeto hacia el régimen de dosificación o al tiempo en el que el sujeto individual necesita cambiar. Las dosis diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía de administración particular elegida. Las dosis diarias típicas para administración oral, para un peso humano de aproximadamente 70 kg oscilará desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 500 mg de un compuesto de la fórmula (I).

55 Una realización de la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH que tiene una actividad neomórfica que comprende la administración de una cantidad

- terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I) a un sujeto que necesita tratamiento del mismo. 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 IDH1 mutante que tiene actividad neomórfica de 2-HG o IDH2 mutante que tiene actividad neomórfica de 2-HG. En otra realización la actividad neomórfica es actividad neomórfica de R-2-HG. En otra realización el cáncer se asocia con IDH1 mutante que tiene actividad neomórfica de 2-HG o R-2-HG que tiene una mutación en los residuos 97, 100, o 132, tal como G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L, y R132V. En otra realización el cáncer se asocia con IDH2 mutante que tiene actividad neomórfica de 2-HG o R-2-HG que tiene una mutación en los residuos 140 o 172, por ejemplo, R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G y R172W. En otra realización el cáncer es cáncer cerebral, 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 suprantentoriales, leucemia mielóide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica, melanoma, próstata, tiroides, colon, pulmón, condrosarcoma central, tumores de condroma centrales y perióstico, fibrosarcoma y colangiocarcinoma.
- 15 Otra realización de la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH que tiene una actividad neomórfica de R-2-HG que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) a un sujeto que necesita tratamiento del mismo en donde la enfermedad o trastorno es aciduria d2-hidroxiglutarica, Enfermedad de Ollier, o Síndrome de Mafucci.
- 20 Otra realización de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) en terapia. En una realización adicional, la terapia es un es una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH que tiene una actividad neomórfica. En una 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 de 2-HG o IDH2 mutante que tiene actividad neomórfica de 2-HG. En otra realización la actividad neomórfica es actividad neomórfica de R-2-HG. En otra realización el cáncer se asocia con IDH1 mutante que tiene actividad neomórfica de 2-HG o R-2-HG que tiene una mutación en los residuos 97, 100, o 132, tal como G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L, y R132V. En otra realización el cáncer se asocia con IDH2 mutante que tiene actividad neomórfica de 2-HG o R-2-HG que tiene una mutación en el residuo en los residuos R140 o 172, por ejemplo, R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G, y R172W. En otra realización el cáncer es cáncer cerebral, 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 suprantentoriales, leucemia mielóide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica, melanoma, próstata, tiroides, colon, pulmón, condrosarcoma central, tumores de condroma centrales y perióstico, fibrosarcoma y colangiocarcinoma.
- 35 Otra realización de la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de la fórmula (I) en el tratamiento en donde el tratamiento es aciduria D2-hidroxiglutarica, Enfermedad de Ollier, o Síndrome de Mafucci.
- Otra realización de la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad o el 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 de 2-HG o IDH2 mutante que tiene actividad neomórfica de 2-HG. En otra realización la actividad neomórfica es actividad neomórfica de R-2-HG. En otra realización el cáncer se asocia con IDH1 mutante que tiene actividad neomórfica de 2-HG o R-2-HG que tiene una mutación en los residuos 97, 100, o 132, tal como G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L, y R132V. En otra realización el cáncer se asocia con IDH2 mutante que tiene actividad neomórfica de 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 cerebral, 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 suprantentoriales, leucemia mielóide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica, melanoma, próstata, tiroides, colon, pulmón, condrosarcoma central, tumores de condroma centrales y perióstico, fibrosarcoma y colangiocarcinoma.
- 40 Otra realización de la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad o el trastorno asociado con una forma mutante de IDH que tiene actividad neomórfica de R-2-HG, en donde la enfermedad o el trastorno es aciduria D2-hidroxiglutarica, Enfermedad de Ollier, o Síndrome de Mafucci.
- 55 Otra realización de la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH que tiene actividad neomórfica de R-2-HG, en donde la enfermedad o el trastorno es aciduria D2-hidroxiglutarica, Enfermedad de Ollier, o Síndrome de Mafucci.

Composiciones

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

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y empaquetarse en forma volumétrica en donde una cantidad efectiva de un compuesto de la invención puede extraerse y después proporcionarse a un sujeto, tales como polvos y jarabes. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas pueden prepararse y empaquetarse en forma de dosificación unitaria, en donde cada unidad físicamente discreta contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención. Una vez preparado en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención típicamente contienen de aproximadamente 5 mg hasta 500 mg de un compuesto de la fórmula (I).

15 Como se utiliza en el presente documento, la expresión "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo que, por ejemplo, se encuentran implicados en una forma o consistencia dada para la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica al momento de mezclarse, de modo que se evitan las interacciones que reducirán sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administre a un sujeto; e interacciones que resultarán en composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe, por supuesto, ser de pureza suficientemente alta para volverlo farmacéuticamente aceptable.

20 El compuesto de la invención y los portadores o excipientes farmacéuticamente aceptable se formulará típicamente en una forma de dosificación adaptada para administración al sujeto mediante la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos, pastillas, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobrecitos, y obleas; y (2) administración parenteral como soluciones estériles, suspensiones, y polvos para reconstitución. Los excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables variarán dependiendo de la forma de dosificación particular elegida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden elegirse para una función en particular que puedan servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse 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 la conducción o el transporte del compuesto o compuestos de la invención, una vez administrados al paciente, desde un órgano o parte del cuerpo a otro órgano u otra parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para mejorar la conformidad del paciente.

35 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, lubricantes, aglomerantes, desintegrantes, cargas, deslizantes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, co-disolventes, agentes de suspensión, emulsificadores, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes enmascarantes de sabor, agentes colorantes, agentes antiaglutinantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes de aumento de viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizadores, surfactantes, y agentes reguladores.

40 Los especialistas en la materia poseen el conocimiento y habilidad en la técnica para permitirles seleccionar portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades adecuadas para el uso en la invención. Además, existe una serie de recursos disponibles para los especialistas en la materia, donde se describen los portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en seleccionar portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

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

50 En un aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación sólida oral tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y las cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de papa, y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados, (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio, fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede además incluir un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de papa y almidón pregelatinizado) gelatina, acacia, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede además comprender un desintegrante. Los desintegrantes adecuados incluyen crosppovidona, glicolato sódico de almidón,

croscarmelosa, ácido algínico, y carboximetilcelulosa de sodio. La forma de dosificación sólida oral puede además incluir un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, y talco.

5 Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitarias para administración oral pueden microencapsularse. La composición también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, al revestir o incorporar material particulado en polímeros, cera o similares.

10 Los compuestos de la invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Lates polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, pirancopolímero, polihidroxipropilmetacrilamidenol, polihidroxietilaspirtamidenol, o polietilenoóxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles al lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona poliepsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianacrilatos y copolímeros en bloque de hidrogeles reticulado o anfipático.

15 En otro aspecto, la invención se dirige a una forma líquida de dosificación. Los líquidos orales tales como solución, jarabes y elixires pueden prepararse en formas unitarias de dosificación, de modo que una cantidad dada contiene una cantidad determinada de un compuesto de la invención. Los jarabes pueden prepararse al disolver el compuesto de la invención en una solución acuosa adecuadamente saborizada; mientras que los elixires se preparan a través del uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse al dispersar el compuesto de la invención en un vehículo no tóxico. Los solubilizantes y emulsificadores, tal como alcoholes isostearilos etoxilados y éteres de sorbitol de polioxitileno, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta u otros naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares también pueden agregarse.

20 En otro aspecto, la invención se dirige a administración parenteral. Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener el antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del destinatario previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en contenedores de dosis única y dosis múltiples, por ejemplo, ampollitas y frascos cerrado herméticamente, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición portadores líquidos estériles, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección extemporánea pueden prepararse de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Combinaciones

El compuesto de la presente invención puede administrarse ya sea simultáneamente con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos. El compuesto de la presente invención puede administrarse por separado, por la misma o diferente vía de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica como los demás agentes.

35 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 en terapia simultánea, separada o secuencial. En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a una forma mutante de IDH. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) y los demás agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de la fórmula (I) y los demás agentes terapéuticos en forma separada, por ejemplo, en forma de un kit.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) y otros agentes terapéuticos. De manera opcional, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente.

45 En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas por separado, al menos una de ellas contiene un compuesto de la fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener de forma separada tales composiciones, tal como un contenedor, botella dividida, paquete de aluminio. Un ejemplo de tal kit es un envase blíster, como se utiliza típicamente para el empaquetado de comprimidos, cápsulas y similares.

50 El kit de la invención puede utilizarse 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 una contra la otra. Para facilitar el cumplimiento, el kit de la invención típicamente comprende direcciones para administración.

En los tratamientos combinados de la invención, el compuesto de la invención y el otro agente de tratamiento pueden fabricarse y/o formularse por los mismos o diferentes fabricantes. Además, el compuesto de la invención y el otro agente de terapéutico pueden reunirse en una terapia de combinación: (i) antes de liberar el 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 los mismos médicos (o bajo las indicaciones del médico) poco antes de la administración; (iii) en los pacientes mismos, por ejemplo, durante la administración secuencial del compuesto de la invención y el otro agente terapéutico.

En consecuencia, la invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para tratar una enfermedad o trastorno asociado a una forma mutante de IDH, en donde el medicamento se prepara para administración con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado a una forma mutante de IDH, en donde el medicamento se administra con un compuesto de la fórmula (I).

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

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) para tratar una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH, en donde el paciente se trató previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con otro agente terapéutico. La invención también proporciona el uso de otro agente terapéutico para el tratar una enfermedad o trastorno asociado a una forma mutante de IDH, en donde el paciente se trató previamente (por ejemplo, dentro de 24 horas) con un compuesto de la fórmula (I).

En una realización, el otro agente terapéutico se selecciona a partir de: inhibidores de receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores de topoisomerasa II, agentes alquilantes, antibióticos antitumorales, anti-metabolitos, retinoides, y otros agentes citotóxicos.

Los ejemplos de inhibidores de receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) incluyen, pero no se limitan a, bevacizumab (vendido bajo la marca registrada Avastin® por genentech/Roche), axitinib, (*n*-metil-2-[[3-[(e)-2-piridin-2-iletetil]-1*H*-indazol-6-il]sulfanil]benzamida, también conocida como AG013736, y se describe en la publicación de PCT n.º WO 01/002369), Brivanib Alaninate ((*s*)-((*r*)-1-(4-(4-fluoro-2-metil-1*H*-indol-5-iloxi)-5-metilpirrolo[2,1-*f*][1.2.4]triazin-6-iloxi)propan-2-il)2-aminopropanoato, también conocida como BMS-582664), motesanib, (*n*-(2-~3-dihidro-3,3-dimetil-1 *H*-indol-6-il)-2-[(4-piridinilmetil)amin] -3-piridincarboxamida, y se describe en la publicación de PCT n.º WO 02/066470), pasireotida (también conocida como SOM230 y se describen en la publicación de PCT n.º WO 02/010192), y sorafenib (comercializado bajo el nombre comercial Nexavar®).

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

Los 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 conocido como actinomicina-D y se vende bajo el nombre comercial Cosmegen®), melfalán (también conocido como L-PAM, L-Sarcosina y mostaza de fenilalanina, vendido 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 las marcas registradas Busulfex® y Myleran®), 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 Platinol® y Platinol®-AQ), clorambucilo (vendido bajo el nombre comercial Leukeran®), ciclofosfamida (vendida bajo las marcas comerciales Citoxán® y Neosar®), dacarbazina (también conocida como DTIC, DIC y carboxamida imidazol, vendida 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®), procarbazona (vendida bajo el nombre comercial Matulane®), mecloretamina (también conocida como mostaza de nitrógeno, mustina y clorhidrato de mecloretamina, vendida bajo el nombre comercial Mustargen®), estreptozocina (vendida bajo el nombre comercial Zanosar®), tiotepa (también conocida como tiofosfoamida, TESP A y TSPA, y vendida bajo el nombre comercial Thioplex®).

Los ejemplos de antibióticos anti-tumorales incluyen, pero no se limitan a, doxorubicina (vendida bajo los nombres comerciales Adriamicina® y Rubex®), bleomicina (vendida bajo el nombre comercial Lenoxane®), daunorrubicina (también conocida como clorhidrato de daunorrubicina, daunomicina y clorhidrato de rubidomicina, vendida bajo el nombre comercial Cerubidine®), daunorubicina liposomal (liposoma citrato de daunorrubicina, vendida bajo el nombre comercial Daunoxome®), mitoxantrona (también conocida como DHAD, vendida bajo el nombre comercial Novantrone®), epirubicina (vendida bajo el nombre comercial Ellence™), idarubicina (vendida bajo los nombres comerciales Idamycin®, Idamycin SSP®), y Mitomicina C (vendida bajo el nombre comercial Mutamycin®).

Los ejemplos de anti-metabolitos incluyen, pero no se limitan a, claribine (2-clorodeoxiadenosina, vendida bajo el nombre comercial Leustatin®), 5-fluorouracilo (vendido bajo el nombre comercial Aduvicol®), 6-tioguanina (vendida bajo el nombre comercial Purinethol®), 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 Liposomal Ara-C, vendida bajo el nombre comercial DepoCyt™), decitabina (vendida bajo el nombre comercial Dacogen®), hidroxiurea (vendida bajo los nombres comerciales Hydrea®, Droxia™ y Mylocel™), fludarabina (vendida bajo el nombre comercial Fludara®), floxuridina (vendida bajo el nombre comercial FUDR®), cladribina (también conocida como 2-clorodeoxiadenosina (2-CdA) vendida bajo el nombre comercial Leustatin™), metotrexato (también conocido como metotrexato sódico, (MTX), vendido bajo los nombres comerciales Rheumatrex® y Trexall™), y pentostatina (vendida bajo el nombre comercial Nipent®).

Los ejemplos de retinoides incluyen, pero no se limitan a, alitretinoína (vendida bajo el nombre comercial Panretin®), tretinoína (todos los ácidos *trans*-retinoicos, también conocida como ATRA, vendida bajo el nombre comercial Vesanoid®), isotretinoína (ácido-13*cis*-retinico, vendido bajo los nombres comerciales Accutane®, Amnesteem®, Claravis®, Clarus®, Decutan®, Isotane®, Izotech®, Oratane®, Isotret®, y Sotret®), y bexaroteno (vendido bajo el nombre comercial Targretin®).

Los ejemplos de otros agentes citotóxicos 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

Los ejemplos siguientes se prevén para solo ilustrativos y no limitantes en modo alguno. A menos que se indique lo contrario, los siguientes Intermedios y Ejemplos se purificaron por cromatografía de gel de sílice utilizando columnas Redisep® RF de Teledyne Isco, Inc. Las abreviaturas que se utilizan son aquellas convencionales en la técnica o como sigue a continuación:

	ACN	acetonitrilo
	BSA	albúmina de suero bovino
	C	Celsius
	d	doblete
35	dd	doblete de dobletes
	DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
	DIPEA	NN-diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
40	DMSO	dimetilsulfóxido
	DTT	ditiotreitól
	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	g	gramo
	h	hora(s)
45	HATU	hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1.1.3,3-tetrametiluronio
	HEPES	ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetilanesulfónico
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	IPA	alcohol isopropílico
	kg	kilogramo
50	L	litro
	LAH	hidruro de litio y aluminio
	CL	cromatografía líquida
	CLEM	cromatografía líquida y espectrometría de masas
	MeOH	metanol
55	EM	espectrometría de masas
	M	multiplete
	min	minutos
	ml	mililitro(s)
	µM	micromolar

	m/z	relación masa a carga
	nm	nanómetro
	nM	nanomolar
	N	normal
5	NADPH	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
	NMP	N-metilpirrolidona
	RMN	resonancia magnética nuclear
	PdCl ₂ (dppf).CH ₂ Cl ₂	complejo diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II)
	rac	racémica
10	Tr	tiempo de retención
	s	singlete
	sat.	saturado
	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	T	triplete
15	TCEP	tris(2-carboxietil)fosfina
	TEA	trietilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano

Instrumentación

20 CLEM:

A menos de que se indique lo contrario, los datos de información de CLEM (también informado en el presente documento simplemente como EM) se registraron utilizando un Sistema Waters (Acuity UPLC y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; Columna: Acuity HSS C18 de 1,8 micras, 2,1 X 50 mm; gradiente: 5-95 % de acetonitrilo en agua con 0,05 % de TFA durante un período de 1,8 min; velocidad de flujo de 1,2 ml/min; índice de peso molecular 200-1500; cono tensión de 20 V; temperatura de columna 50 °C o Columna: Inertsil C 8 Columna, 3,0 µm, 3,0 X 30 mm, temperatura de columna 50 °C, eluyentes =A: Agua (5 mm formato de amonio, 2 % de ACN); B: AC, velocidad de flujo = 2 ml/min. Gradiente =0 min 5 % de B; 5 % a 95 % de B en 1,70 min; 0,3 min 95 % de B; 2,1 min 1 de %B o Columna: XBridge C18 de 3,5 micras, 3 x 30 mm; Eluyente A: Agua + 3,75 mm de acetato de amonio + 5 % de agua, Eluyente B: Acetonitrilo; gradiente: 5-95 % B en 1,8 min de periodo; flujo 2 ml/min). Todas las masas informadas son aquellas de los iones precursores protonados a menos que registre lo contrario.

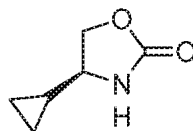
Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HRMS):

HRMS Método A: Los datos de IEN-EM se registraron utilizando un Synapt G2 HDMS (espectrómetro de masas TOF, Waters) con una fuente de ionización por electroaspersión. La resolución del sistema EM fue de aproximadamente 15000. Se utilizó leucina encefalina como calibración de masa (estándares internos) infundido desde la sonda LockSpray. El compuesto se infundió en el espectrómetro de masas por UPLC (Acquity, Waters) de la sonda de muestra. La separación se llevó a cabo en una columna Acquity UPLC BEH C18 de 1x50 mm a 0,2 ml/min de velocidad de flujo con el gradiente de 5 % a 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. La precisión de masas del sistema demostró ser <5 ppm con masa de calibración.

HRMS Método B: La información de CL-EM/IEN-EM se registraron en un Acquity G2 Xevo QTof - Rs (FWHM) > 20000 Precisión < 5 ppm. La separación se llevo a cabo sobre Acquity CSH de 1,7 µm 2,1 X50 mm - 50 °C de columna Eluyente A: Agua + 3,75 mm de acetato de amonio + 0,0001 % de ácido fórmico. Eluyente B: Acetonitrilo. Gradiente: de 2 a 98 % B en 4,4 min - flujo 1,0 ml/min.

HRMS Método C: Los datos de CL-EM/IEN-EM se registraron en un Acquity LCTp Tof - Rs (FWHM) > 12,000 Precisión < 5 ppm. La separación se llevó a cabo sobre Acquity BEHC18 de 1,7 µm 2,1 X50 mm - 50 °C de columna Eluyente A: Agua + 0,1 % de Ácido Fórmico + 3,75 mm de acetato de amonio. Eluyente B: Acetonitrilo + 0,04 % de ácido fórmico + 3,75 mm de acetato de amonio + 5 % de agua. Gradiente: de 0,2 a 30 % de B en 5,0 min - flujo de 1,0 ml/min.

Los métodos de HRMS A, B y C se mencionan a lo largo como HRMS(A), HRMS(B) y HRMS(c) respectivamente.

Intermedios**Intermedio A:** (S)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona

Etapa 1: Preparación de 2-(*tert*-butoxicarbonilamin)-2-ciclopropilacetato de (S)-metilo

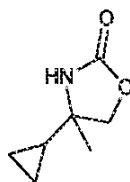
- 5 A ácido de (S)-2-(*tert*-butoxicarbonilamin)-2-ciclopropilacético (5,01 g, 23,28 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió en porciones a trimetilsilildiazometano (18,62 ml, 37,2 mmol) hasta que no hubo burbujas. La reacción se agitó durante 30 minutos y se detuvo con gotas de HOAc (0,1 ml). Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar obtener un producto en bruto en forma de un aceite de color castaño (5,35 g). m/z 230,2 (M + H)⁺

Etapa 2: Preparación de 1-ciclopropil-2-hidroxietilcarbamato de (S)-*tert*-butilo

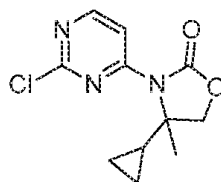
- 10 A una solución de 2-(*tert*-butoxicarbonilamin)-2-ciclopropilacetato de (S)-metilo (5,35 g, 23,33 mmol) en Et₂O (100 ml) se le añadió LiBH₄ (0,762 g, 35,0 mmol), seguido de la adición gota a gota de metanol (1,420 ml, 35,0 mmol). La reacción se sometió a reflujo a 40 °C durante una hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl (1 M) hasta un pH=2 para la capa acuosa. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3X100 ml). Después, la orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío, para dar un producto en bruto (4,16 g). m/z 224,1 (M + Na)⁺

Etapa 3 Preparación de (S)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona

- 20 A 1-ciclopropil-2-hidroxietilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (4,01 g, 19,92 mmol) en THF (100 ml) se le añadió en porciones 2-metilpropan-2-olato de potasio (2,91 g, 25,9 mmol). La reacción se agitó durante cinco horas y se detuvo con HCl (1M, 27 ml) a pH=2. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta aproximadamente un tercio del volumen, y se diluyó con agua (50 ml). Después, la capa acuosa, se extrajo con DCM (3x100 ml). La materia orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar un producto en bruto en forma de un aceite de color castaño (2,35 g). m/z 128,1 (M + H)⁺

Intermedio B: 4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona

- 25 A una solución enfriada (0 °C) solución de 2-amino-2-ciclopropilpropan-1-ol (6,86 g, 59,6 mmol) en DCM (140 ml) se le añadió trietilamina (24,11 g, 238 mmol) seguido por la adición gota a gota de trifosgeno (6,27 g, 21,1 mmol) en DCM (25 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 Minutos. Se retiró el baño de hielo y se permitió agitar la solución durante 1 h. El DCM se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), después se lavó con NH₄Cl (100 ml) saturado acuoso. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró para dar
- 30 4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona (7,78 g, 55,1 mmol, 93 %) RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 4,22 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 4,13 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,05 (tt, *J*= 8,4, 5,4 Hz, 1H), 0,57 - 0,43 (m, 2H), 0,43 - 0,30 (m, 2H).

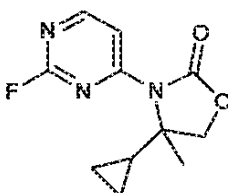
Intermedio C: 3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona

- 35 A una solución de 2-(2-cloropirimidin-4-ilamino)-2-ciclopropilpropan-1-ol (55 mg, 0,242 mmol) en 2 ml de THF se le añadió trietanolamina (109 mg, 1,08 mmol) seguido por adición gota a gota de una solución de trifosgeno (35 mg,

0,121 mmol) en 1 ml de THF. Después de que se completara la adición, la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (0 - 50 % de EtOAc/hept) para dar un compuesto de título (25 mg, 0,099 mmol).

5 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,52 (d, *J*= 5,9 Hz, 1H), 8,08 (d, *J*= 6,0 Hz, 1H), 4,12-3,94 (m, 2H), 1,90-1,73 (m, 1H), 1,69 (s, 3H), (m, 2H), 0,59-0,31 (m, 2H). EM 254,1 *m/z* (M+H).

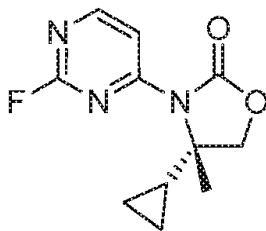
Intermedio D: 4-ciclopropil-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona



10 Una solución enfriada (0 °C) de 4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona (3,40 g, 24,1 mmol) en DMF (50 ml) se trató con hidruro de sodio (1,45 g, 36,1 mmol, 60 % en aceite) y se agitó durante 10 min, se añadió 2,4-difluoropirimidina (2,80 g, 24,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. El baño de hielo se retiró y la solución de color amarillo se agitó durante otras 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con 4 % de solución de NaCl acuosa (2 x 150 ml y 2 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó a través de cromatografía de gel de sílice (Redi 80 g, 0 - 40 % de EtOAc/heptano) para dar 4-ciclopropil-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (3,50 g, 14,7 mmol, 61,3 %)

15 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,54 (dd, *J*= 5,8, 2,5 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J*= 5,8, 3,9 Hz, 1H), 4,03 (d, *J*= 0,8 Hz, 2H), 1,86 (tt, *J*= 8,5, 5,6 Hz, 1H), 1,72 (s, 3H), 0,76 - 0,58 (m, 2H), 0,58 - 0,37 (m, 2H). EM *m/z* 238,0 (M+H).

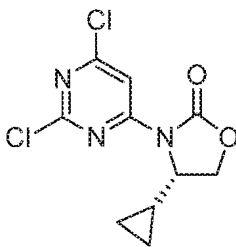
Intermedio E: (S)-4-ciclopropil-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona



20 El intermedio D (3,5 g) se separó por SFC (IC 20x250 mm, IPA 5 % en CO₂, 85 g/min., 263UV) para dar (S)-4-ciclopropil-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (1,4 g) y (R)-4-ciclopropil-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (1,3 g). Primer producto eluido: (S)-4-ciclopropil-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (dd, *J*= 5,8, 2,3 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J*= 5,8, 3,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 1,85 (tt, *J*= 8,4, 5,6 Hz, 1H), 1,76 - 1,67 (m, 3H), 0,75 - 0,61 (m, 1H), 0,61 - 0,46 (m, 2H), 0,46 - 0,32 (m, 1H). Se asignó estereoquímica para lo mejor de nuestro conocimiento al comparar la RMN de varios compuestos con aquellos compuestos con estereoquímica conocida.

25

Intermedio F: (S)-4-ciclopropil-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona

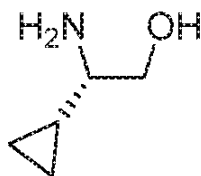


30 Una solución de (S)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona (0,200 g, 1,57 mmol) y 2,4,6-tricloropirimidina (0,317 g, 1,73 mmol, 1,10 equiv.) en DMF (6 ml) se trató con NaH (60 %, 0,075 g, 1,89 mmol, 1,20 equiv.), después la mezcla resultante (color amarillo) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/heptano 0 a 40 %) proporcionó (S)-4-ciclopropil-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)

oxazolidin-2-ona (0,267 g, sólido de color blanco) con un rendimiento del 62 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (s, 1H), 4,50 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,39 (td, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 1,24-1,17 (m, 1H), 0,91 - 0,84 (m, 1H), 0,77-0,70 (m, 1H), 0,64-0,57 (m, 1H), 0,36-0,30 (m, 1H); EM *m/z* 274,0 (M + H)⁺; Tr-0,93 min.

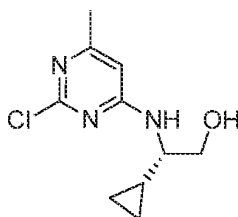
Intermedio G: (S)-3-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona

5 Etapa 1 Preparación de clorhidrato de (S)-2-amino-2-ciclopropiletanol



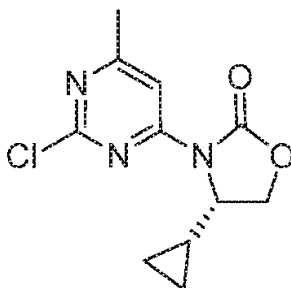
10 Una solución de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4,0 M, 11,2 ml, 44,7 mmol, 3 equiv.) se añadió gota a gota a una solución de agitación (1-ciclopropil-2-hidroxi)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (3,00 g, 14,9 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) a temperatura ambiente. Se formó un precipitado de color blanco y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar clorhidrato (S)-2-amino-2-ciclopropiletanol (2,7 g, sólido de color blanco). No se requirió purificación para la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3,84 (dd, J = 11,6, 3,7 Hz, 1H), 3,72 - 3,60 (m, 1H), 2,45 (ddd, J = 10,3, 7,0, 3,6 Hz, 1H), 1,00 (dt, J = 10,1, 8,1, 8,1, 4,9, 4,9 Hz, 1H), 0,70 (m, 2H), 0,52-0,37 (m, 2H); EM *m/z* 102,0 (M + H)⁺; Tr-0,15 min.

Etapa 2 Preparación de (S)-2-((2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropiletanol



15 Una solución de clorhidrato de (S)-2-amino-2-ciclopropiletanol (1,5 g, 10,9 mmol), 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (2,1 g, 13,1 mmol, 1,2 equiv.), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (5,7 ml, 33 mmol, 3 equiv.) en 1,4-dioxano (55 ml) se calentó a 75 °C durante 15 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (S)-2-((2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropiletanol en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 18 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,14 (s, 1H), 5,24 (s a, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,32 (m a, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,00 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,40 (m, 2H); EM *m/z* 228,1 (M + H)⁺; Tr-0,42 min.

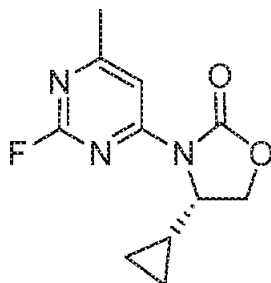
Etapa 3 Preparación de (S)-3-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona



25 Se añadió trifosgeno (235 mg, 0,791 mmol, 0,4 equiv.) a una solución de (S)-2-((2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)amino)-2-ciclopropiletanol (450 mg, 1,98 mmol) en DCM (20 ml) a -78 °C, seguido por adición gota a gota de 2,6-lutidina (0,92 ml, 7,9 mmol, 4 equiv.). Se permitió a la solución calentarse a temperatura ambiente y después se calentó a 35 °C durante 5 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. La cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (S)-3-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona (0,279 g, aceite de color amarillo claro) con un rendimiento del 84 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 4,28 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,21 (tdd, J = 8,2, 8,2, 4,9, 3,1 Hz, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,70 (m, 1H), 0,56 (m, 1H), 0,32 (dc, J = 10,7, 5,0 Hz, 1H).

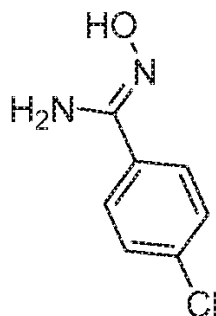
EM m/z 254,0 (M + H)⁺; Tr-0,81 min.

Intermedio H: (S)-4-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-metilpirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona



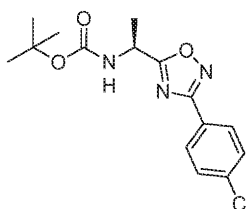
5 Se añadió fluoruro de potasio (1,26 g, 21,7 mmol, 20 equiv.) a una solución de (S)-3-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona (275 mg, 1,08 mmol) en DMSO (11 ml). La suspensión se calentó a 110 °C durante 5 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y con cloruro de sodio acuoso diluido (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar (S)-4-ciclopropil-3-(2-fluoro-6-metilpirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (230 mg, aceite incoloro) con un rendimiento del 89 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,24 (m, 1H), 0,82 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,57 (m, 1H), 0,33 (m, 1H). EM m/z 238,1 (M + H)⁺; Tr-0,75 min.

Intermedio 1: 4-cloro-N'-hidroxibenzimidamida



15 Una solución de 4-clorobenzonitrilo (1,00 g, 7,27 mmol), hidrocloreto de hidroxilamina (0,758 g, 10,9 mmol, 1,5 equiv.), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2,0 ml, 11,6 mmol, 1,6 equiv.) en etanol absoluto (7,3 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó secuencialmente con agua (2 x 75 ml), cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró al vacío para dar 4-cloro-N'-hidroxibenzimidamida (1,2 g, sólido de color blanco) con un rendimiento del 97 %. El material se utilizó sin purificación adicional. EM m/z 171,0 (M + H)⁺; Tr-0,35 min.

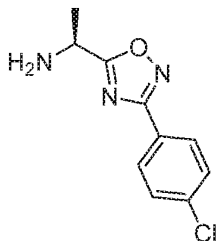
Intermedio 2: 1-(3-(4-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo



25 Una solución de 4-cloro-N'-hidroxibenzimidamida (1,24 g, 7,27 mmol), ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (1,38 g, 7,27 mmol, 1,0 equiv.), y DCC (1,65 g, 8,00 mmol, 1,1 equiv.) en 1,4-dioxano (73 ml) se calentó a 100 °C durante 18 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/heptano, 0 a 35 %) proporcionó 1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (1,13 g, sólido de color blanco) con un rendimiento del 48 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,18 (m, 1H), 1,64

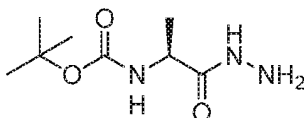
(d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H).

Intermedio 3: (S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina



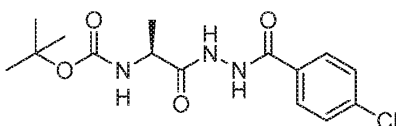
5 Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (4 ml, 52 mmol) a una solución de 1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il) etilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (0,613 g, 1,89 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo (100 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con cloroformo (3 ml x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró al vacío para dar (S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (500 mg, aceite de color amarillo). El material se utilizó sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,37 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 6,9 Hz, 3H). EM *m/z* 224,0 (M + H)⁺; Tr-0,56 min.

Intermedio 4: (1-hidrazinil-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo



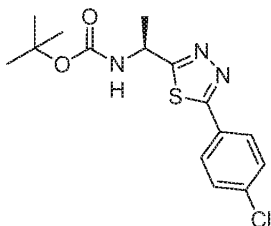
15 Una solución de 2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propanoato de (S)-metilo (1,00 g, 4,92 mmol) e hidrazina (0,23 ml, 1,5 equiv.) en THF (8 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 72 °C durante 15 horas. Se añadió hidrazina adicional (0,23 ml, 1,5 equiv.) y el calentamiento se mantuvo durante otras 21 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar (1-hidrazinil-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (1 g, sólido de color blanco), que se utilizó sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,20 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,36 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

20 **Intermedio 5:** (1-(2-(4-clorobenzoil)hidrazinil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo



25 Se añadió cloruro de 4-clorobenzoilo (0,63 ml, 4,92 mmol, 1,0 equiv.) a una solución de (1-hidrazinil-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (1,0 g, 4,92 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C. Se formó un precipitado de color blanco. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un producto sin purificar de (1-(2-(4-clorobenzoil)hidrazinil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (1,55 g), que se utilizó sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,21 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,41 (d, J = 7,2 Hz, 3H). EM *m/z* 342,1 (M + H)⁺; Tr-0,69 min.

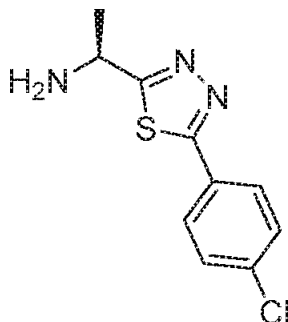
Intermedio 6: (1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo



30

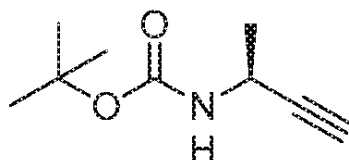
5 Una solución de (1-(2-(4-clorobenzoil)hidrazinil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (1,0 g, 2,93 mmol) y 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1.3.2,4-ditiadifosfetano (1,18 g, 2,93 mmol, 1,0 equiv.) en THF (29 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se lavó y después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, utilizando THF para lavar a través de ella. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/heptano, 0 a 30 %) proporcionó (1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (0,600 g, sólido de color verde claro) con un rendimiento del 60 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,23 (m, 1H), 1,72 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H). EM *m/z* 340,1 (M + H)⁺; Tr-0,99 min.

Intermedio 7: (S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanamina



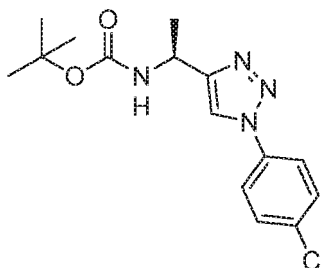
10 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en 1,4-dioxano, 4 ml, 16 mmol, 9 equiv.) a una solución de (1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (600 MG, 1,77 mmol) en 1,4 -dioxano (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 3 horas, tiempo en el que se formó un precipitado de color blanco. La reacción se concentró al vacío para dar sal de clorhidrato de (S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanamina (480 mg, sólido de color blanco) con un rendimiento del 97 %. El material se utilizó sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,10 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 6,9 Hz, 3H). EM *m/z* 240,0 (M + H)⁺; Tr-0,54 min.

Intermedio 8: but-3-in-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo



20 Una solución de (1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo (500 mg, 2,89 mmol), (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (610 mg, 3,18 mmol, 1,1 equiv.), y carbonato de potasio (638 mg, 4,62 mmol, 1,6 equiv.) en metanol (14,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (40 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (20 % de EtOAc en Heptano) proporcionó but-3-in-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (0,258 g, sólido de color blanco) con un rendimiento del 53 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,49 (m, 1H), 2,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

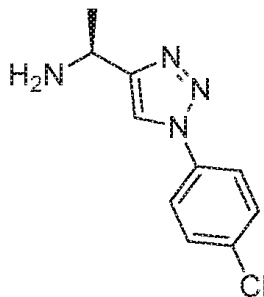
Intermedio 9: (1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo



30 Una solución de but-3-in-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (250 mg, 1,48 mmol), 1-azido-4-clorobenceno (227 mg, 1,48 mmol, 1,0 equiv.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,77 ml, 4,43 mmol, 3,0 equiv.) en acetonitrilo anhidro

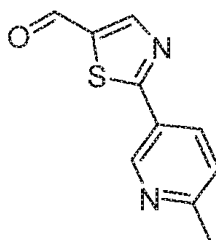
(14,8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió yoduro de cobre(I) (563 mg, 2,95 mmol, 2,0 equiv.) en pociones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo con cloruro de amonio saturado (50 ml) y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), cloruro sódico acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano) proporcionó (1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)carbamato de (S)-*tert*-butilo (0,428 g, sólido de color blanco) con un rendimiento del 90 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,02 (m, 1H), 1,63 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H). EM m/z 323,1 (M + H) $^+$; Tr-0,92 min.

Intermedio 10: (S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanamina



Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4,0 M en 1,4-dioxano, 3,3 ml, 13,2 mmol, 10 equiv.) a una solución de (1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)carbamato de (S)-*tert*-butilo (425 mg, 1,32 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 hora, tiempo en el que se formó un precipitado de color blanco. La reacción se concentró al vacío para dar la sal de clorhidrato de (S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etanamina (338 mg, sólido de color blanco) con un rendimiento del 99 %. El material se utilizó sin purificación. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,77 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 6,9 Hz, 3H). EM m/z 223,1 (M + H) $^+$; Tr-0,50 min.

Intermedio 11: 2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-5-carbaldehído



Una mezcla de 2-bromotiazol-5-carbaldehído (400 mg, 2,08 mmol), ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico (428 mg, 3,12 mmol, 1,5 equiv.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (170 mg, 0,21 mmol, 0,1 equiv.) y carbonato de sodio acuoso 2,0 M (5,2 ml, 10,4 mmol, 5 equiv.) en 1,2-dimetoxietano (6,9 ml) se calentó en un reactor de microondas a 110 $^\circ\text{C}$ durante 20 minutos. Después la reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc) proporcionó 2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-5-carbaldehído (0,176 g, sólido de color pardo) con un rendimiento del 41 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,08 (s, 1H), 9,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H). EM m/z 205,0 (M + H) $^+$; Tr-0,36 min.

Los productos intermedios en la **Tabla 1** se prepararon utilizando un método similar al descrito para la preparación del **Intermedio 11**

Tabla 1.

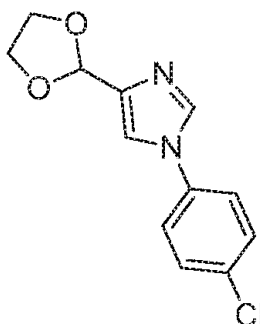
Intermedio 11	Intermedio 12	Intermedio 13

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

Intermedio: Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	CLEM
11: 2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-5-carbaldehído	10,08 (s, 1H), 9,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8.1.2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H).	EM m/z 205,0 (M + H) ⁺ ; Tr-0,36 min
12: 2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-carbaldehído	10,13 (s, 1H), 9,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H)	EM m/z 259,0 (M + H) ⁺ ; Tr-0,74 min
13: 2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)tiazol-5-carbaldehído	10,14 (s, 1H), 8,91 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (d, J = 5,1 Hz, 1H)	EM m/z 259,0 (M + H) ⁺ ; Tr-0,76 min

5

Intermedio 14: 1-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1 H-imidazol

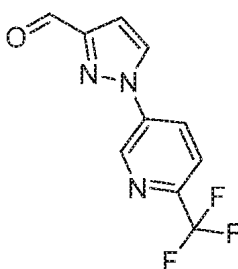


10

Una solución de etano-1,2-diol (0,081 ml, 1,45 mmol, 1,5 equiv.), 1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (200 mg, 0,968 mmol), y ácido alcanforsulfónico (45 mg, 0,19 mmol, 0,2 equiv.) en tolueno (10 ml) se calentó a reflujo con un aparato Dean-Stark durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró al vacío. La cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc con 7 % de metanol) proporcionó H-imidazol de 1-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1 (0,100 g, sólido de color castaño) con un rendimiento del 41 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 4,05 (m, 2H). EM m/z 251,0 (M + H)⁺; Tr-0,53 min.

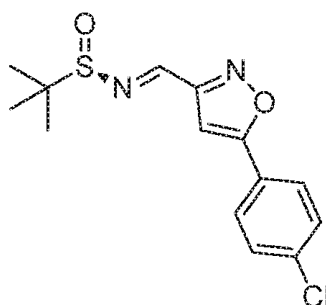
15

Intermedio: 15 1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carbaldehído



Una mezcla de 1H-pirazol-3-carbaldehído (0,700 g, 7,29 mmol), 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (2,31 g, 10,2 mmol, 1,4 equiv.), carbonato de cesio (4,75 g, 14,6 mmol, 2,0 equiv.), yoduro de cobre (I) (0,069 g, 0,36 mmol, 0,05 equiv.), y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (0,23 ml, 1,46 mmol, 0,2 equiv.) en DMF (9,5 ml) se calentó en un recipiente de reacción cerrado herméticamente a 110 °C durante 16 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cloruro de amonio acuoso sólido (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carbaldehído (0,470 g, sólido de color pardo) con un rendimiento del 27 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,13 (s, 1H), 9,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H). EM *m/z* 241,9 (M + H)⁺; Tr-0,78 min.

Intermedio 16: (R,E) -N-((5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)metileno)-2-metilpropan-2-sulfonamida



Una suspensión de 5-(4-clorofenil)isoxazol-3-carbaldehído (2,00 g, 9,63 mmol), (R)-2-metilpropan-2-sulfonamida (1,28 g, 10,6 mmol, 1,1 equiv.) y sulfato de cobre anhidro(II) (2,31 g, 14,5 mmol, 1,5 equiv.) en 1,2-dicloroetano (19 ml) se calentó a 55 °C durante 2-18 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, utilizando 1,2-dicloroetano para lavar a través de ella. El filtrado se concentró al vacío para dar (R,E)-N-((5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)metileno)-2-metilpropan-2-sulfonamida en bruto en forma de un sólido de color verde, que se utilizó sin purificación adicional. EM *m/z* 311,0 (M + H)⁺; Tr-1,11 min. Los productos intermedios en la **Tabla 3** se prepararon utilizando un método similar al descrito para la preparación del intermedio 16

20

Tabla 3.

Intermedio 16	Intermedio 17	Intermedio 18
Intermedio 19	Intermedio 20	Intermedio 21

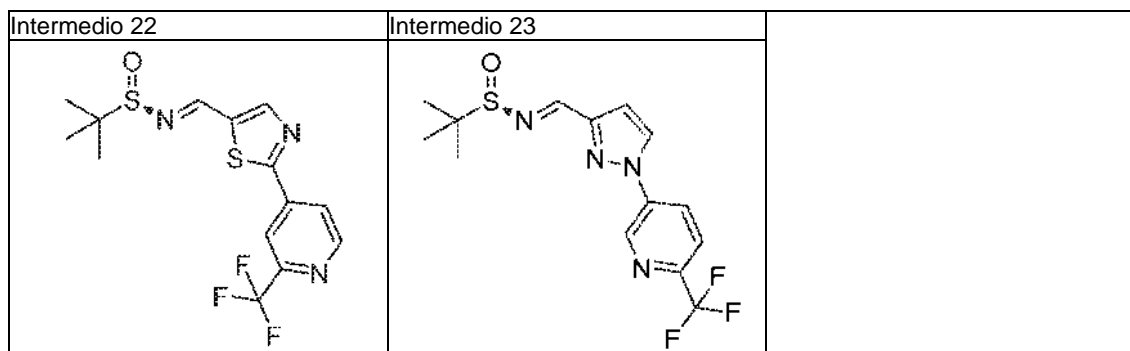
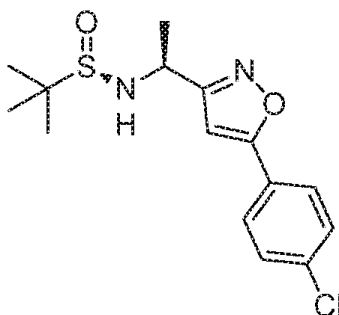


Tabla 4. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 3.

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
16: (R,E)-N-((5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida	EM m/z 311,0 (M + H) ⁺ ; Tr-1,11 min
17: (R,E)-N-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida	EM m/z 310,1 (M + H) ⁺ ; Tr-1,00 min
18: (R,E)-2-metil-N-((2-morfolinotiazol-5-il)metileno)propano-2-sulfonamida	EM m/z 302,1 (M + H) ⁺ ; Tr-0,69 min
19: (R,E)-N-((2-(4-(difluorometil)fenil)tiazol-5-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida	EM m/z 342,9 (M + H) ⁺ ; Tr-0,86 min
20: (R,E)-2-metil-N-((2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-5-il)metileno)propano-2-sulfonamida	EM m/z 308,1 (M + H) ⁺ ; Tr-0,58 min
21: (R,E)-2-metil-N-((2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-il)metileno)propano-2-sulfonamida	EM m/z 362,1 (M + H) ⁺ ; Tr-0,96 min
22: (R,E)-2-metil-N-((2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)tiazol-5-il)metileno)propano-2-sulfonamida	EM m/z 362,1 (M + H) ⁺ ; Tr-0,97 min
23: (R,E)-2-metil-N-((1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)metileno)propano-2-sulfonamida	EM m/z 345,0 (M + H) ⁺ ; Tr-0,95 min

5 **Intermedio 24:** (R)-N-((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamida



Se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio (3,0 M en dietiléter, 12,8 ml, 38,4 mmol, 4 equiv.) a una solución de (R,E)-N-((5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,98 g, 9,6 mmol) en DCM (96 ml) a 0 °C. La solución se volvió de color naranja, después se descoloró a color amarillo. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y, después, se detuvo cuidadosamente con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml), cloruro de sodio acuosa saturada (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó (R)-N-((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (1,0 g, sólido de color blanco) con un rendimiento del 32 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 1,70 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H). EM m/z 327,0 (M + H)⁺; Tr-0,94 min.

Los intermedios en la **Table 5** se prepararon utilizando un método similar al que se describe para la preparación del **Intermedio 24**.

Tabla 5.

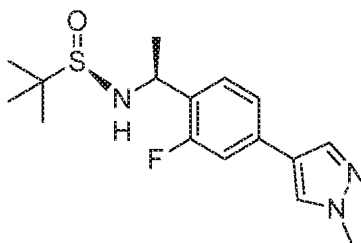
Intermedio 24	Intermedio 25	Intermedio 26
Intermedio 27	Intermedio 28	Intermedio 29
Intermedio 30	Intermedio 31	

Tabla 6. Nombre químico, desplazamientos químicos RMN y señal CLEM para cada intermedio enumerado en la Tabla 5.

Intermedio: Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	CLEM
24: (R)-N-((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida	7,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 1,70 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H).	EM m/z 327,0 (M + H) ⁺ ; Tr-0,94 min
25: (R)-N-((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida	7,84 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 1,62 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,24 (s, 9H)	EM m/z 326,1 (M + H) ⁺ ; Tr-0,89 min
26: (R)-2-metil-N-((S)-1-(2-morfolinotiazol-5-il)etil)propano-2-sulfonamida	7,06 (s, 1H), 4,69 (quin, J = 6,1 Hz, 1H), 3,81 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,32 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,22 (s, 9H)	
27: (R)-N-((S)-1-(2-(4-(difluorometil)fenil)tiazol-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida	8,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,69 (t, J = 56 Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,45 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H)	EM m/z 359,1 (M + H) ⁺ ; Tr-0,89 min
28: (R)-2-metil-N-((S)-1-(2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-5-il)etil)propano-2-sulfonamida	9,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,1, 2,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,46 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,72 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,25 (s, 9H)	EM m/z 324,1 (M + H) ⁺ ; Tr-0,49 min

Intermedio: Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	CLEM
29: (R)-2-metil-N-((S)-1-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-il)etil)propano-2-sulfinamida	9,23 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,49 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,26 (s, 9H)	EM m/z 378,1 (M + H) ⁺ ; Tr-0,84 min
30: (R)-2-metil-N-((S)-1-(2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)tiazol-5-il)etil)propano-2-sulfinamida	8,82 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 3,49 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,26 (s, 9H)	EM m/z 378,1 (M + H) ⁺ ; Tr-0,85 min
31: (R)-2-metil-N-((S)-1-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)etil)propano-2-sulfinamida	9,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,22 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 2,6, 0,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 2,5, 0,9 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 3,48 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,24 (s, 9H)	EM m/z 361,1 (M + H) ⁺ ; Tr-0,85 min

Intermedio 32: (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida



A dos frascos para microondas con barras de agitación se les añadieron
 5 (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,5 g, 4,65 mmol), pinacol éster de ácido 1-metil-4-1H-pirazolborónico (2,91 g, 13,9 mmol), DME (20 ml), carbonato de sodio (11,6 ml, 23,3 mmol, 2,0 M ac.) y aducto PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (190 mg, 0,23 mmol) dividido entre los dos frascos. Los frascos se taparon y calentaron irradiación de microondas durante 20 min a 100 °C respectivamente. Las mezclas de reacción combinadas, se
 10 diluyeron con una solución saturada de NH₄Cl y EtOAc. Las fases se repartieron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/heptano de 40 a 100 %) proporcionó un cristalino de color naranja de (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-
 15 metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,07 g, 3,31 mmol, 71 % de rendimiento. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21 (s, 9H) 1,60 (d, J=6,80 Hz, 3H) 3,36 (d, J=4,25 Hz, 1H) 3,96 (s, 3H) 4,79-4,91 (m, 1H) 7,13 (dd, J=11,69, 1,61 Hz, 1H) 7,23 (dd, J=8,00, 1,64 Hz, 1H) 7,30- 7,37 (m, 1H) 7,60 (s, 1H) 7,74 (s, 1H). CLEM m/z 324,0 (M + H)⁺, Tr 0,74 min.

Los productos intermedios en la **Tabla 7** se prepararon por un método similar al descrito para la preparación del **intermedio 32**.

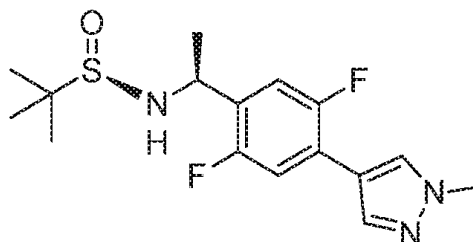
Tabla 7.

Intermedio 33	Intermedio 34

Tabla 8. Nombre químico, desplazamientos químicos RMN y señal CLEM para cada intermedio enumerado en la **Tabla 7.**

Intermedio: Nombre	RMN ¹ H (400 MHz) δ ppm	CLEM
33: (R)-2-metil-N-((S)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)propano-2-sulfinamida		EM <i>m/z</i> 306,0 (M + H) ⁺ , Tr 0,71 min.
34: (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, 1H) 5,41 (d, J = 5,48 Hz, 1H) 7,38-7,44 (m, 3 H) 7,96 (s a, 1H) 8,23 (s a, 1H) 12,97 (s a, 1H)	EM <i>m/z</i> 310,0 (M + H) ⁺ , Tr 0,67 min.

Intermedio 35: (R)-N-((S)-1-(2,5-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida



5

Etapa 1

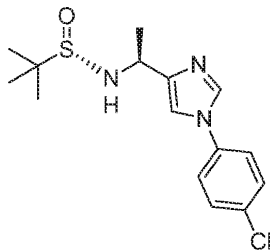
A un matraz de fondo redondo con barra de agitación se le añadió 4-bromo-2,5-difluorobenzaldehído (5,3 g, 24,0 mmol), (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,2 g, 26,4 mmol) y DCE (80 ml). Después, a esta mezcla se le añadió sulfato de cobre (II) (5,74 g, 36,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 60 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, lavando los sólidos con DCE. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite viscoso de color verde de (R,E)-N-(4-bromo-2,5-difluorobenziliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (7,2 g, 22,2 mmol, 93 % de rendimiento). El material se tomó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM *m/z* 326,0 (M + H)⁺, Tr 1,04 min.

Etapa 2

A una solución de (R,E)-N-(4-bromo-2,5-difluorobenziliden)-2-metilpropan-2-sulfinamida (7,2 g, 22,2 mmol de CH₂Cl₂ (200 ml) enfriado a 0 °C (agua/baño de hielo) en nitrógeno, se le añadió bromuro de metilmagnesio 3 M (29,6 l, 89 mmol) en Et₂O. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 horas a 0 °C y, después, la mezcla se inactivó con la adición lenta de una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla acuosa se ajustó a pH 8 con HCl (1 N) y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La cromatografía de columna de gel de sílice columna (EtOAc/Heptano 30 a 100 %) proporcionó (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (6,86 g, 20,2 mmol, 91 % de rendimiento) CLEM *m/z* 342,1 (M + H)⁺, Tr 0,96 min.

Etapa 3

A dos frascos para microondas con barras de agitación se añadió (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (500 MG, 1,47 mmol), pinacol éster de ácido 1-metil-4-1H-pirazolborónico, (917 mg, 4,41 mmol), DME (6 ml), Na₂CO₃ (3,67 ml, 7,35 mmol) (2,0 M ac.) y aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (60,0 mg, 0,7 mmol) dividido uniformemente entre los dos frascos. Los frascos se taparon y se calentaron por irradiación de microondas durante 20 min a 100 °C. Las mezclas de reacción se combinaron, se diluyeron con una solución saturada de NH₄Cl y EtOAc. Las fases se repartieron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc/heptano de 60 a 100 %) proporcionó (R)-N-((S)-1-(2,5-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (370 mg, 1,08 mmol, 73,7 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,23 (s, 9 H) 1,57 - 1,60 (m, 3 H) 3,33 (d, J=4,06 Hz, 1 H) 3,97 (s, 3 H) 4,79-4,88 (m, 1 H) 7,10 (dd, J=11,20, 6,06 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J=10,78, 6,19 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=2,20 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H). CLEM *m/z* 342,1 (M + H)⁺, Tr 0,77 min.

Intermedio 36: (S)-N-((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida

Etapa 1

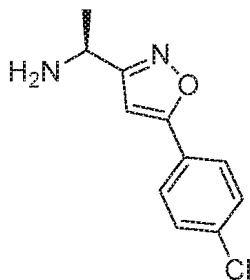
5 A una mezcla de 1H-imidazol-4-carbaldehído (3,71 g, 38,6 mmol), 1-cloro-4-yodobenceno (13,81 g, 57,9 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (1,10 g, 7,72 mmol), yoduro de cobre (I) (0,368 g, 1,93 mmol) y carbonato de cesio (25,2 g, 77 mmol) se le añadió DMF (50 ml). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a TA y se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl. Se desarrolló un sólido de color pardo. El sólido se recolectó, se lavó con agua y se secó al aire. El material sólido se disolvió en una solución de MEOH al 10 %:DCM al 90 % y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un sólido de color pardo oscuro de 1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (8,55 g, 41,4 mmol, 107 % de rendimiento). El material como se utiliza es sin purificación adicional. CLEM *m/z* 207,1 (M + H)⁺, Tr 0,58 min.

Etapa 2

15 A una suspensión de (S)-(-)-*tert*-butansulfinamida (2,35 g, 19,4 mmol) y 1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (4 g, 19,4 mmol) en DCE (39 ml) se le añadió CuSO₄ (4,63 g, 29,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 18 horas en un baño de aceite. Resultó una suspensión de color pardo oscuro. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite, se enjuagó con DCM. La solución se concentró sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano de 0 a 100 %) proporcionó (S,E)-N-((1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,69 g, 5,45 mmol, 28,2 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo claro. CLEM *m/z* 310,0 (M + H)⁺, Tr 0,75 min.

Etapa 3

25 A una solución de (S,E)-N-((1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,69 g, 5,45 mmol) en DCM (27 ml), enfriado a -40 °C (acetona/hielo seco) en N₂ se le añadió MeMgBr 3 M (7,27 ml, 21,8 mmol) en éter dietílico. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h a -40 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una lenta adición de una solución saturada de NH₄Cl y se diluyó con EtOAc. De las fases divididas, se extrajo la fase acuosa con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/MEOH: EtOAc de 0 a 5 %) proporcionó (S)-N-((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,11 g, 3,41 mmol, 62 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,25 (s, 9 H) 1,58 (d, *J*=6,65 Hz, 3 H) 3,80 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 4,59 (quin, *J*=6,36 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,33 (d, *J*=8,61 Hz, 2 H) 7,41 - 7,47 (m, 2 H) 7,76 (d, *J*=1,17 Hz, 1 H). CLEM *m/z* 326,1 (M + H)⁺, Tr 0,59 min.

Intermedio 37: (S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etanamina

35 Una solución de ácido clorhídrico (4,0 M en 1,4-dioxano, 2,1 ml, 8,2 mmol, 2 equiv.) se añadió a una solución de (R)-N-((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,34 g, 4,1 mmol) en 1,4-dioxano a temperatura ambiente. Se formó un precipitado. La suspensión se agitó durante 1 hora después se concentró al vacío para administrar la sal de clorhidrato de (S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etanamina (1,1 g, sólido de color amarillo claro), la cual se utilizó sin purificación. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H),

6,98 (s, 1H), 4,72 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H). EM m/z 223,1 (M + H)⁺; Tr- 0,59 min.

Los intermedios en la **Tabla 9** se prepararon utilizando un método similar al que se describe para la preparación del **Intermedio 37**.

Tabla 9.

Intermedio 37	Intermedio 38	Intermedio 39

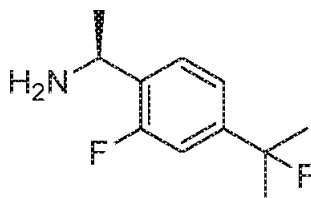
5

Tabla 10. Nombre químico, desplazamientos químicos RMN y señal CLEM para cada intermedio enumerado en la **Tabla 9**.

Intermedio: Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm	CLEM
37: (S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etanamina	7,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 4,72 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 7,0 Hz, 3H).	EM m/z 223,1 (M + H) ⁺ ; Tr-0,59 min
38: (S)-1-(2-(4-clorofenil)thiazol-5-il)etanamina	7,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,95 (m, 1H), 1,78 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	EM m/z 239,9 (M + H) ⁺ ; Tr-0,59 min
39: (S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etanamina	8,43 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,61 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,72 (d, J = 6,9 Hz, 3H)	EM m/z 223,1 (M + H) ⁺ ; Tr-0,54 min

Intermedio: Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm	CLEM
40: (S)-1-(2-morfolinotiazol-5-il)etanamina	7,56 (s, 1H), 4,78 (quin, J = 6,8 Hz, 1H), 3,88 (m, 4H), 3,68 (m, 4H), 1,71 (d, J = 6,9 Hz, 3H)	EM m/z 197,0 (M-NH ₂) ⁺ ; Tr-0,26 min
41: (S)-1-(2-(4-(difluorometil)fenil)tiazol-5-il)etanamina	8,09 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,84 (t, J = 56 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 1,78 (d, J = 6,9 Hz, 3H)	EM m/z 256,0 (M + H) ⁺ ; Tr-0,56 min
42: (S)-1-(2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-5-il)etanamina	9,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,98 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,03 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,82 (d, J = 6,9 Hz, 3H)	EM m/z 220,1 (M + H) ⁺ ; Tr-0,27 min
43: (S)-1-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-il)etanamina	9,31 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,59 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,01 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 1,81 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	EM m/z 274,0 (M + H) ⁺ ; Tr-0,51 min
44: (S)-1-(2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)tiazol-5-il)etanamina	8,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,34 (dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 5,02 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 6,9 Hz, 3H)	EM m/z 274,0 (M + H) ⁺ ; Tr-0,51 min
45: (S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina	(D ₂ O) 1,74 (d, J = 6,65 Hz, 3 H) 4,76-4,85 (m, 1H) 7,61 (c, J = 9,00 Hz, 4 H) 8,00 (s, 1H) 9,04 (s, 1H)	EM m/z 222,1 (M + H) ⁺ , Tr 0,44 min.
46: (S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etanamina		EM m/z 220,1 (M + H) ⁺ , Tr 0,43 min.
47: (S)-1-(2,5-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etanamina	(D ₂ O) 1,65 (d, J = 6,94 Hz, 3 H) 3,53 (c, J = 7,11 Hz, 1H) 3,91 (s, 3 H) 7,28 (dd, J = 11,10, 6,26 Hz, 1H) 7,44 (dd, J = 11,18, 6,24 Hz, 1H) 7,94 (s, 1H) 8,06 (d, J = 1,86 Hz, 1H)	EM m/z 239,1 (M + H) ⁺ , Tr 0,45 min.

Intermedio 48: (S)-1-(2-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)fenil)etanamina



Etapa 1

- 5 A un matraz de fondo redondo que contenía (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)fenil)etil)-2-metilpropan-2-sulfínamida (1,02 g, 3,60 mmol) se le añadió dioxano (7 ml). A esta solución homogénea se le añadió HCl en dioxano (1,80 ml, 7,20 mmol, 4 M). La mezcla de reacción resultante permitió que se agitara 10 min a TA. Las sustancias volátiles se retiraron. Se añadió Et₂O y la mezcla se sometió a ultrasonido brevemente. Las sustancias volátiles se retiraron nuevamente. Se añadió Et₂O y el sólido se recolectó y se lavó con Et₂O para proporcionar una sal de HCl de color blanco de (S)-1-(2-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)fenil)etanamina (742 mg, 3,44 mmol, 96 % de rendimiento).
10 RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 1,65 (d, J=6,94 Hz, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 5,23 (s, 1 H) 5,50 (s, 1 H) 7,37 (d, J=13,06 Hz, 1 H) 7,43 (m, 2H). CLEM m/z 163,2 (fragmento desamino) (M + H)⁺, Tr 0,56 min.

Etapa 2

- 15 A un FSR que contiene (S)-1-(2-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)fenil)etanamina (742 mg, 3,44 mmol) se le añadió NMP (7 ml). Después, a esta solución se le añadió TEA (959 µl, 6,88 mmol) seguida por la adición de dicarbonato de di-*terc*-butilo (976 mg, 4,47 mmol). A la mezcla de reacción resultante se le dejó en agitación 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/heptanos de 0 a 100 %) proporcionó el (1-(2-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)fenil)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (1,28 g, 4,58 mmol, 133 % de rendimiento) como un cristalino de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 - 1,48 (m, 12 H) 2,12 (d, J=0,44 Hz, 3 H) 4,98 (s a, 2 H) 5,10 - 5,12 (m, 1 H) 5,37 (s, 1 H) 7,11 - 7,16 (m, 1 H) 7,19-7,24 (m, 2 H). CLEM m/z 163,0 (fragmento desamino) (M + H)⁺, Tr 1,13 min.

Etapa 3

5 A un matraz de fondo redondo que contenía (1-(2-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)fenil) etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (1,28 g, 4,58 mmol) se le añadió DCM (23 ml). La solución homogénea se enfrió a -70 °C en un baño de acetona/hielo seco. Después se puso en burbujeo suave ozono (g) a través de la solución durante 25 min, tiempo en el cual la
 10 solución se volvió de color azul claro. Después se añadió sulfuro de dimetilo (1,02 ml, 13,8 mmol) a la solución fría y la mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua. Las fases se repartieron. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/heptano de 0 a 60 %) proporcionó el (1-(4-acetil-2-fluorofenil)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (296 mg, 1,05 mmol, 23 % de rendimiento) como un aceite incoloro que se cristaliza en reposo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 - 1,49 (m, 12 H) 2,59 (s, 3 H) 5,01 (s a, 1 H) 7,40 (t, J= 7,65 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=11,20, 1,57 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J= 7,95, 1,54 Hz, 1 H). CLEM *m/z* 267,1 (fragmento de ácido carboxílico + CH₃CN) (M + H)⁺, Tr 0,89 min.

Etapa 4

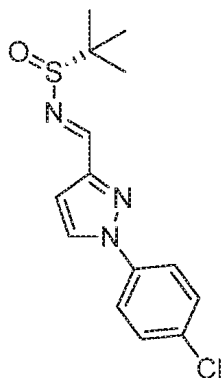
15 A una solución de (1-(4-acetil-2-fluorofenil)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (296 mg, 1,05 mmol) en DCM (5,2 ml), enfriada a 0 °C (baño de agua/hielo) en N₂, se le añadió MeMgBr 3 M (1,4 ml, 4,21 mmol) en éter dietílico. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 min a 0 °C. Se dejó calentar gradualmente a TA y se agitó durante 30 minutos a TA. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se inactivó con la adición lenta de una solución saturada de NH₄Cl y se diluyó con DCM. Las fases divididas y la fase acuosa se extrajeron con DCM y las capas
 20 orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron en el (1-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo (288 mg, 0,97 mmol, 92 % de rendimiento) producido como un aceite incoloro que lentamente se cristaliza en reposo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 - 1,48 (m, 12 H) 1,57 (s, 6 H) 7,15-7,25 (m, 2 H) 7,31 - 7,36 (m, 1 H).

Etapa 5

25 A un matraz de fondo redondo que contenía (1-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)etil)carbamato (S)-*terc*-butilo (288 mg, 0,97 mmol) se le añadió DCM (5 ml), la solución incolora se enfrió a -70 °C en un baño de hielo seco/acetona. A esta solución fría en N₂, después se le añadió DAST (0,26 ml, 1,94 mmol), la mezcla de reacción se dejó en agitación 1 h a -70 °C. A la solución fría se le añadió hielo y la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. La
 30 mezcla se diluyó con DCM, las fases divididas y la fase acuosa se extrajeron con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/Heptanos de 0 a 50 %) proporcionó (1-(2-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)fenil)etil)carbamato (S)-*terc*-butilo (126 mg, 0,42 mmol, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,39 - 1,49 (m, 12 H) 1,66 (d, J=21,52 Hz, 6 H) 4,97 (s a, 1 H) 7,04 - 7,12 (m, 2 H) 7,22 - 7,26 (m, 1 H). CLEM *m/z* 285,1 (fragmento de ácido carboxílico + CH₃CN) (M + H)⁺, Tr 1,06 min.
 35

Etapa 6

40 A un matraz de fondo redondo que contenía (1-(2-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)fenil)etil)carbamato (S)-*terc*-butilo (126 mg, 0,42 mmol) se le añadió HCl en dioxano (2,1 ml, 8,42 mmol). A la mezcla de reacción resultante se le dejó en agitación 1 h a temperatura ambiente. Las sustancias semivolátiles se retiraron. Después se añadió Et₂O y la mezcla se sometió a ultrasonido brevemente. Las sustancias semivolátiles se retiraron nuevamente para proporcionar una sal de HCl de (S)-1-(2-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)fenil)etanamina (104 mg, 0,44 mmol, 105 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, D₂O) δ 1,59- 1,80 (m, 9 H) 7,24 - 7,37 (m, 2 H) 7,43 - 7,56 (m, 1 H). CLEM *m/z* 200,1 (M + H)⁺, Tr 0,54 min.

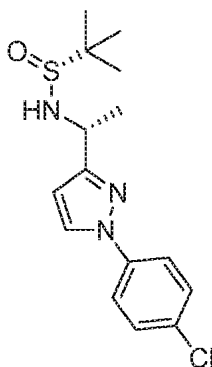
Intermedio 49: (R,E) -N-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida

5 A una mezcla de 1H-pirazol-3-carbaldehído (1,52 g, 15,82 mmol), 1-cloro-4-yodobenceno (5,66 g, 23,73 mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexan-1,2-diamina (0,450 g, 3,16 mmol), yoduro de cobre(I) (0,151 g, 0,791 mmol) y K₂CO₃ (4,37 g, 31,6 mmol) se le añadió tolueno (20 ml). La reacción se cerró herméticamente y calentó a 110 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml), y se extrajo con EtOAc (3 X 30 ml). Después, la capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar 1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carbaldehído sin purificar (1,86 g, 9,0 mmol), a la cual se le añadió

10 (R)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,20 g, 9,90 mmol), CuSO₄ (2,155 g, 13,50 mmol) y DCE (30 ml). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 18 horas. Dio como resultado una suspensión de color verde oscuro. Después se enfrió la mezcla de reacción a 20 °C, se filtró a través de un lecho de Celite y se enjuagó con DCM. Después la solución se concentró para proporcionar el producto final en bruto en forma de un aceite de color verde claro. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano). *m/z* 310,3 (M + H) +

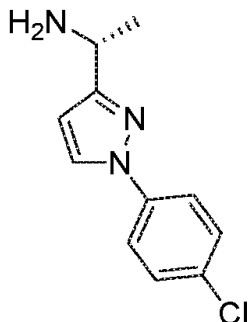
Intermedio 50:

15 (R)-N-((R)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida



20 A una solución de (R,E) -N-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,12 g, 6,84 mmol) en DCM (40 ml) a -40 °C se le añadió bromuro de metilmagnesio (9,12 ml, 27,4 mmol). La reacción se agitó a -40 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl saturada (20 ml). La capa acuosa se ajustó a pH 8 con HCl (1 M) y se extrajo con DCM (2 X 200 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Después el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar (R)-N-((R)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida (1,11 g). *m/z* 326,3 (M + H)⁺

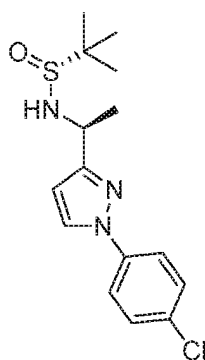
Intermedio 51: (R)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il) etanamina



5 A una solución de (R)-N-((R)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-metilpropan-2- sulfonamida (0,98 g, 3,01 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió gota a gota HCl (1,504 ml, 6,01 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La CLEM indicó una conversión completa al producto. La mezcla de reacción se concentró y se añadió una solución de DCM (20 ml) y NaHCO₃ saturado (10 ml) a los residuos. La mezcla se agitó durante 10 minutos y las fases se separaron. La capa acuosa después se extrajo con DCM (2 X 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el producto (0,556 g). *m/z* 222,2 (M + H)⁺

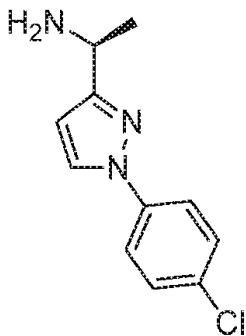
Intermedio 52:

10 (R)-N-((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamida



15 A una solución de (R,E)-N-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)metileno)-2-metilpropan-2-sulfonamida (2,12 g, 6,84 mmol) en DCM (40 ml) a -40 °C se le añadió bromuro de metilmagnesio (9,12 ml, 27,4 mmol). La reacción se agitó a -40 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl saturada (20 ml). La capa acuosa se ajustó a pH=8 con HCl (1 M) y se extrajo con DCM (2 X 200 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Después el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar (R)-N-((R)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (1,01 g). *m/z* 326,3 (M + H)⁺

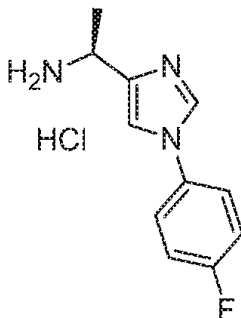
Intermedio 53: (S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etanamina



20 A una solución de (R)-N-((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfonamida (0,98 g, 3,01 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió por goteo HCl (1,504 ml, 6,01 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La CLEM indicó una conversión completa al producto. La mezcla de reacción se concentró y se añadió una

solución de DCM (20 ml) y NaHCO₃ saturado (10 ml) a los residuos. La mezcla se agitó durante 10 minutos y las fases se separaron. La capa acuosa después se extrajo con DCM (2 X 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el producto sin purificar (0,501 g). *m/z* 222,2 (M + H)⁺

Intermedio 54: Clorhidrato de (S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina



5

Etapas 1: Preparación de 4-formil-1H-imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo

A dicarbonato de di-*tert*-butilo (23,25 g, 107 mmol) y 1H-imidazol-4-carbaldehído (9,75 g, 101 mmol) en THF (200 ml) se le añadió DMAP (100 mg, 0,819 mmol). La reacción se agitó durante dos horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con una solución de NaHCO₃ saturada/EtOAc (100 ml/100 ml). La solución acuosa después se extrajo con EtOAc (2 X 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el producto sin purificar (19,9 g). *m/z* (M + H)⁺

Etapas 2: Preparación de 4-(((*tert*-butilsulfinilimino)metil)-1H-imidazol-1-carboxilato de (S,E)-*tert*-butilo

A CuSO₄ (24,28 g, 152 mmol) y 4-formil-1H-imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (19,9 g, 101 mmol) en DCE (100 ml) se le añadió (S)-2-metilpropan-2-sulfinamida (13,52 g, 112 mmol). La reacción se calentó a 65 °C durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El lecho se enjuagó con DCM (200 ml) y el filtrado se concentró. Después el residuo se ejecutó a través de un lecho de gel de sílice con heptano/EtOAc (3:1) como eluyente. El filtrado se concentró para proporcionar 4-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-1H-imidazol-1-carboxilato de (S,E)-*tert*-butilo (22 g). *m/z* 300,2 (M + H)⁺

Etapas 3: Preparación de (S,E)-N-((1H-imidazol-4-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida

A 4-(((*tert*-butilsulfinil)imino)metil)-1H-imidazol-1-carboxilato de (S,E)-*tert*-butilo (18,61 g, 62,2 mmol) en DCM (250 ml) a -70 °C se le añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (83 ml, 249 mmol) en Et₂O. La reacción se agitó a -70 °C durante 4 horas. Después, la mezcla de reacción se calentó a -40 °C y se agitó durante una hora. Después, la reacción se detuvo con la adición cautelosa de HCl (1 N). Después se retiró el baño frío y mientras con agitación, la capa acuosa se ajustó a pH=8. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 X 100 ml). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró para proporcionar el producto como una mezcla de 4-((S)-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)-1H-imidazol-1-carboxilato de *tert*-butilo y (S,E)-N-((1H-imidazol-4-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida, al cual se le añadió DCM (300 ml a 0 °C y ácido fórmico (100 ml, 2651 mmol). El baño frío se retiró después y la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción después se concentró a una presión reducida para retirar DCM y ácido fórmico. El residuo se diluyó con DCM (400 ml) y se lavó con una solución de Na₂CO₃ acuosa (2 X 200 ml). La capa acuosa combinada se extrajo con DCM (2 X 200 ml). Después, la capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) se concentró para proporcionar (S,E)-N-((1H-imidazol-4-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (12,5 g). *m/z* 216,1 (M + H)⁺

Etapas 4: Preparación del clorhidrato de (S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina

A un matraz de fondo redondo de 200 ml se le añadió tolueno/dioxano (80 ml/20 ml). El matraz se enfrió a 0 °C y la mezcla de disolventes se evacuó a alto vacío durante 2 minutos y después se recargó con argón. El proceso se repitió tres veces más. Después, el disolvente se utilizó para la reacción.

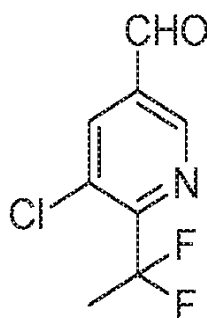
Un frasco que contiene el di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropil-3.4.5.6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (55,8 mg, 0,116 mmol) y Pd₂(dba)₃ (42 mg, 0,046 mmol) se evacuó a alto vacío durante 1 minuto y después se recargó con argón. El proceso se repitió tres veces más y el disolvente de tolueno/dioxano (10 ml) se preparó como en lo anterior, se añadió seguido por el complejo de paladio/ligando preparado como en lo anterior y se añadió al frasco de reacción que contuvo los otros materiales de partida. La mezcla de reacción se cerró herméticamente y calentó a 120 °C y se agitó durante 5 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente.

40

Un frasco de reacción separado se cargó con (S,E) -N-((1H-imidazol-4-il)metilen)-2-metilpropan-2-sulfinamida (500 mg, 2,322 mmol), 1-bromo-4-fluorobenceno (447 mg, 2,55 mmol) y K_3PO_4 (986 mg, 4,64 mmol). El frasco se evacuó a alto vacío durante 1 minuto y después se recargó con argón. El proceso se repitió tres veces más y el complejo de paladio/ligando preparado como en lo anterior se añadió después al frasco de reacción que contiene los otros materiales de partida. La reacción se cerró herméticamente y calentó a 120 °C durante 18 horas. La CLEM mostró una conversión completa. La mezcla de reacción después se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El sólido se enjuagó con EtOAc (30 ml). Después el filtrado se lavó con agua (2 X 20 ml). La capa acuosa, después se extrajo con EtOAc (20 ml). Después, la capa orgánica combinada se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/heptanos a 70 %-100 % con MEOH al 5 %) para proporcionar (S)-N-((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. m/z 310,2 (M + H)⁺

Al producto intermedio anterior se le añadió MeOH (5 ml) y HCl (4 M en dioxano, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora y la CLEM mostró una conversión completa. La mezcla después se concentró para proporcionar el clorhidrato de (S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina (300 mg), m/z 206,0 (M + H)⁺

Intermedio 55: 5-cloro-6-(1,1-difluoroetilo)nicotinaldehído



Etapa 1 Preparación de 5,6-dicloronicotinato de etilo

A una solución de ácido 5,6-dicloronicotínico (20,01 g, 104 mmol) en EtOH (500 ml) a 20 °C se le añadió clorotrimetilsilano (132 ml, 1042 mmol). La reacción se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción después se concentró y diluyó con EtOAc (500 ml), y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2 X 100 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró a presión reducida para procesar final (21,25 g). CLEM m/z 220,1 (M + H)⁺, Tr 0,94 min.

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

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 añadieron (1-etoxivinil)estano de tributilo (9,50 g, 26,3 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,671 g, 0,956 mmol). La reacción se cerró herméticamente y calentó a 80 °C durante 5 horas. Dio como resultado una solución clara de color oscuro. Después la mezcla de reacción se enfrió a 20 °C, se concentró y se diluyó con EtOAc (200 ml), y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar 5-cloro-6-(1-etoxivinil)nicotinato de etilo. El residuo después se disolvió en THF (100 ml) y se añadió HCl (20 ml, 3 M en H_2O). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 5 horas y se saturó con una solución de $NaHCO_3$ que se añadió hasta un pH=8. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 50 ml). Al combinar las sustancias orgánicas se lava con salmuera (20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para proporcionar el producto deseado (3,56 g). CLEM m/z 228,5 (M + H)⁺, Tr 0,83 min.

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

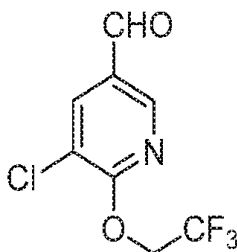
A una solución de 6-acetil-5-cloronicotinato de etilo (3,01 g, 13,22 mmol) en $CHCl_3$ (7 ml) se le añadió DAST (5,20 ml, 39,7 mmol) y etanol (0,061 g, 1,32 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 24 horas. Dio como resultado una solución clara de color oscuro. La mezcla de reacción después se enfrió a 20 °C y se añadió cuidadosamente con una solución de $NaHCO_3$ acuosa (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 X 100 ml). La orgánica combinada después se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (EtOAc-hexanos a 0-20 por ciento) para proporcionar el producto deseado en formas de un aceite de color amarillo (2,88 g). CLEM m/z 250,1 (M + H)⁺, Tr 0,99 min.

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

5 A una solución de 5-cloro-6-(1,1-difluoroetilo)nicotinato de etilo (2,68 g, 10,74 mmol) en Et₂O (40 ml) se le añadió LiBH₄ (0,351 g, 16,10 mmol), seguido de la adición gota a gota de metanol (0,653 ml, 16,10 mmol). La reacción se sometió a reflujo a 40 °C durante una hora. Después la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl (1 M) hasta un pH=2 para la capa acuosa. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 X 50 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para procesar final (2,12 g). CLEM *m/z* 208,0 (M + H)⁺, Tr 0,63 min.

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

10 A una solución de (5-cloro-6-(1,1-difluoroetilo)piridin-3-il)metanol (2,12 g, 10,21 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió PCC (3,30 g, 15,32 mmol). La reacción se agitó a 20 °C durante 3 horas. Dio como resultado una suspensión de color oscuro. La CLEM mostró la conversión limpia del producto. Después, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, y se lavó con DCM (200 ml). El filtrado después se concentró para proporcionar el producto sin purificar (1,78 g). CLEM *m/z* 224,0 (M + H₂O + H)⁺, Tr 0,72 min.

Intermedio 56: 5-cloro-6-(2,2,2 -trifluoroetoxi)nicotinaldehído

15

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

20 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 desde -73 °C se le añadió NAHMDS (37,1 ml, 37,1 mmol). La reacción se agitó a -73 °C durante 30 minutos y después a 0 °C durante 5 horas. La reacción se detuvo con 30 ml de una solución saturada de NH₄Cl. Después la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de salmuera y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice con heptano al 100 % y EtOAc al 30 % en heptano proporcionó el producto final (7,51 g). CLEM *m/z* 284,1 (M + H)⁺, Tr 1,07 min.

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

25 A una solución de 5-cloro-6-(2,2,2 -trifluoroetoxi)nicotinato de etilo (7,51 g, 26,5 mmol) en Et₂O (200 ml) se le añadió LiBH₄ (0,865 g, 39,7 mmol), después de la adición gota a gota de metanol (1,611 ml, 39,7 mmol). La reacción se sometió a reflujo a 40 °C durante una hora. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl (1 M) hasta un pH=2 para la capa acuosa. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 X 200 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto final (6,31 g). CLEM *m/z* 242,1 (M + H)⁺, Tr 0,77 min.

30

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

35 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 le 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 un lecho de Celite y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró para proporcionar el producto sin purificar (3,38 g).

Los productos Intermedios en la **Tabla 17** se prepararon con procedimientos similares a los utilizados para preparar el **Intermedio 52**.

Tabla 17.

Intermedio: Nombre	Estructura	CLEM
57: (R)-N-((S)-1-(5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida		EM m/z 325,2 (M + H) ⁺ , Tr 0,85 min.
58: (R)-N-((S)-1-(5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida		EM m/z 359,1 (M + H) ⁺ , Tr 0,95 min.

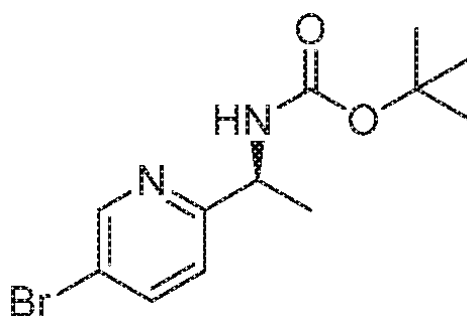
Los productos Intermedios en la **Tabla 18** se prepararon con procedimientos similares a aquellos utilizados para preparar el **Intermedio 53**

5

Tabla 18.

Intermedio: Nombre	Estructura	CLEM
59: (S)-1-(5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)etanamina		EM m/z 221,1 (M + H) ⁺ , Tr 0,50 min.
60: (S)-1-(5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etanamina		EM m/z 255,1 (M + H) ⁺ , Tr 0,62 min.

Intermedio 61: (1-(5-bromopiridin-2-il)etil)carbamato de (S)-*terc*-butilo



10 A una solución de (S)-1-(5-bromopiridin-2-il)etanamina (300 mg, 1,49 mmol) en DCM (7,5 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (358 mg, 1,64 mmol) y trietilamina (0,31 ml, 2,24 mmol). La solución se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/heptanos de 0 a 80 %) proporcionó un sólido de color blanco (308 mg, 68,5 % de rendimiento).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 5 8,59 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,57- 5,42 (m, 1H), 4,86-4,73 (m, 1H), 1,43 (t, *J* = 3,4 Hz, 12H); EM m/z 303,4 (M + H).

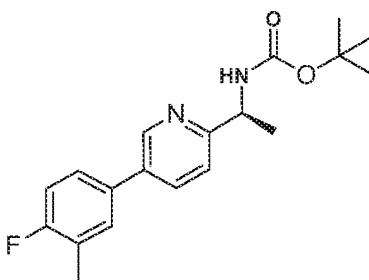
Los productos Intermedios en la **Tabla 27** se prepararon utilizando un método similar a la que se describe para la preparación del **intermedio 61**.

Tabla 27.

Intermedio 62	Intermedio 63	Intermedio 64
Intermedio 65	Intermedio 66	

Tabla 28. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 27.

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
62: (1-(6-bromopiridin-3-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,33 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,88-4,69 (m, 2H), 1,45 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H); EM m/z 303,4 (M + H).
63: (1-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo	CLEM Tr = 1,31 min; EM m/z 317,0 (M+H)
64: (1-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo	CLEM Tr = 1,35 min; EM m/z 317,1 (M+H)
65: (1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo	CLEM Tr = 1,31 min; EM m/z 319,0 (M+H)
66: (1-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo	CLEM Tr = 1,37 min; EM m/z 317,0 (M+H)

5 **Intermedio 67:** (1-(5-(4-Fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo

- 10 En un frasco de 5 ml para microondas, una solución de (1-(5-bromopiridin-2-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo (60 mg, 0,2 mmol), ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónicos (37 mg, 0,24 mmol), bicarbonato de sodio (0,2 ml, 0,4 mmol, solución acuosa 2 M) en dioxano (2 ml) se sometió a burbujeo con N₂ durante 3 min, después se añadió Cl₂Pd(dppf)CH₂Cl₂ (16 mg, 0,02 mmol). El tubo tapado se calentó a 100 °C durante 16 h. Después se enfrió la mezcla de reacción que se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3X10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material en bruto se purificó a través de cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc en Heptanos de 12 a 100 %) para proporcionar un sólido de color blanco (66 mg, 80 % de rendimiento). CLEM Tr = 1,43 Min; EM m/z 331,1 (M+H).
- 15 Los productos intermedios en la **Tabla 29** se prepararon utilizando un método similar al que se describe para la preparación del **intermedio 67**.

Tabla 29.

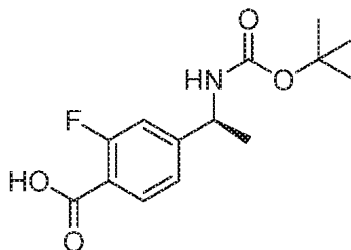
Intermedio 68	Intermedio 69	Intermedio 70
Intermedio 71	Intermedio 72	

Tabla 30. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 29.

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
68: (1-(2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,83 (t, J = 3,9 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 7,42 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,93 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H); EM m/z 368,2 (M + H).
69: (1-(4-metil-2'-(trifluorometil)H3,4'-bipiridin]-6-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,87 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H); EM m/z 326,4 (M + H-56).
70: (1-(2-metil-2'-(trifluorometil)H3,4'-bipiridin]-6-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 4,9, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,86 (p, J = 6,9 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,48 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H); EM m/z 326,4 (M + H-56).
71: (1-(5-fluoro-2'-(trifluorometil)H3,4'-bipiridin]-6-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,85 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,65 (dd, J = 9,8, 1,9 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,31-5,23 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H); EM m/z 386,1 (M + H).
72: (1-(5-metil-2'-(trifluorometil)H3,4'-bipiridin]-6-il)etil)carbamato de (S)-terc-butilo	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,81 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 5,0, 1,7 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,13 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H); EM m/z 382,2 (M + H).

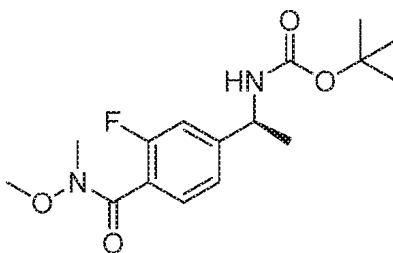
Intermedio 73:

Ácido (S)-4-(1-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-2-fluorobenzoico



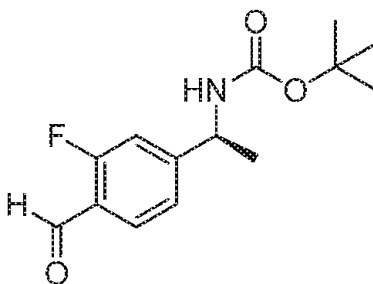
- 5 A una solución de ácido (S)-4-(1-aminoetil)-2-fluorobenzoico (5 g, 22,76 mmol) en agua (66 ml) y THF (66 ml) se le añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (6,95 g, 31,9 mmol) y carbonato de sodio (5,74 g, 68,3 mmol). La solución se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se retiró THF a presión reducida. La solución acuosa se acidificó con HCl 1 N a un pH 3-4 y se extrajo con EtOAc (3 X 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido de color blanco (1,94 g, el 30,1 % de rendimiento). El producto en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,89 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 12,0, 1,6 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,47-1,35 (m, 12H); EM m/z 282,0 (M - H).

Intermedio 74: 1-(3-fluoro-4-(de arilmetoxi(metil)carbamoil)fenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo



- 15 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). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/heptanos de 12 a 100 %) proporcionó 1-(3-fluoro-4-(metoxi (metil)carbamoil)fenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (1,5 g, 92 % de rendimiento).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 (s a, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 1,50 - 1,29 (m, 12H); EM m/z 327,1 (M + H).

Intermedio 75: 1-(3-fluoro-4-formilfenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo

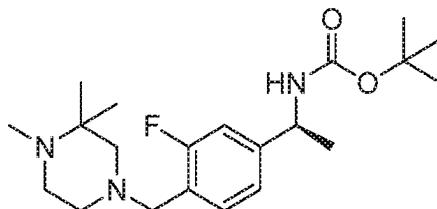


- 25 A una solución enfriada (0 °C) de 1-(3-fluoro-4-(metoxi(metil)carbamoil)fenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (1,175 g, 3,6 mmol) en THF (36 ml) se le añadió una solución de LAH en THF (1,0 M, 18 ml, 18 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se inactivó por la adición de una solución de Na₂SO₄ saturada hasta que cesó el desprendimiento del gas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 X 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía de columna en gel de sílice (EtOAc/heptanos de 12 a 100 %) proporcionó 1-(3-fluoro-4-formilfenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo en
- 30

forma de un sólido de color blanco (760 mg, 79 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 (s a, 1H), 1,45 (s a, 12H); EM *m/z* 212,1 (M-56 + H).

Intermedio 76: 1-(3-fluoro-4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo



5

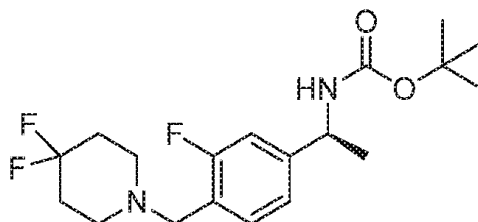
Una solución de 1-(3-fluoro-4-formilfenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo (267 mg, 1 mmol) y diclorhidrato de 1,2,2-trimetilpiperazina (402 mg, 2 mmol) en THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (848 mg, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extinguió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 X 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía de columna en gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 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 de color blanco (186 mg, 49 % de rendimiento).

10

15

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 11,1, 1,8 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,56 (s a, 4H), 2,24 (s a, 5H), 1,42 (s a, 12H), 1,04 (s, 6H); EM *m/z* 380,4 (M + H).

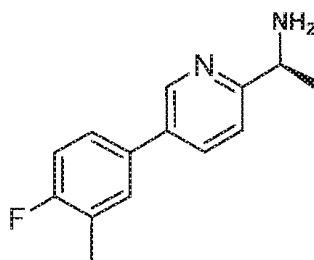
Intermedio 77: 1-(4-((4,4-Difluoropiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo



Si siguiendo el procedimiento que se describió para el **Intermedio 230**, el compuesto de título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-4-formilfenil)etilcarbamato de (S)-*tert*-butilo y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina en forma de un sólido de color blanco. CLEM Tr = 1,63 min; EM *m/z* 371,5 (M -H).

20

Intermedio 78: (S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etanamina



A una solución de (1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etil)carbamato de (S)-*tert*-butilo (66 mg, 0,47 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió lentamente TFA (2 ml, 26 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró y se diluyó con DCM (10 ml). La solución se agitó con 3 equiv. de resina de MP-carbonato (3,28 mmol/g, Biotage) durante 1 h 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 en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM Tr = 0,97 min; EM *m/z* 231,1 (M + H).

25

30

Los productos intermedios en la **Tabla 37** se prepararon utilizando un método similar al que se describe para la preparación del **intermedio 78**.

Tabla 37.

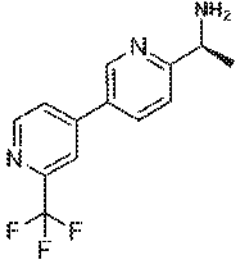
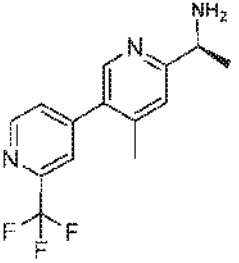
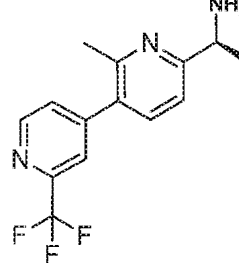
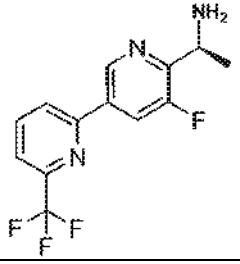
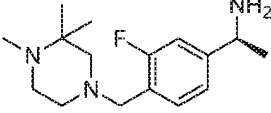
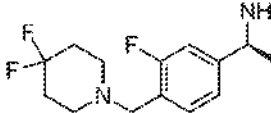
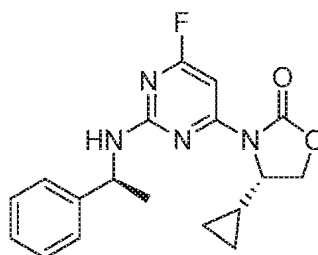
Intermedio 79	Intermedio 80	Intermedio 81
		
Intermedio 82	Intermedio 83	Intermedio 84
		

Tabla 38. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 37.

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
79: (S)-1-(2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etanamina	CLEM Tr = 0,79 min; EM m/z 268,1 (M + H).
80: (S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etanamina	CLEM Tr = 0,85 min; EM m/z 282,1 (M + H).
81: (S)-1-(2-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etanamina	CLEM Tr = 0,86 min; EM m/z 282,1 (M + H).
82: (S)-1-(5-fluoro-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etanamina	CLEM Tr = 0,88 min; EM m/z 286,1 (M + H).
83: (S)-1-(3-fluoro-4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etanamina	CLEM Tr = 0,29 min; EM m/z 280,2 (M + H).
84: (S)-1-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etanamina	CLEM Tr = 0,29 min; EM m/z 273,2 (M + H).

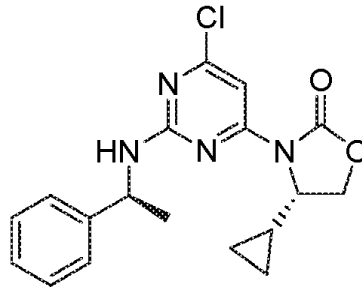
5 Ejemplos

Ejemplo 1: (S)-4-ciclopropil-3-(6-fluoro-2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona



Una solución de (S)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona (0,054 g, 0,425 mmol) y (S)-4,6-difluoro-N-(1-feniletil)pirimidin-2-amina (0,100 g, 0,425 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (2 ml) se trató con NaH (60 %, 0,034 g, 0,850 mmol, 2,0 equiv.), después la mezcla resultante (amarillo) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (2 X 20 ml), se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Purificación mediante HPLC de fase inversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (S)-4-ciclopropil-3-(6-fluoro-2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (0,017 g, sólido de color blanco) con un rendimiento del 8 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,33 - 7,31 (m, 4H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,03 (m a, 1H), 4,59 (m a, 1H), 4,30 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,97 (m a, 1H), 1,55 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,85 (m a, 1H), 0,30-0,09 (m a, 4H); HRMS m/z 343,1566 (M + H)⁺; Tr-2,41 min.

Ejemplo 2: (S)-3-(6-cloro-2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona

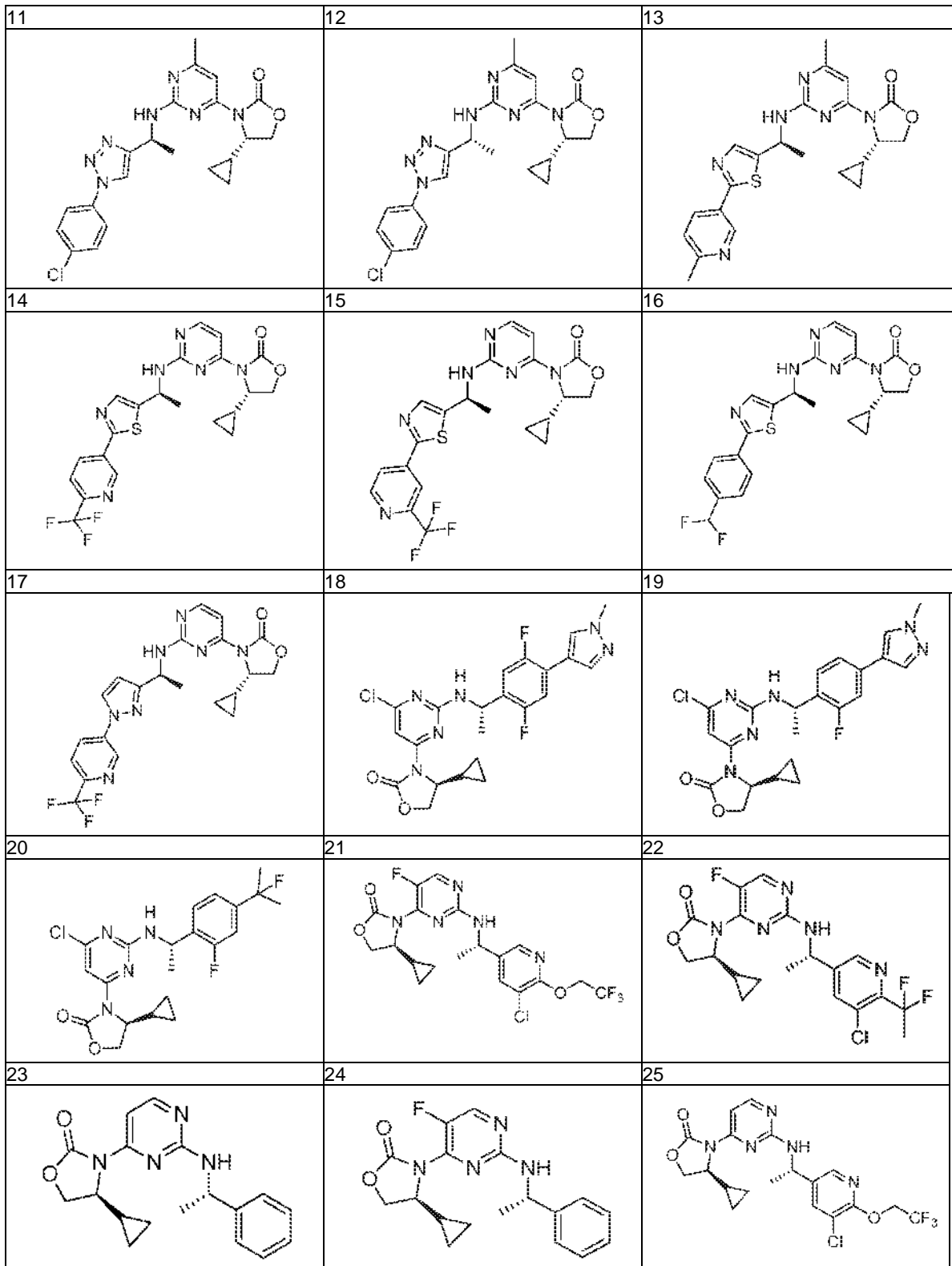


Una solución de (S)-4-ciclopropil-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (70,0 mg, 0,255 mmol), (S)-(-)-1-feniletanamina (0,033 ml, 0,255 mmol, 1,0 equiv.), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,067 ml, 0,383 mmol, 1,5 equiv.) en DMSO (1,5 ml) se calentó a 85 °C durante 3 h. La purificación mediante HPLC de fase inversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (S)-3-(6-cloro-2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona (24,0 mg, sólido de color blanco) con un rendimiento del 20 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (s, 1H), 7,31 -7,30 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 1H), 4,99 (m a, 1H), 4,66 (m a, 1H), 4,30 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,94 - 3,92 (m, 1H), 1,56 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,77 (m a, 1H), 0,20 (m a, 2H), 0,08 (m a, 2H); CLEM m/z 359,3 (M + H)⁺; Tr-1,07 min.

Los compuestos en la **Tabla 39** se prepararon utilizando métodos similares a los descritos para la preparación del **Ejemplo 2**.

Tabla 39.

2	3	4
5	6	7
8	9	10



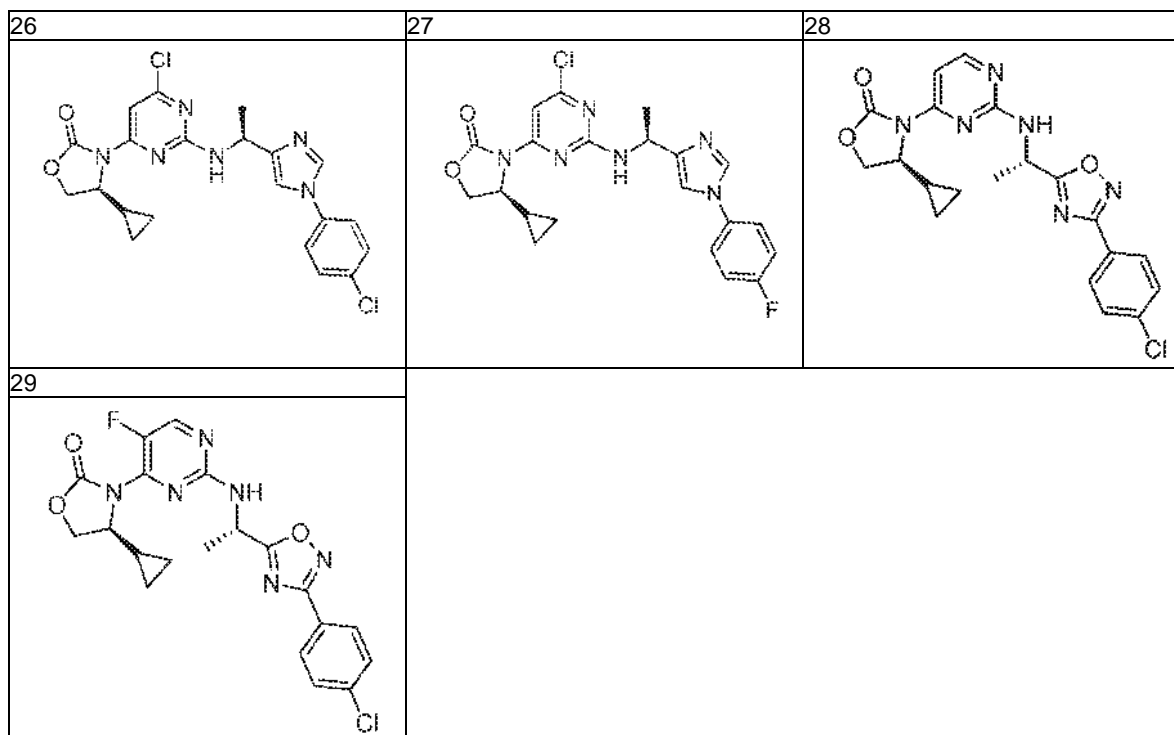


Tabla 40. Nombre químico, desplazamientos químicos RMN y señal EM para cada compuesto enumerado en la Tabla 39.

Ejemplo: Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM
2: (S)-3-(6-cloro-2-((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	7,56 (s, 1H), 7,31-7,30 (m, 4H), 7,25-7,19 (m, 1H), 4,99 (m a, 1H), 4,66 (m a, 1H), 4,30 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 3,94-3,92 (m, 1H), 1,56 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,77 (m a, 1H), 0,20 (m a, 2H), 0,08 (m a, 2H)	CLEM m/z 359,3 (M + H) ⁺ ; Tr-1,07 min
3: (S)-3-(6-cloro-2-((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	7,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,39 (m a, 1H), 4,70 (m a, 1H), 4,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,02-4,00 (m, 1H), 1,77 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,02 (m a, 1H), 0,31-0,18 (m, 4H)	HRMS (A) m/z 461,0899 (M + H) ⁺ ; Tr-2,71 min
4: (S)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	7,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,54 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,34 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,03 (m, 1H), 1,80 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,00-0,77 (m, 1H), 0,51-0,03 (m, 4H)	HRMS (A) m/z 477,0677 (M + H) ⁺ ; Tr-2,55 min
5: (S)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	7,85 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,62 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 8,9, 8,0 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,18 (m, 1H), 0,44-0,21 (m, 4H)	HRMS (A) m/z 459,1102 (M + H) ⁺ ; Tr-2,67 min
6: (S)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-morfolinotiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	7,63 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,21 (m, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,41-4,36 (m, 1H), 4,15-4,12 (m, 1H), 3,86-3,84 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 1,65 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,24 (dd, J = 12,7, 7,0 Hz, 1H), 0,60-0,28 (m, 4H)	HRMS (A) m/z 451,1326 (M + H) ⁺ ; Tr-1,92 min
7: (S)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	10,99 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,69-5,57 (m, 1H), 4,79 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 9,0, 1,3 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,71 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,17 (dt, J = 7,7, 5,1 Hz, 1H), 0,42 (m, 2H), 0,31 (m, 1H), 0,24 (m, 1H)	HRMS (A) m/z 439,1649 (M + H) ⁺ ; 1,59 Tr-min

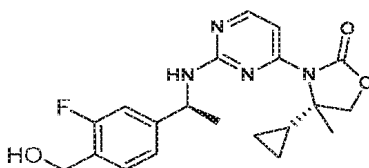
Ejemplo: Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM
8: (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	11,33 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,37-5,28 (m, 1H), 4,78 (ddd, J = 7,6, 5,6, 1,9 Hz, 1H), 4,31 (dd, J = 9,2, 7,8 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,88 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (m, 1H), 0,26 (m, 2H), 0,11 (m, 2H)	HRMS (A) m/z 441,1440 (M + H) ⁺ ; Tr-2,34 min
9: (S)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	10,94 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,42 (m, 1H), 4,89-4,83 (m, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 4,05 (dd, J = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,79 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,13-1,09 (m, 1H), 0,47 (m, 1H), 0,39 (m, 1H), 0,23 (m, 2H)	HRMS (A) m/z 456,1266 (M + H) ⁺ ; Tr-2,24 min
10: (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	10,92 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,33 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,39 (dd, J = 9.1, 7,7 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 9.1, 2,0 Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,72 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,18 (tc, J = 8,3, 5,6 Hz, 1H), 0,50 (m, 1H), 0,36 (m, 1H), 0,28 (m, 2H)	HRMS (A) m/z 440,1487 (M + H) ⁺ ; Tr-2,12 min
11: (S)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	10,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 5,54 (quin, J = 7,0 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,43 (dd, J = 9,0, 7,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 9.1, 2,1 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,73 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (m, 1H), 0,53 (m, 1H), 0,44 (m, 1H), 0,32 (ct, J = 9,2, 4,8 Hz, 2H)	HRMS (A) m/z 440,1601 (M + H) ⁺ ; Tr-1,80 min
12: (S)-3-(2-(((R)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	8,20 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,54 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,74 (7,0 Hz, 3H), 1,37 (m, 1H), 0,79 (m, 2H), 0,66 (m, 1H), 0,48 (m, 1H)	HRMS (A) m/z 440,1606 (M + H) ⁺ ; Tr-1,82 min
13: (S)-4-ciclopropil-3-(6-metil-2-(((S)-1-(2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	11,20 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 9,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,48 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 8,9, 7,9 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 9,1, 1,8 Hz, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,81 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,11 (dtd, J = 8,3, 5,4, 2,9 Hz, 1H), 0,44 (m, 2H), 0,24 (m, 2H)	HRMS (A) m/z 437,1763 (M + H) ⁺ ; Tr-1,46 min
14: (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	11,06 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 9,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,78 (dd, J = 8,2, 0,7 Hz, 1H), 5,50 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,2, 7,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,13 (tc, J = 8,3, 5,4 Hz, 1H), 0,50 (m, 1H), 0,43 (m, 1H), 0,27 (m, 2H)	HRMS (A) m/z 477,1327 (M + H) ⁺ ; Tr-2,11 min
15: (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	11,11 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1), 7,84 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,51 (quin, J = 6,9 Hz, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 9,2, 7,7 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,10 (m, 1H), 0,53-0,39 (m, 2H), 0,27 (m, 2H)	HRMS (A) m/z 477,1321 (M + H) ⁺ ; Tr-2,08 min
16: (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-(4-(difluorometil)fenil)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	11,00 (s a, 1H), 8,01-7,92 (m, 3H), 7,82 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,68 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,46 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 1,81 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,10 (m, 1H), 0,49 (m, 1H), 0,40 (m, 1H), 0,25 (m, 2H)	HRMS (A) m/z 458,1468 (M + H) ⁺ ; Tr-2,12 min

Ejemplo: Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM
17: (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	10,65 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,94-8,00 (m, 2 H), 7,79 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 6,65 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,41 (quin, J = 7,2 Hz, 1H), 4,72 (td, J = 7,4, 1,9 Hz, 1H), 4,44 (dd, J = 9,0, 7,7 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 9,0, 1,9 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,17-1,29 (m, 1H), 0,35-0,44 (m, 3 H), 0,21-0,31 (m, 1H)	HRMS (A) m/z 460,1714 (M + H) ⁺ ; Tr-1,85 min
18: (S)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil oxazolidin-2-ona	0,06-0,25 (m, 4 H) 0,84 (s a, 1H) 1,57 (d, J = 6,94 Hz, 3 H) 3,98 (d, J = 8,85 Hz, 1H) 4,01 (s, 3 H) 4,34 (t, J = 8,44 Hz, 1H) 4,72 (s a, 1H) 5,27 (d, J = 5,48 Hz, 1H) 7,12 (dd, J = 10,88, 6,28 Hz, 1H) 7,19 (dd, J = 10,56, 6,02 Hz, 1H) 7,60 (s, 1H) 7,78 (d, J = 2,25 Hz, 1H) 7,88 (s, 1H)	HRMS (A) m/z 475,1454 (M + H) ⁺ ; Tr-2,35 min
19: (S)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	0,02-0,25 (m, 4 H) 0,73-0,92 (m, 1H) 1,57 (d, J = 6,94 Hz, 3 H) 3,97 (d, J = 11,88 Hz, 1H) 4,00 (s, 3 H) 4,33 (t, J = 8,44 Hz, 1H) 4,74 (s a, 1H) 5,32 (s a, 1H) 7,11 (dd, J = 11,37, 1,54 Hz, 1H) 7,19 (dd, J = 8,02, 1,61 Hz, 1H) 7,34 (t, J = 7,95 Hz, 1H) 7,58 (s, 1H) 7,60 (s, 1H) 7,80 (s, 1H)	HRMS (A) m/z 457,1560 (M + H) ⁺ ; Tr-2,29 min
20: (S)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	0,04-0,26 (m, 3 H) 0,74-0,94 (m, 1H) 1,50-1,55 (m, 3 H) 1,61 (d, J = 5,72 Hz, 3 H) 1,66 (d, J = 5,72 Hz, 3 H) 4,00 (s a, 1H) 4,32 (t, J = 8,39 Hz, 1H) 4,62 (s a, 1H) 5,28 (s a, 1H) 5,53 (s a, 1H) 7,03-7,12 (m, 2 H) 7,28-7,34 (m, 1H) 7,50 (s, 1H)	HRMS (A) m/z 437,1555 (M + H) ⁺ ; Tr-2,70 min
21: (S)-3-(2-(((S)-1-(5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-ciclopropil oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,85-4,94 (m, 3 H), 4,63 (t, J=8,8 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,02 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,80 (s a, 1H), 0,31 (s a, 1H), -0,08-0,22 (m, 3H)	HRMS (A) m/z 476,1118 (M + H) ⁺ TR=2,43 min.
22: (S)-3-(2-(((S)-1-(5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,31 (s a, 1H), 7,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,01 (d a, J = 6,7 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,04 (s a, 1H), 2,06 (t, J = 18,8 Hz, 3 H), 1,58 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,82 (s a, 1H), 0,25-0,43 (m, 2 H), -0,12-0,22 (m, 2 H)	HRMS (A) m/z 442,1258 (M + H) ⁺ . TR=2,21 min.
23: (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 7,95 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,10-7,27 (m, 4 H), 7,01-7,09 (m, 1H), 4,97 (s a, 1H), 4,59-4,74 (m, 1H), 4,21 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,89 (s a, 1H), 1,41 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,67 (s a, 1H), -0,12-0,25 (m, 4 H)	HRMS (A) m/z 325,1657 (M + H) ⁺ TR=1,72 min.
24: (S)-4-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-feniletilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2 H), 7,28-7,36 (m, 2 H), 7,19-7,26 (m, 1H), 4,86-5,00 (m, 19 H), 4,65 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,24 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,79 (s a, 1H), 0,31 (s a, 1H), 0,00 (s a, 1H)	HRMS (A) m/z 343,1561 (M + H) ⁺ . TR=2,15 min.
25: (S)-3-(2-(((S)-1-(5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etilamino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 7,88-8,13 (m, 2 H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,74 (c, J = 8,6 Hz, 2 H), 4,63 (s a, 1H), 4,23 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,40 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,78 (s a, 1H), -0,13-0,33 (m, 4 H)	HRMS (A) m/z 458,1212, (M+H) ⁺ , TR=2,18 min.
26: (S)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8,90 (s a, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38-7,46 (m, 2 H), 7,31-7,38 (m, 2 H), 6,95 (s, 1H), 4,52-4,66 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,89 (dt, J = 8,2, 4,9 Hz, 1H), 0,51 (dd, J=9,6, 5,3 Hz, 1H), 0,15-0,38 (m, 2 H), 0,03 (dd, J = 9,8, 5,1 Hz, 1H)	HRMS (A) m/z 459,1107, (M+H) ⁺ , TR=2,02 min.

Ejemplo: Nombre	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM
27: (S)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 9,08 (s a, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,56-7,66 (m, 2 H), 7,33 (s, 1H), 7,27 (t, J = 8,6 Hz, 2 H), 5,23 (s a, 1H), 4,66-4,90 (m, 1H), 4,51 (s a, 1H), 4,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,08 (s a, 1H), 1,57 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,87-1,40 (m, 1H), -0,11-0,82 (m, 4 H)	HRMS (A) m/z 443,1392, (M+H) ⁺ , TR=1,74 min.
28: (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8,05 (s a, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,45 (s a, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 5,34 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,61 (s a, 2 H), 4,19 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 1,59 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,85 (s a, 1H), -0,13-0,32 (m, 4 H)	HRMS (A) m/z 427,1291, (M+H) ⁺ , TR=1,32 min.
29: (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8,28 (s a, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,48 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 5,30 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,58 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,08 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 1,68 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 0,86 (s a, 1H), 0,26 (s a, 2 H), 0,00 (s a, 2 H)	HRMS (A) m/z 445,1193, (M+H) ⁺ , TR=2,40 min.

Ejemplo 30. (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(dimetilamino)-piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

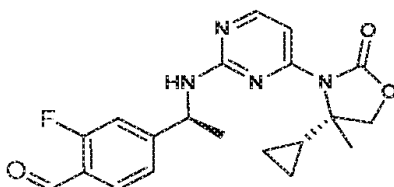
5 Etapa 1: Preparación de (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona



10 A una solución de (S)-4-ciclopropil-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (280 mg, 1,18 mmol) y (S)-(4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)metanol (220 mg, 1,30 mmol) en DMSO (6 ml) se le añadió DIPEA (1480 mg, 11,45 mmol) y la solución resultante se agitó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (100 ml). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (Redi 80 g, 40-100 % de EtOAc/heptano) para proporcionar (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (350 mg, 0,91 mmol, 77 %).

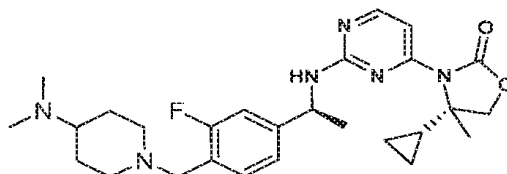
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 11,0, 1,7 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,06-4,90 (m, 1H), 4,69 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,56-1,46 (m, 3H), 3,67 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,59 (s, 1H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,20 (s, 2H). EM m/z 387,2 (M+H).

20 Etapa 2: Preparación de 4-(((S)-1-(4-(((S)-4-ciclopropil-4-metil-2-oxoxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)-2-fluorobenzaldehído



25 A una solución de (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona (140 mg, 0,360 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió óxido de manganeso (IV) (1260 mg, 14,49 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró a través membranas de nailon (Whatman 0,45 μm) y se lavó con muestra de DCM y MeOH. El concentrado de filtrado proporcionó 4-(((S)-1-(4-(((S)-4-ciclopropil-4-metil-2-oxoxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)-2-fluorobenzaldehído en un campo cuantitativo el cual se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Etapa 3: Preparación de (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(dimetilamino)-piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona



5 A una solución de 4-(((S)-1-(4-((S)-4-ciclopropil-4-Metil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)-2-fluorobenzaldehído (160 mg, 0,42 mmol) y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (99 mg, 0,77 mmol) en MEOH (15 ml) se añadió ácido acético (37,5 mg, 0,62 mmol) y complejo de 5-etil-2-metilpiridinborano (79 mg, 0,58 mmol, Sigma Aldrich). La solución se agitó a 50 °C durante 2 h seguida de 16 h a temperatura ambiente. Se añadieron 5 gotas y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se retiraron por concentración y el material si purificar se purificó a través de cromatografía de columna en gel de sílice (InterChim 12 g, 0 - 20 % de NH₃ 2 N en MeOH/EtOAc) para proporcionar (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco (126 mg, 0,25 mmol, 60,3 % de rendimiento).

10 RMN ¹H (400 MHz, MeOD) 5,8,16 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 11,0, 1,7 Hz, 1H), 5,04 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,52 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 2,95 (dt, *J* = 11,3, 3,3 Hz, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,19 (TT, *J* = 11,4, 3,7 Hz, 1H), 2,06 (T, *J* = 11,9 Hz, 2H), 1,84 (dd, *J* = 9,2, 6,3 Hz, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,61 - 1,43 (m, 5H), 1,33 (s, 1H), 0,23 (s, 3H), 0,11 - 0,23 (m, 1H). HRMS(B) *m/z* 497,3018 (M + H)⁺.

Los ejemplos en la **Tabla 41** se prepararon utilizando un método similar a la que se ha descrito para la preparación del **Ejemplo 30**.

20

Tabla 41.

31	32	33
34	35	36
37	38	39
67	68	69

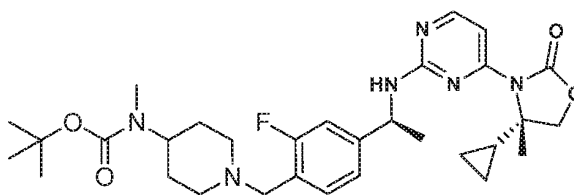
Tabla 42. Nombre químico, desplazamientos químicos RMN y señal EM para cada compuesto enumerado en la Tabla 41.

Ejemplo: Nombre	RMN 1 (400 MHz) ppm	Método HRMS
31: (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-((4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona	(MeOD) 8,15 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 11,0, 1,7$ Hz, 1H), 5,04 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,54 (s a, 4H), 1,77 (s, 3H), 1,70-1,56 (m, 4H), 1,54 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,32 (s a, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,22 (s a, 3H), 0,06--0,24 (m, 1H).	(B) m/z 484,2708 (M + H) ⁺
32: (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-((4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona	(MeOD) 8,15 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 11,1, 1,8$ Hz, 1H), 5,04 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,56 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 2,83-2,69 (m, 2H), 2,39 (td, $J = 12.1.2,6$ Hz, 2H), 1,84 (ddt, $J = 13,6, 11,9, 2,5$ Hz, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,70 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H), 1,54 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,32 (s a, 1H), 0,22 (s, 3H), 0,03--0,27 (m, 1H).	(B) m/z 520,2517 (M + H) ⁺
33: (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-2-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona	(MeOD) 8,17 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,11-7,01 (m, 2H), 5,31 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,46 (s, 2H), 2,94 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 2,33 (s, 6H), 2,27 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,03 (ddd, $J = 12,0, 9,9, 2,5$ Hz, 2H), 1,88 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,56 (m, 5H), 1,31 (s, 1H), 0,22 (s, 3H), -0,18 (s, 1H)	(B) m/z 497,3026 (M + H) ⁺
34: (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-((4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona	(MeOD) 8,15 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,13-7,00 (m, 2H), 5,30 (c, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,57-2,35 (m, 4H), 1,77 (s, 3H), 1,61 (c, $J = 4,7$ Hz, 4H), 1,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,32 (s a, 1H), 1,21 (s, 3H), 0,20 (s, 3H), -0,20 (s, 1H)	(B) m/z 484,2710 (M + H) ⁺
35: (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-((4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona	(MeOD) 8,15 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,14-7,00 (m, 2H), 5,30 (c, $J = 6,9$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,41-2,26 (m, 2H), 1,84 (tdd, $J = 12,7, 4,6, 2,5$ Hz, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,53 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,29 (s a, 1H), 0,20 (s, 3H), -0,20 (s, 1H)	(B) m/z 538,2437 (M + H) ⁺
36: 4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona	(MeOD) 8,25 (dd, $J = 4,5, 2,8$ Hz, 1H), 7,33 (td, $J = 7,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,15 (dt, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 11,1, 1,7$ Hz, 1H), 4,94 (c, $J = 7,7$ Hz, 1H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,62-3,52 (m, 2H), 2,96 (t, $J = 9,1$ Hz, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,19 (s, 1H), 2,06 (t, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,85 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,52 (t, $J = 5,0$ Hz, 5H), 1,45 (s, 1, 5H), 1,25 (s a, 1, 5H) 0,59-0,42 m, 2H), 0,36 (s a, 0, 5H), 0,23 (s, 1H), 0,19--0,03 (m, 0, 5H)	(G) m/z 515,2956 y 515,2952 (M + H) ⁺ mezcla de diastereómeros
37: (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-dimetilamino)-4-metilpiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona	(MeOD) δ 8,15 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 7,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 11,1, 1,8$ Hz, 1H), 5,03 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,53 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 2,74 (tt, $J = 9,2, 4,2$ Hz, 2H), 2,25 (m, 8H), 1,77 (s, 3H), 1,71 (dd, $J = 10,5, 3,9$ Hz, 2H), 1,61 (dt, $J = 12,3, 3,0$ Hz, 2H), 1,54 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,40-1,15 (s a, 1H), 0,98 (s, 3H), 0,23 (s a, 3H), 0,04--0,28 (s a, 1H)	(B) m/z 511,3201 (M + H) ⁺

Ejemplo: Nombre	RMN 1 (400 MHz) ppm	Método HRMS
38: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(azetidín-1-il)piperidín-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidín-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidín-2-ona	(MeOD) δ 8,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,03 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,52 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,87 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 2,08 (cd, J = 13,4, 4,6 Hz, 5H), 1,77 (s, 3H), 1,73 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,36-1,18 (m, 2H + 1H), 0,22 (s, 3H), 0,05--0,24 (m, 1H)	(B) m/z 509,3029 (M + H) ⁺
39: (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(ciclopropilamino)piperidín-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidín-4-il)-4-metiloxazolidín-2-ona	(MeOD) δ 8,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,04 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,56-3,50 (m, 2H), 2,89 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,58 (ddt, J = 10,9, 7.1.4,2 Hz, 1H), 2,21-2,05 (m, 3H), 1,94 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,54 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,52-1,35 (m, 2H + s a, 1H), 0,49 (td, J = 6,6, 4,6 Hz, 2H), 0,39-0,32 (m, 2H), 0,23 (s a, 3H), 0,06--0,24 (s a, 1H)	(B) m/z 509,3022 (M + H) ⁺
67: (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-((4-morfolinopiperidín-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidín-4-il)-4-metiloxazolidín-2-ona	(MeOD) δ 8,16 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,03 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,70 (m, J = 4,7 Hz, 5H), 3,53 (s, 2H), 2,96 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,24-2,11 (m, 1H), 2,07 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 1,89 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,60-1,45 (m, 5H), 1,31 (s a, 1H), 0,23 (s a, 3H), 0,04--0,27 s a, 1H)	(B) m/z 539,3180 (M + H) ⁺
68: (S)-4-ciclopropil-4-metil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-morfolinopiperidín-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidín-4-il)oxazolidín-2-ona	(MeOD) 8,14 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,04 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,69 (c, J = 7,8, 6,2 Hz, 5H), 3,47 (s, 2H), 2,95 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 2,65-2,50 (m, 4H), 2,19 (ddt, J = 11,5, 8,0, 3,9 Hz, 1H), 2,03 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 1,89 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,62-1,44 (m, 5H), 1,44-1,17 (s a, 1H), 0,19 (s a, 3H), -0,06--0,34 (s a, 1H)	(B) m/z 521,3236 (M + H) ⁺
69: (4S)-4-ciclopropil-3-(2-(((1S)-1-(4-((4-(dimetilamino)-3,3-difluoropipendín-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidín-4-il)oxazolidín-2-ona	(MeOD) 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,42-7,30 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,1, 1,6 Hz, 1H), 5,15-5,00 (m, 1H), 4,72 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,63 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,00 (dc, J = 12,2, 7,1, 5,1 Hz, 2H), 2,78-2,60 (m, 1H), 2,42 (s, 6H), 2,36-2,13 (m, 2H), 1,86 (c, J = 8,5, 6,1 Hz, 2H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (s a, 1H), 0,18 (m a, 4H)	(B) m/z 519,2673 (M + H) ⁺

Ejemplo 40. (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-((4-(metilamino)piperidín-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidín-4-il)-4-metiloxazolidín-2-ona

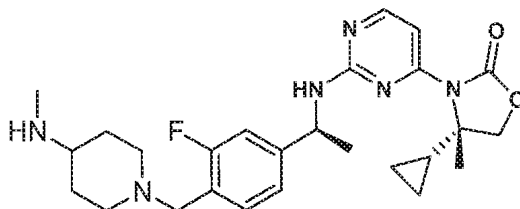
5 Etapa 1: Preparación de (1-(4-((S)-1-(4-((S)-4-ciclopropil-4-metil-2-oxooxazolidín-3-il)pirimidín-2-il)amino)etil)-2-fluorobenzil)piperidín-4-il)(metil)carbamato de *terc*-butilo



El compuesto de título se preparó a partir de 4-((S)-1-((4-((S)-4-ciclopropil-4-metil-2-oxooxazolidín-3-il)pirimidín-2-il)amino)etil)-2-fluorobenzaldehído y metil(piperidín-4-il)carbomato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color blanco (52 mg, 57 % de rendimiento) después del procedimiento del Ejemplo 32.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 7,34- 7,22 (m, 2H), 7,08 (d, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 5,76 (s a, 1H), 5,05-4,93 (m, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,70 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 3,56 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 2,92 (d, *J*=11,0 Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,12 - 2,06 (m, 2H), 1,77- 1,67 (m, 5H), 1,63 - 1,52 (m, 5H), 1,47 (s, 9H), 1,28 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 0,20 (s a, 2H), 0,10 (s a, 1H), -0,05 (s a, 1H); EM *m/z* 583,3 (M + H).

- 5 Etapa 2: Preparación de (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona



A una solución de (1-(4-(((S)-1-((4-((S)-4-ciclopropil-4-metil-2-oxoxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)-2-fluorobenzil)piperidin-4-il) (metil)carbamato de *tert*-butilo (52 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 hora y después se concentró y diluyó con DCM (10 ml). La solución se agitó con 3 equiv. de resina de MP-carbonato (3,28 mmol/g, Biotage) durante 1 h 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 proporcionar (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-((4-(metilamino)piperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco (31 mg, 72 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD) 5 8,14 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 7,30 (t, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J*=7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J*=11,2, 1,8 Hz, 1H), 5,02 (c, *J*=7,0 Hz, 1H), 3,77 (d, *J*=9,0 Hz, 1H), 3,73-3,61 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,88 (d, *J*=11,2 Hz, 2H), 2,40-2,34 (m, 4H), 2,14 - 2,03 (m, 2H), 1,89 (dd, *J*=11,0, 2,2 Hz, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,52 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,38 (cd, *J*=11,9, 3,4 Hz, 2H), 1,26 (s a, 1H), 0,20 (s a, 3H), -0,16 (s a, 1H); HRMS (B) *m/z* 483,2881 (M + H)⁺.

Los ejemplos en la **Tabla 43** se prepararon utilizando un método similar a la que se ha descrito para la preparación del **Ejemplo 40**.

Tabla 43.

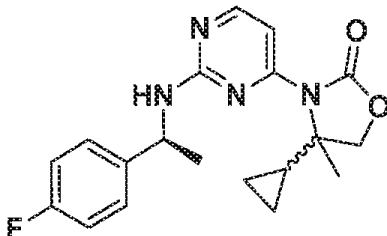
41	42	43
44		

- 25 **Tabla 44.** Nombre químico, desplazamientos químicos RMN y señal EM para cada compuesto enumerado en la Tabla 43.

Ejemplo: Nombre	RMN 1 (400 MHz) ppm	Método HRMS
41: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona	(MeOD) 8,14 (d, <i>J</i> =5,9 Hz, 1H), 7,30 (t, <i>J</i> =7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, <i>J</i> =5,8 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> =8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i> =11,2, 1,8 Hz, 1H), 5,02 (c, <i>J</i> =7,0 Hz, 1H), 3,77 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 1H), 3,71-3,61 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 2,94-2,79 (m, 2H), 2,63 (tt, <i>J</i> =10,9, 4,1 Hz, 1H), 2,09 (tt, <i>J</i> =11,9, 2,3 Hz, 2H), 1,80 (d, <i>J</i> =12,7 Hz, 2H), 1,76 (s, 3H), 1,52 (d, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H), 1,48-1,35 (m, 2H), 1,27 (s a, 1H), 0,20 (s a, 3H), -0,17 (s a, 1H)	(B) <i>m/z</i> 469,2719 (M + H) ⁺ .

Ejemplo: Nombre	RMN 1 (400 MHz) ppm	Método HRMS
42: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona	(MeOD) 8,14 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 7,9$, 1,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 11,1$, 1,8 Hz, 1H), 5,02 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,77 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 2,57-2,44 (m, 4H), 1,75 (s, 3H), 1,70-1,59 (m, 2H), 1,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,46 (dt, $J = 13,4$, 4,3 Hz, 4H), 1,25 (s a, 1H), 0,20 (s a, 4H), -0,17 (s a, 1H)	(B) m/z 499,2835 (M + H) ⁺
43: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-amino-4-metilpiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona	(MeOD) 8,16 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 7,8$, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 11,1$, 1,8 Hz, 1H), 5,04 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,55 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 2,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,46 (d, $J = 10,2$ Hz, 2H), 1,77 (s, 3H), 1,66-1,57 (m, 4H), 1,54 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,23 (s, 3H), 0,04--0,31 (m, 1H)	(B) m/z 483,2852 (M + H) ⁺
44: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-amino-4-metilpiperidin-1-il)metil)-2-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona	(MeOD) 8,16 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,12-7,02 (m, 2H), 5,30 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,66 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 3,48 (s, 2H), 2,45 (d, $J = 27,3$ Hz, 4H), 1,78 (s, 3H), 1,67-1,56 (m, 4H), 1,53 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,41-1,21 (s a, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,20 (s, 3H), -0,21 (s, 1H)	(G) m/z 483,2885 (M + H) ⁺

Ejemplos 45 y 46:



- 5 Una solución de 3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona (25 mg, 0,10 mmol) y (S)-1-(4-fluorofenil)etanamina (69 mg, 0,49 mmol) en DMSO se calentó a 110 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna (InterChim 4 g, 10 % - 50 % EtOAc/heptano) para proporcionar
- 10 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona y (R)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-fluorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona. Ejemplo 45: primer producto eluido (7 mg), RMN ¹H (400 MHz, MeOD) 5 8,17 - 8,08 (m, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 7,02 - 6,89 (m, 2H), 5,09 - 4,94 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 1,72 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,27 (s a, 1H), 0,29 - 0,16 (s a, 3H), 0 (s a 1H). HRMS(B) m/z 357,1731 (M + H)⁺.
- 15 Ejemplo 46: segundo producto eluido (9 mg) RMN ¹H (400 MHz, MeOD) 5 8,19 - 8,07 (m, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 1H), 7,07 - 6,94 (m, 2H), 5,12 - 4,99 (m, 1H), 3,88 - 3,71 (m, 2H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,33 (s, 3H), 0,68-0,55 (m, 1H), 0,55 - 0,37 (m, 3H). HRMS(B) m/z 357,1736 (M + H)⁺.

Los ejemplos en la **Tabla 45** se prepararon utilizando un método similar a la que se describe para la preparación de los **Ejemplos 45 y 46**

Tabla 45.

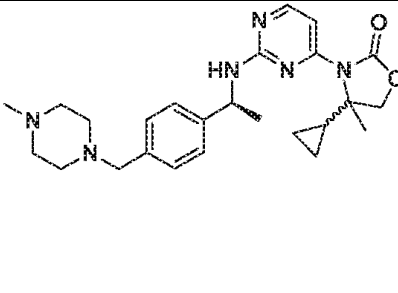
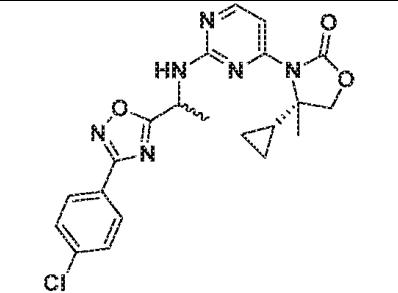
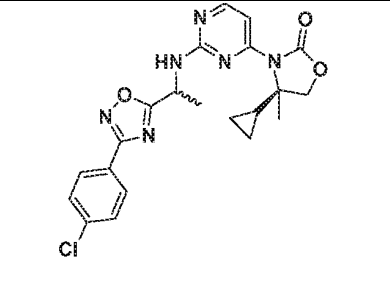
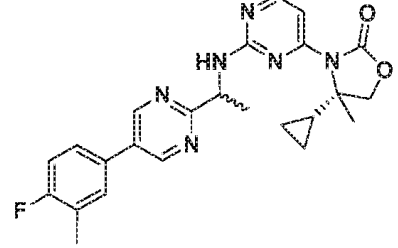
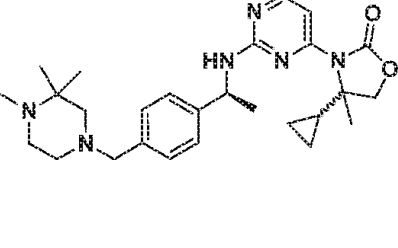
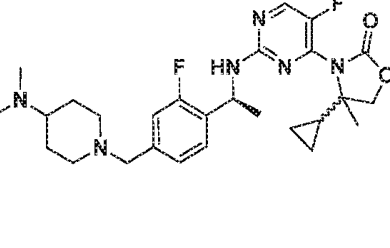
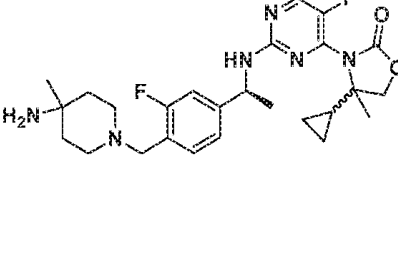
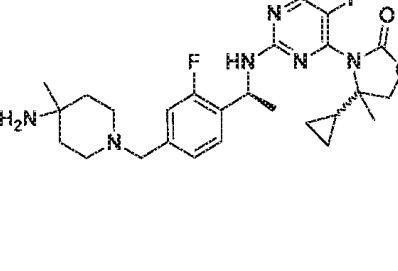
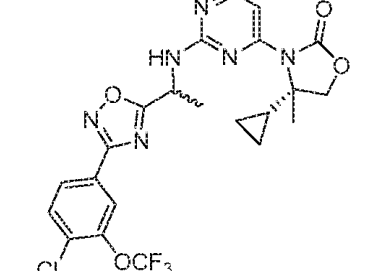
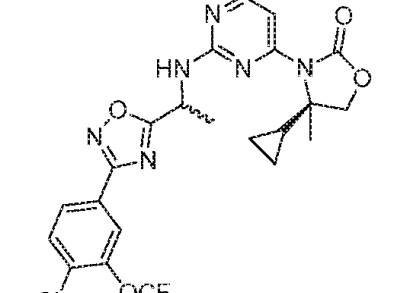
47 y 48 	49 y 50 	51 y 52 
53 y 54 	55 y 56 	57 y 58 
59 y 60 	61 y 62 	63 y 64 
65 y 66 		

Tabla 46. Nombre químico, desplazamientos químicos RMN y señal EM para cada compuesto enumerado en la Tabla 45.

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación, identificación de pico y datos analíticos
<p>47 & 48: (S)-4-ciclopropil-4-metil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona</p>	<p>La separación se realizó con una columna (OJ, 20x250 mm) usando MeOH al 10 % en CO₂, 75 g/min para dar (S)-4-ciclopropil-4-metil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y (R)-4-ciclopropil-4-metil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona. Ejemplo 47: 1^{er} Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,15 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,04 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,47 (s, 2H), 2,49 (s, 8H), 2,28 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,53 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,19 (s, 3H), -0,08--0,34 (m, 1H). HRMS(B) m/z 451,2797 (M + H)⁺. Ejemplo 48: 2^o Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,14 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,50 (s, 8H), 2,29 (s, 3H), 2,03 (tt, J = 8,5, 5,6 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (s a, 3H), 0,63 (ddd, J = 8,8, 6,6, 3,2 Hz, 1H), 0,52 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 0,43 (d, J = 5,3 Hz, 2H). HRMS(B) m/z 451,2799 (M + H)⁺.</p>
<p>49 & 50: (4S)-3-(2-((1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona</p>	<p>La separación se realizó con una columna (AD-H 20x250 mm) usando MeOH al 25 % en CO₂, 70 g/min para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona. Ejemplo 49: 1^{er} Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,20 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,09-7,93 (m, 2H), 7,64-7,45 (m, 2H), 7,28 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,76 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,40 (s a, 3H), 0,74-0,58 (m, 1H), 0,58-0,35 (m, 3H). HRMS(B) m/z 441,1423 (M + H)⁺. Ejemplo 50: 2^o Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,21 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,09-7,96 (m, 2H), 7,62-7,49 (m, 2H), 7,31 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,41 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,77 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,29 (s, 3H), 0,20--0,05 (m, 1H). HRMS(B) m/z 441,1420 (M + H)⁺.</p>
<p>51 & 52: (4R)-3-(2-((1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona</p>	<p>La separación se realizó con una columna (AD-H 20x250 mm) usando MeOH al 25 % en CO₂, 70 g/min para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona. Ejemplo 51: 1^{er} Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,21 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,06-7,96 (m, 2H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,31 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,41 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,76 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 0,30 (s, 3H), 0,19-0,02 (m, 1H). HRMS(B) m/z 441,1426 (M + H)⁺. Ejemplo 52: 2^o Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,20 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,08-7,97 (m, 2H), 7,61-7,47 (m, 2H), 7,28 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,43 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,76 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,40 (s a, 3H), 0,71-0,57 (m, 1H), 0,57-0,36 (m, 3H). HRMS(B) m/z 441,1424 (M + H)⁺.</p>

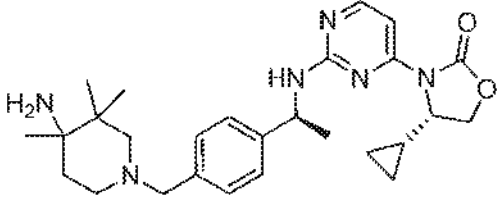
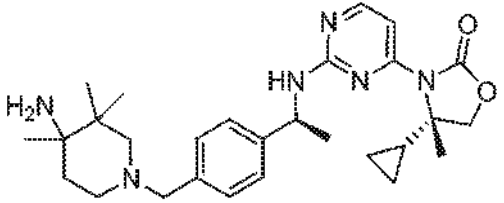
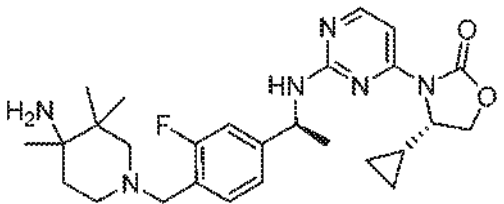
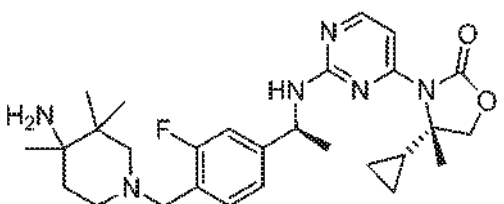
Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación, identificación de pico y datos analíticos
53 & 54: (4S)-4-ciclopropil-3-(2-((1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona	<p>La separación se realizó con una columna (IA-H 20x250mm) usando IPA al 30 % en CO₂ para dar</p> <p>(S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona y</p> <p>(S)-4-ciclopropil-3-(2-(((R)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona.</p> <p>Ejemplo 53: 1^{er} Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,97 (s, 2H), 8,16 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 7,2, 2,3 Hz, 1H), 7,52 (ddd, J = 7,6, 4,9, 2,5 Hz, 1H), 7,31-7,11 (m, 2H), 5,25 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 2,36 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,66 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (s, 1H), 0,30 (s, 3H), 0,16--0,13 (m, 1H). HRMS(B) m/z 449,2081</p> <p>Ejemplo 54: 2^o Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,99 (s, 2H), 8,16 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,66-7,56 (m, 1H), 7,53 (ddd, J = 7,5, 4,7, 2,4 Hz, 1H), 7,29-7,06 (m, 2H), 5,25 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,37 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,03 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (s a, 3H), 0,71-0,62 (m, 1H), 0,59-0,49 (m, 2H), 0,48-0,39 (m, 1H). HRMS(B) m/z 449,2087</p>
55 & 56: 4-ciclopropil-4-metil-3-(2-(((S)-1-(4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	<p>La separación se realizó con una columna (OJ 20x250 mm) usando MeOH al 10 % + NH₄OH al 5 mM en CO₂ para dar</p> <p>(R)-4-ciclopropil-4-metil-3-(2-(((S)-1-(4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona y</p> <p>(R)-4-ciclopropil-4-metil-3-(2-(((R)-1-(4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona.</p> <p>Ejemplo 55: 1^{er} Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,14 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,26 (c, J = 8,3 Hz, 4H), 7,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,04 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 3,39 (s, 2H), 2,59 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,23 (m, 5H), 1,77 (s, 3H), 1,53 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,35 (s a, 1H), 1,06 (s, 6H), 0,18 (s, 3H), -0,19 (s, 1H). HRMS(B) m/z 511,3376</p> <p>Ejemplo 56: 2^o Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,13 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,36-7,23 (m, 4H), 7,14 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,00 (p, J = 6,4, 5,8 Hz, 1H), 3,78 (c, J = 9,4 Hz, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,48 (s, 2H), 2,22 (m, 5H), 2,03 (tt, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,41-1,10 (a 3, 3H), 1,05 (d, J = 2,3 Hz, 6H), 0,69-0,56 (m, 1H), 0,52 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 0,42 (dd, J = 6,6, 4,0 Hz, 2H). HRMS(B) m/z 511,3374</p>
57 & 58: 4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-2-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona	<p>La separación se realiza sobre una columna (AD-H 21x250 mm) usando MeOH al 30 % + NH₄OH al 10 mM en CO₂ para dar</p> <p>(S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-2-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona y</p> <p>(R)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-2-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona.</p> <p>Ejemplo 57: 1^{er} Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,13-6,99 (m, 2H), 5,22 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,04-3,86 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,94 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,22 (dd, J = 13,4, 9,2 Hz, 1H), 2,01 (td, J = 12.1, 2,3 Hz, 2H), 1,86 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,61-1,50 (m, 5H), 1,47 (s, 3H), 1,06-0,81 (m, 1H), 0,21 (s, 2H), 0,11 (s, 2H). HRMS(C) m/z 515,2936 (M + H)⁺</p> <p>Ejemplo 58: 2^o Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 5,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,93 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 2,31 (s, 6H), 2,22 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 2,01 (ddd, J = 12,5, 9,5, 3,0 Hz, 2H), 1,86 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 1,64-1,45 (m, 6H), 1,12 (s, 3H), 0,58-0,42 (m, 3H), 0,37 (s, 1H). HRMS(C) m/z 515,2954 (M + H)⁺</p>

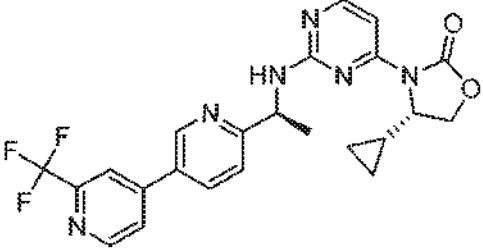
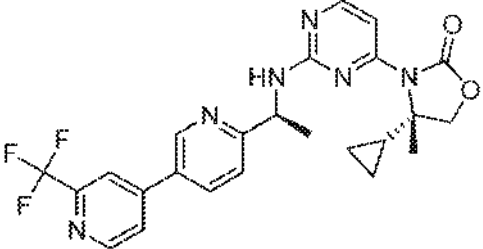
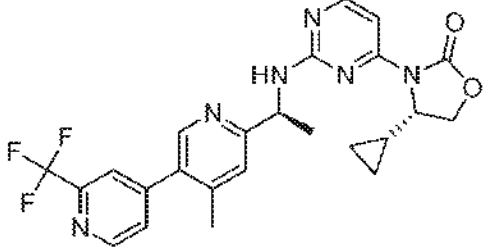
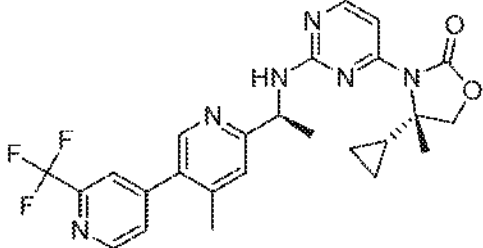
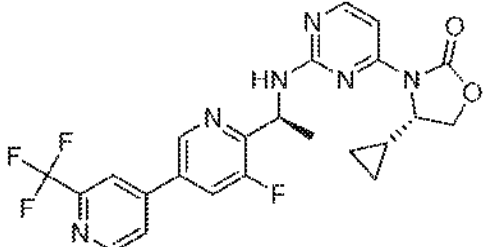
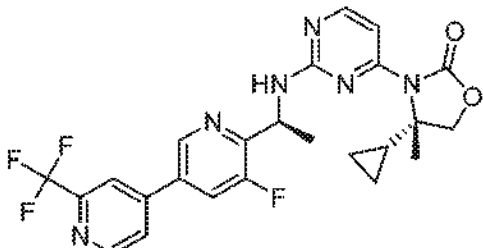
Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación, identificación de pico y datos analíticos
59 & 60: 3-(2-(((S)-1-(4-((4-amino-4-metilpiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona	<p>La separación se realizó con una columna (AD-H 21x250 mm) usando MeOH al 45 % + NH₄OH 10 mM en CO₂ para dar (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-amino-4-metilpiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-amino-4-metilpiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona.</p> <p>Ejemplo 59: 1^{er} Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,25 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 11,3, 1,7 Hz, 1H), 4,94 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 3,97 (c, J = 9,0 Hz, 2H), 3,63-3,52 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,48 (s, 2H), 1,58 (td, J = 7,3, 4,6 Hz, 4H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,2-0,8) s a, 1H), 0,24 (m, 4H). HRMS(C) m/z 501,2777 (M + H)⁺.</p> <p>Ejemplo 60: 2^o Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,24 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 11,1, 1,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,58 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 2,65-2,37 (m, 4H), 1,55 (m, 8H), 1,13 (m, 6H), 0,58-0,40 (m, 3H), 0,36 (s, 1H). HRMS(C) m/z 501,2775 (M + H)⁺.</p>
61 & 62: 3-(2-(((S)-1-(4-((4-amino-4-metilpiperidin-1-il)metil)-2-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona	<p>La separación se realizó con una columna (AD-H 21x250 mm) usando MeOH al 45 % + NH₄OH al 10 mM en CO₂ para dar (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-amino-4-metilpiperidin-1-il)metil)-2-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-amino-4-metilpiperidin-1-il)metil)-2-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona.</p> <p>Ejemplo 61: 1^{er} Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,25 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,14-7,00 (m, 2H), 5,22 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,06-3,86 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,47 (d, J = 23,2 Hz, 4H), 1,60 (dt, J = 20,9, 6,7 Hz, 4H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,97 (s a, 1H), 0,20 (s, 2H), 0,15-0,04 (m, 2H). HRMS(C) m/z 501,2792 (M + H)⁺.</p> <p>Ejemplo 62: 2^o Pico: RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 8,24 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15-7,01 (m, 2H), 5,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,60-2,32 (m, 4H), 1,57 (dtd, J = 10,7, 5,6, 2,7 Hz, 5H), 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H + s a, 3H), 0,58-0,41 (m, 3H), 0,36 (s, 1H). HRMS(C) m/z 501,2784 (M + H)⁺.</p>
63 & 64: (4S)-3-(2-(((1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona	<p>La separación se realiza sobre una columna AD-H (75 g/min, 0,48 hPa, 21 x 250 mm) eluyendo IPA al 30 %/CO₂ (v/v) para dar (S)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona y (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona.</p> <p>Ejemplo 63: 1^{er} Pico: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (d, J = 5,8 Hz, 5H), 8,10-7,91 (m, 9H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,42 (d, J = 5,8 Hz, 4H), 5,54 (d, J = 39,6 Hz, 9H), 4,05 (dt, J = 12,3, 6,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 10H), 3,52 (s, 6H), 1,91 (tt, J = 8,6, 5,6 Hz, 5H), 1,78 (d, J = 7,0 Hz, 15H), 1,71-1,43 (m, 4H), 1,23 (d, J = 6,2 Hz, 7H), 1,03 (s, 2H), 0,70 (ddt, J = 8,9, 5,2, 3,6 Hz, 5H), 0,61-0,50 (m, 5H), 0,50-0,35 (m, 10H). HRMS (B) m/z 524,1187. TR quiral = 1,95 min</p> <p>Ejemplo 64: 2^o Pico: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,11-8,02 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 71,0 Hz, 2H), 4,05 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 1,87-1,71 (m, 7H), 3,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,70 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 1,68-1,55 (m, 2H), 1,32 (s, 2H), 1,23 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 0,39 (d, J = 65,0 Hz, 4H). HRMS (B) m/z 524,1187. TR quiral = 3,15 min</p>

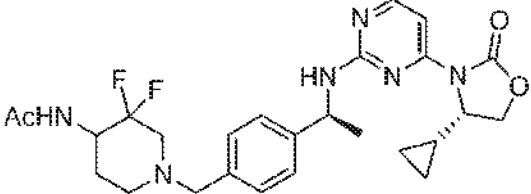
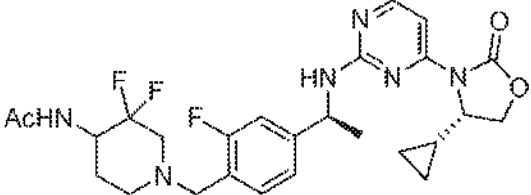
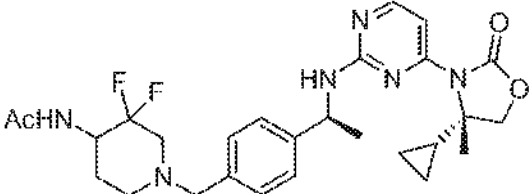
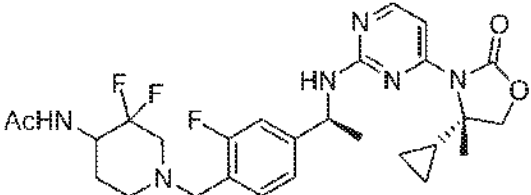
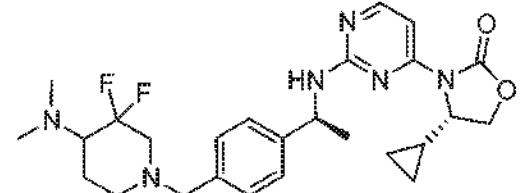
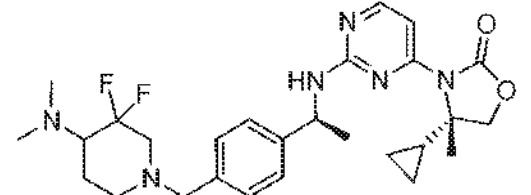
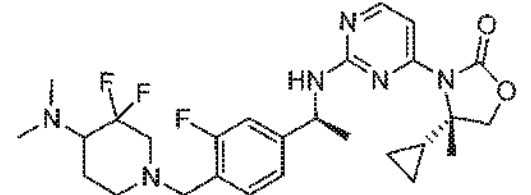
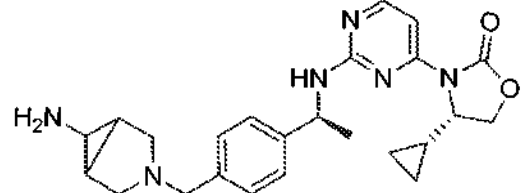
Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación, identificación de pico y datos analíticos
65 & 66: (4R)-3-(2-(((1S)-1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona	La separación se realizó con una columna AD-H (75 g/min, 0,48 hPa, 21 x 250 mm) eluyendo IPA al 25 %/CO ₂ (v/v) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona Ejemplo 65: 1 ^{er} Pico: RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,25 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,96 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,80-5,39 (m, 2H), 4,05 (p, J = 6,1 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,75-3,64 (m, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 0,46 (c, J = 10,0, 7,2 Hz, 1H), 0,40-0,04 (m, 3H). HRMS (B) m/z 524,1187. TR quiral = 2,15 min Ejemplo 66: 2 ^o Pico: RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,25 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,04 (p, J = 1,4 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,60-5,39 (m, 1H), 4,05 (p, J = 6,1 Hz, 0H), 3,79 (s, 2H), 1,91 (tt, J = 8,5, 5,6 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,68 (s, 0H), 1,23 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 0,70 (ddt, J = 8,8, 5.1.3,5 Hz, 1H), 0,64-0,52 (m, 1H), 0,51-0,39 (m, 2H). HRMS (B) m/z 524,1187. TR quiral = 3,60 min

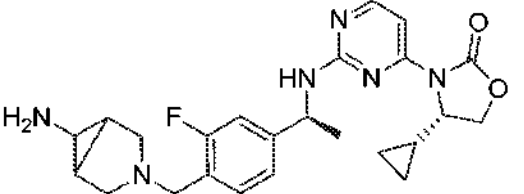
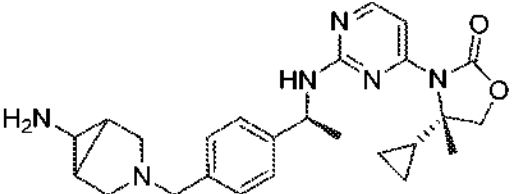
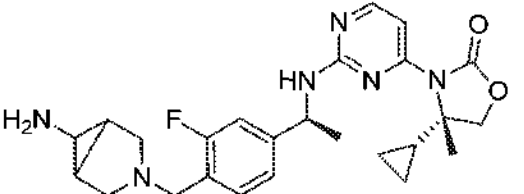
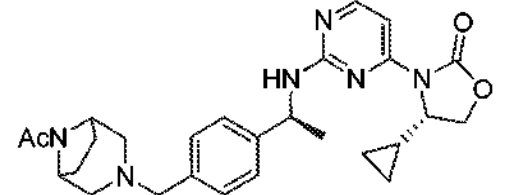
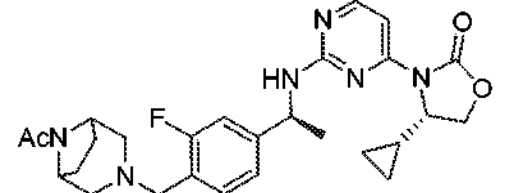
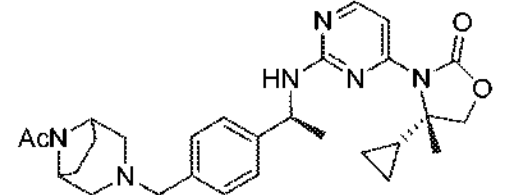
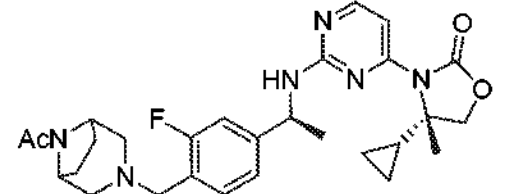
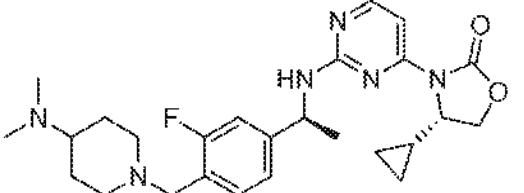
Los compuestos listados en la tabla 47 se hicieron utilizando métodos similares a aquellos descritos para los Ejemplos 1-69 y como se indicó en los procedimientos generales sintéticos

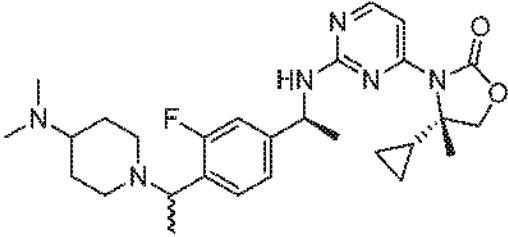
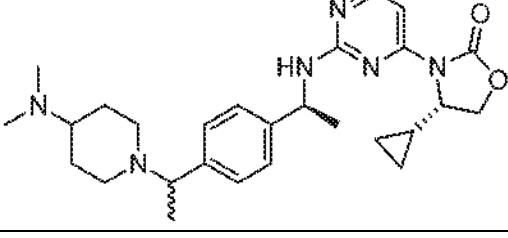
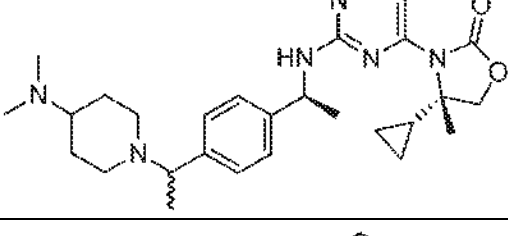
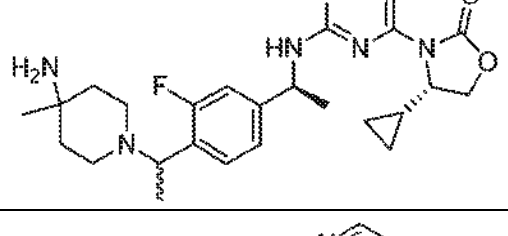
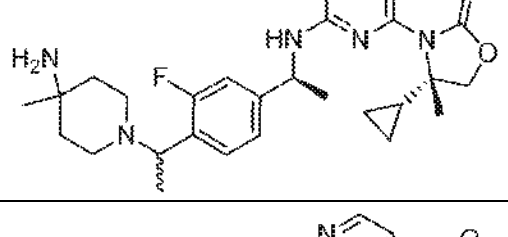
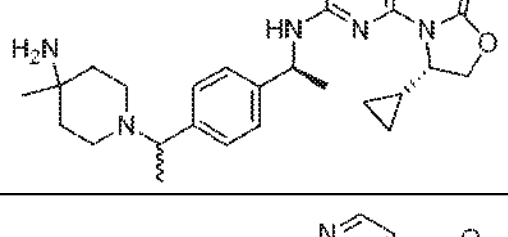
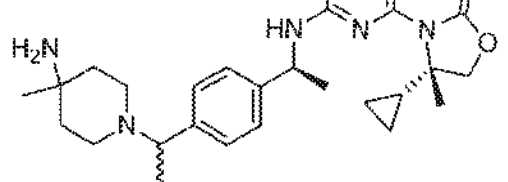
Tabla 47.

Ejemplo	Nombre
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((4-amino-3,3,4-trimetilpiperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((4-amino-3,3,4-trimetilpiperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((4-amino-3,3,4-trimetilpiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((4-amino-3,3,4-trimetilpiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona

Ejemplo	Nombre
	(S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona
	(S)-4-ciclopropil-4-metil-3-(2-(((S)-1-(2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona
	(S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona
	(S)-4-ciclopropil-4-metil-3-(2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona
	(S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(5-fluoro-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona
	(S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(5-fluoro-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona

Ejemplo	Nombre
	N-(1-(4-((S)-1-((4-((S)-4-ciclopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)bencil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)acetamida
	N-(1-(4-((S)-1-((4-((S)-4-ciclopropil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)-2-fluorobencil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)acetamida
	N-(1-(4-((S)-1-((4-((S)-4-ciclopropil-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)bencil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)acetamida
	N-(1-(4-((S)-1-((4-((S)-4-ciclopropil-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)-2-fluorobencil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)acetamida
	(4S)-4-ciclopropil-3-(2-(((1S)-1-(4-((4-(dimetilamino)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona
	(4S)-4-ciclopropil-3-(2-(((1S)-1-(4-((4-(dimetilamino)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona
	(4S)-4-ciclopropil-3-(2-(((1S)-1-(4-((4-(dimetilamino)-3,3-difluoropiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona

Ejemplo	Nombre
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)methyl)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)methyl)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)methyl)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((8-acetil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)methyl)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((8-acetil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)methyl)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((8-acetil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)methyl)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-((8-acetil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)methyl)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona
	(4S)-4-ciclopropil-3-(2-(((1S)-1-(4-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona

Ejemplo	Nombre
	(4S)-4-ciclopropil-3-(2-(((1S)-1-(4-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona
	(4S)-4-ciclopropil-3-(2-(((1S)-1-(4-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona
	(4S)-4-ciclopropil-3-(2-(((1S)-1-(4-(1-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-(1-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)etil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-(1-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)etil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-(1-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)etil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona
	(4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-(1-(4-amino-4-metilpiperidin-1-il)etil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona

Datos Biológicos**Ensayo bioquímico mutante IDH1: Detección CL-EM de 2-Hg.**

Actividad catalítica mutante IDH1 R132H se monitoreó utilizando la cromatografía líquida cuantitativa/detección de espectrometría de masa (CLEM) de 2-Hg, un producto de la reacción de reducción alfa-Kg dependiente de NADPH.

5 Más específicamente, las reacciones bioquímicas se llevaron a cabo a temperatura ambiente en placas de fondo plano Greiner 384 pozos (Costar, Cat. n.º 781201) utilizando un volumen de reacción final de 30 µl y las siguientes condiciones de regulador de ensayo: 50 mM HEPES pH 7,4, 10 mM MgCl₂, 50 mM KCl, 1 mM DTT, 0,02 % BSA, 5 µM NADPH y 100 µM alpha-KG.

10 La mezcla de reacción final contenía 3,3 % DMSO e inhibidores con concentraciones que oscilan de 0,02 - 50 µM. La enzima IDH1 se utiliza a una concentración final de 0,25 nM. Tras 45 minutos de incubación, las mezclas de reacción se extinguieron mediante la adición de 10 µl de 6 % de ácido fórmico que contiene 800 nM de ¹³C-2-Hg etiquetados de 5-carbonos). La proteína después se precipitó por la adición de 2,5 volúmenes de acetonitrilo seguida de centrifugación (3000 x g, 20 minutos). La concentración de 2-Hg en los sobrenadantes resultantes se midió mediante CL-EM (véase a continuación).

15 Método CL-EM. 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) bicarbonato de amonio 25mM y B) acetonitrilo (hidróxido de amonio al 0,1 %). La nicotinamida se eluyó a 1 ml/min utilizando un gradiente B al 85-5 % durante 0,9 minutos (Agilent 1200SL sistema CL, muestreador Thermofisher LX-4 automático) y se analizaron mediante monitorización de reacción múltiple (MRM) en un espectrómetro de masa API4000 Qtrap (ABSciex, Framingham, MA) en el modo de ionización por electropulverización positiva (IEN+). La transición de masa para 2-HG y ¹³C-2-Hg fueron 147→129 y 152→134, respectivamente. Las respuestas relativas (2-Hg/¹³C-2-Hg) se midieron en concentraciones variadas de inhibidor y se utilizaron para calcular valores de CI₅₀ inhibitoria calculados (curvas de regresión CI₅₀ normalizadas).

Expresión y purificación de proteína R132.

25 IDH1 R132H se clonó en vector pET47b utilizando los sitios de restricción XmaI/XhoI que se obtiene una estructura, sitio His₆ N-terminal divisible con proteasa Prescission. Este plásmido se transformó en células Rosetta™ 2 (DE3) (Novagen). En matraces agitados, 8L de células se cultivaron en Caldo de Cultivo (teknova) (plus kanamicina 50µg/ml y cloranfenicol 34 µg/ml) a 37 °C a OD₆₀₀ de 0,8 y la expresión de proteínas se indujo por la adición de IPTG a una concentración de 0,20 mM. Las células subsecuentemente crecieron durante 18 horas a 18 °C.

30 Proteína sin cortar His₆-IDHI (R132H)

MAHHHHHSAALEVLFQGGPMSKKISGGSVVEMQGDDEMTRIIWELIKEKLIFPYVELDLHSYDLGIENRDATNDQV
TKDAAEAIAKHNHVGKCATITPDEKRVEEFKQKQMWKSPNGTIRNLLGGTVFREAICKNIPRLVSGWVKPIIGHHA
YGDQYRATDFVVPGPVKVEITYTPSDGTQKVTVLVHNFEEGGGVAMGMYNQDKSIEDFAHSSFMALSKGWPL
YLSTKNTILKKYDGRFKDIFQEIYDKQYKSQFEAQKIWEHRLIDDMVAQAMKSEGGFIWACKNYDGDVQSDSVA
35 QGYGSLGMMTSVLVCPDGKTVEAEAAHGTVTRHYRMYQKQETSTNPIASIFAWTRGLAHRKLDNNKELAFFA
NALEEVSITIEAGFMTKDLAACIKGLPNVQRSDYLNTFEFMDKLGLENLKIKLAQAKL (detener) (SEQ ID NO: 1).

IDH1 (R132H) Proteína de corte Prescission (gpg de N-terminal bpg es el artefacto de clonación)

GPGMSKKISGGSVVEMQGDDEMTRIIWELIKEKLIFPYVELDLHSYDLGIENRDATNDQVTKDAAEAIAKHNHVGK
ATITPDEKRVEEFKQKQMWKSPNGTIRNLLGGTVFREAICKNIPRLVSGWVKPIIGHHAYGDQYRATDFVVPGPVK
40 VEITYTPSDGTQKVTVLVHNFEEGGGVAMGMYNQDKSIEDFAHSSFMALSKGWPLYLSTKNTILKKYDGRFKDI
FQEIYDKQYKSQFEAQKIWEHRLIDDMVAQAMKSEGGFIWACKNYDGDVQSDSVAQGYGSLGMMTSVLVCPD
GKTVEAEAAHGTVTRHYRMYQKQETSTNPIASIFAWTRGLAHRKLDNNKELAFFANALEEVSITIEAGFMTKD
LAACIKGLPNVQRSDYLNTFEFMDKLGLENLKIKLAQAKL (detener) (SEQ ID NO: 2)

Purificación

45 Las células se homogeneizaron en Regulador de Lisis con inhibidores de proteasa (compirmidos de inhibidor proteasa libre de EDTA completa (Roche), 1 compirmido por 50 ml de regulador), ADNasa, y a 200 µ M PMSF y se lisan en un Microfluidizador. Después de la lisis, Triton X-100 se añadió a 0,1 % y se agitó a 4 °C durante 30 minutos.

50 El lisato purificado se cargó en columnas sin purificar 2 x 5mL HisTrap FF (GE), se lavaron extensamente con regulador de Lisis hasta A₂₈₀ estabilizado y eluido con regulador de elución Ni. Las fracciones eluidas de pico se concentraron a 30 ml, EDTA se añadió a 1mM y se añadió proteasa GST-Prescission a 3U/100pg de proteína. La

muestra se dializado contra 2L Regulador de Diálisis I (MWCO 50kDa) durante 6 horas a 4 °C luego se dializó contra 2L de Regulador de Diálisis II durante al menos 6 horas más. La muestra disociada de GST-PreScission se balanceó con perlas de agarosa de glutatión, se centrifugó y después se cargó el sobrenadante a través de una columna HisTrap HP de 5mL y se recolectó el flujo.

5 El flujo continuo después se diluyó con hielo frío 20 mM Tris pH 7,4 y 1 mM TCEP hasta que la conductividad disminuyó a menos de 5 mS/cm (a aproximadamente tres veces de dilución). Esta muestra después fluyó a través de una continuamente se ha administrado a través de una columna HiTrap Q y el flujo continuo se concentró a 10 ml y se cargó en una columna de 26/60 Superdex 200 utilizando Regulador SEC como la fase móvil. Se colectaron las fracciones pico, se concentraron y se volvieron alícuotas.

10 Regulador de lisis: 50mM Tris pH=7,4, 500mM NaCl, 20mM Imidazol, y 1mM TCEP

Regulador de Elución Ni: 50mM Tris pH=7,4, 150mM NaCl, 200mM Imidazol, y 1mM TCEP

Regulador de Diálisis I: 20mM Tris pH=7,4, 150mM NaCl, 1mM TCEP, y 50mM Imidazol

Regulador de Diálisis II:20mM Tris pH=7,4, 150mM NaCl, y 1mM TCEP

Regulador SEC: 20mM Tris pH=7,4, 150mM NaCl, y 1mM TCEP

15 Los resultados del ensayo bioquímico IDH1 mutante (midh R132H) se indica en la Tabla 48. Algunos de los ejemplos se ejecutaron en las veces del ensayo múltiple y, por lo tanto, los valores Cl_{50} se expresaron como un índice de la actividad.

Ensayo bioquímico de fluorescencia

20 El IDH1 (R132H) mutante cataliza la forma reducida de NADP+ (NADPH) y α -cetoglutarato (α -KG) para formar nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP+) y R (-)- 2-hidroxioglutarato (2Hg). La reacción se puede monitorizar cinéticamente siguiendo la oxidación de NADPH a NADP+ que se mide mediante fluorescencia, excitación a 355 nm y la emisión de 530 nm. Las reacciones se monitorizan utilizando el Perkin-Elmer Envision, Modelo 2101. Más específicamente, las reacciones bioquímicas se llevaron a cabo a temperatura ambiente en placas de base plana de 384 pozos (Cat. n.º 781076) utilizando un volumen de reacción final de 20 μ L y las siguientes condiciones de regulador de ensayo: 50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 0,02 % BSA, 0,02 % Tween-20, 10 μ M NADPH y 100 μ M α -KG. La mezcla de reacción final contenía 2,5 % DMSO y los compuestos de prueba con concentraciones que oscilan de 0,000008-25 μ M. La enzima IDH1 (R132H) se utilizó a una concentración final de 10 nM. El ajuste de la curva para la respuesta de las determinaciones Cl_{50} de respuesta se hicieron en el módulo Helios del paquete DAVID de software. Se utilizó el modelo logísticos de 4-parámetros: $y = \text{min} + ((\text{máx} - \text{Min}) / 1 + (X/Cl_{50})^{\text{pendiente}})$ Los resultados del ensayo bioquímico de fluorescencia (miDH R132H) se indicaron en la Tabla 48. Algunos de los ejemplos se ejecutaron en el ensayo varias veces y, por tanto, los valores de Cl_{50} se expresan como un índice de actividad.

Tabla 48. Resultados de la CL-EM y ensayos bioquímicos de fluorescencia.

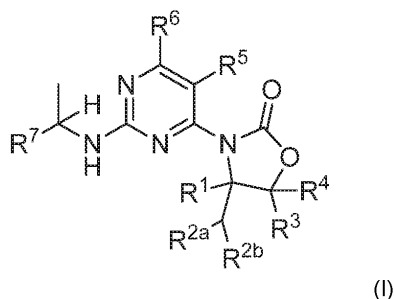
Número de Ejemplo	Ensayo bioquímico CL-EM Cl_{50} (μ M)	Ensayo bioquímico de fluorescencia Cl_{50} (μ M)
1	---	0,365
2	---	0,316
3	<0,0229	0,0269
4	---	0,0248
5	---	0,0332
6	---	0,934
7	0,00845	0,0174
8	0,0471	0,0713
9	0,0437	0,105
10	0,0228	0,0716
11	0,0767	0,0359
12	---	0,323
13	---	0,191
14	---	0,0491
15	---	0,108
16	---	0,0292
17	---	0,169
18	0,0158	0,0238
19	0,0572	0,0443

ES 2 651 132 T3

Número de Ejemplo	Ensayo bioquímico CL-EM Cl ₅₀ (μM)	Ensayo bioquímico de fluorescencia Cl ₅₀ (μM)
20	0,0839	0,218
21	---	1,2
22	---	1,14
23	---	1,37
24	---	1,19
25	---	0,372
26	---	0,349
27	0,0200	0,00727
28	---	0,0627
29	---	0,124
30	0,211-0,271	0,122-0,172
31	0,267	---
32	0,0133	---
33	0,175	0,109-0,115
34	0,192	0,0418-0,0531
35	0,0109	<0,0159
36	0,963	---
37	0,0286	---
38	---	---
39	---	---
40	0,117	0,105-0,111
41	0,376	0,194-0,473
42	0,217	---
43	0,151	---
45	0,189	0,235-0,253
46	0,791	0,793-1,21
47	0,703	---
48	2,66	---
49	2,52	---
50	0,0202-0,0260	0,0629
51	3,16-3,26	---
52	0,0326-0,0540	---
53	0,0227-0,0354	0,0362
54	>5	---
55	0,0779	---
56	0,527	---
57	0,868	0,29
58	2,72	0,971
59	0,922	0,183
60	1,52	0,584
61	0,696	0,236
62	1,62	0,748
63	2,26	1,89-2,12
64	0,0252	0,0103-0,0424
65	>5	>25
66	0,0850	0,0343-0,0725
67	---	0,033
68	---	0,096
69	---	0,025

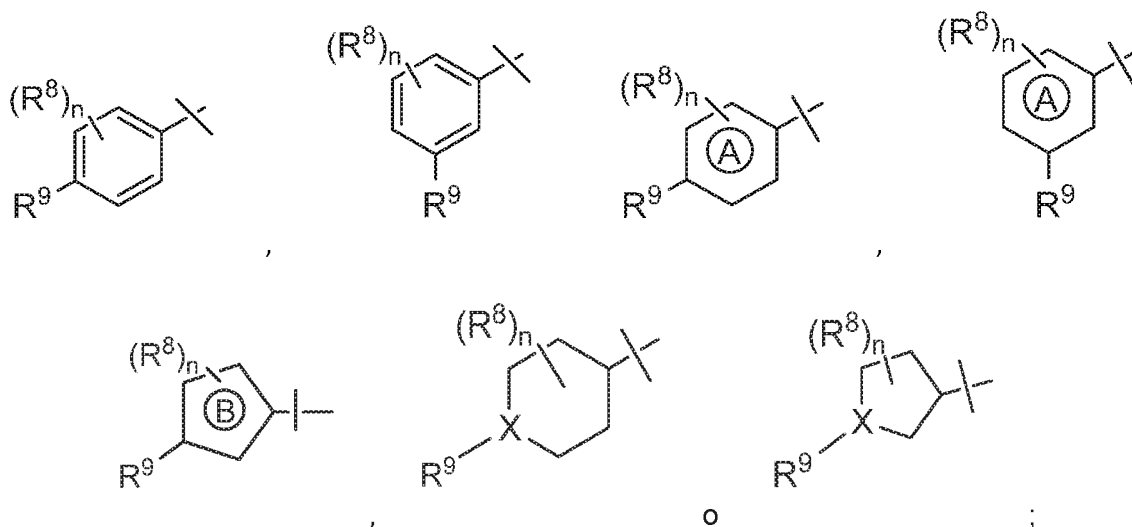
Realizaciones Enumeradas

Realización 1. El compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



en donde:

- 5 R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;
 R^{2a} y R^{2b} se unen juntos formando un anillo ciclopropilo;
 R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o etilo o R³ y R⁴ se unen juntos formando ciclopropilo, ciclobutilo o oxetanilo;
 10 R⁵ y R⁶ son cada uno hidrógeno de forma independientemente, deuterio, halo, -C(O)OC₃, alquilo de C₁₋₃ o haloalquilo de C₁₋₃;
 R⁷ es



- 15 el anillo A es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene de uno a tres átomos de nitrógeno;
 el anillo B es un anillo 5 heteroarilo que tiene de uno a cuatro heteroátomos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en N, O y S;
 X es N o CH;
 cada R⁸ es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de C₁₋₃, haloalquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃ o haloalcoxi de C₁₋₃; n es 1 o 2;
 20 R⁹ es hidrógeno, halo, haloalquilo de C₁₋₃, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido, heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR^{9a}, -SO₂R^{9a}, -C(O)NHR^{9a}, -CH₂R^{9b} o CHCH₃R^{9b} siempre que cuando X sea N, R⁹ es hidrógeno, haloalquilo de C₁₋₃, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -SO₂R^{9a} o -C(O)NHR^{9a}, en donde:

- dicho alquilo de C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: OH y fenoxi, y
 dicho cicloalquilo de C₃₋₆, heterocíclico de 5 o 6 miembros, arilo y heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste
 30 en: halo, hidroxilo, ciano, -NRR, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₃ y haloalcoxi de C₁₋₃;

R^{9a} es alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterocíclico opcionalmente sustituido, en donde:

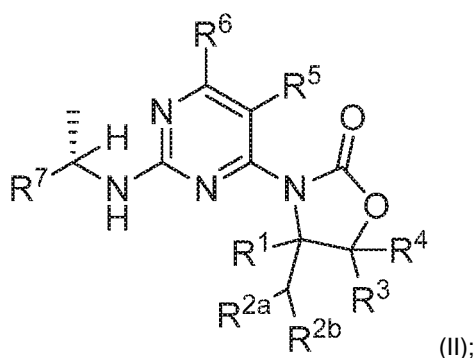
5 dicho alquilo de C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con un cicloalquilo de C₃₋₆, dicho heterocíclico se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, CH₂OH, -NRR, ciano, alquilo de C₁₋₃, haloalquilo de C₁₋₃ y alcoxi de C₁₋₃, y dicho fenilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, -NRR, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃ y haloalcoxi de C₁₋₃;

10 R^{9b} es cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o heterocíclico opcionalmente sustituido, en donde dicho cicloalquilo y heterocíclico de C₃₋₆ se sustituyen opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, CH₂OH, -NRR, -NRC(O)CH, ciano, halo, alquilo de C₁₋₃, haloalquilo de C₁₋₃ y alcoxi de C₁₋₃, de 3, 4 a 6 miembros y
 15 dicho fenilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₃ y haloalcoxi de C₁₋₃; y
 cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₃ y cicloalquilo de C₃₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Realización 2. El compuesto de acuerdo con la realización 1 en donde R³ y R⁴ son ambos hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

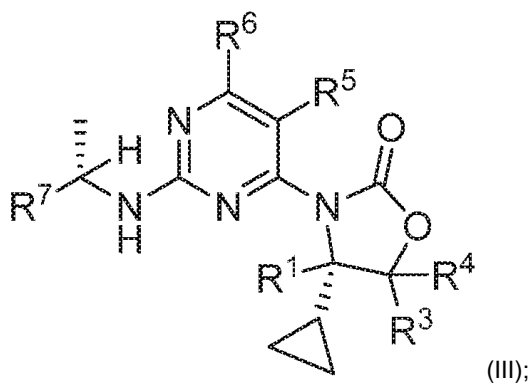
Realización 3. El compuesto de acuerdo con las realizaciones 1 o 2 en donde R¹ es hidrógeno o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-3 de la fórmula (II):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-4 de fórmula (III):



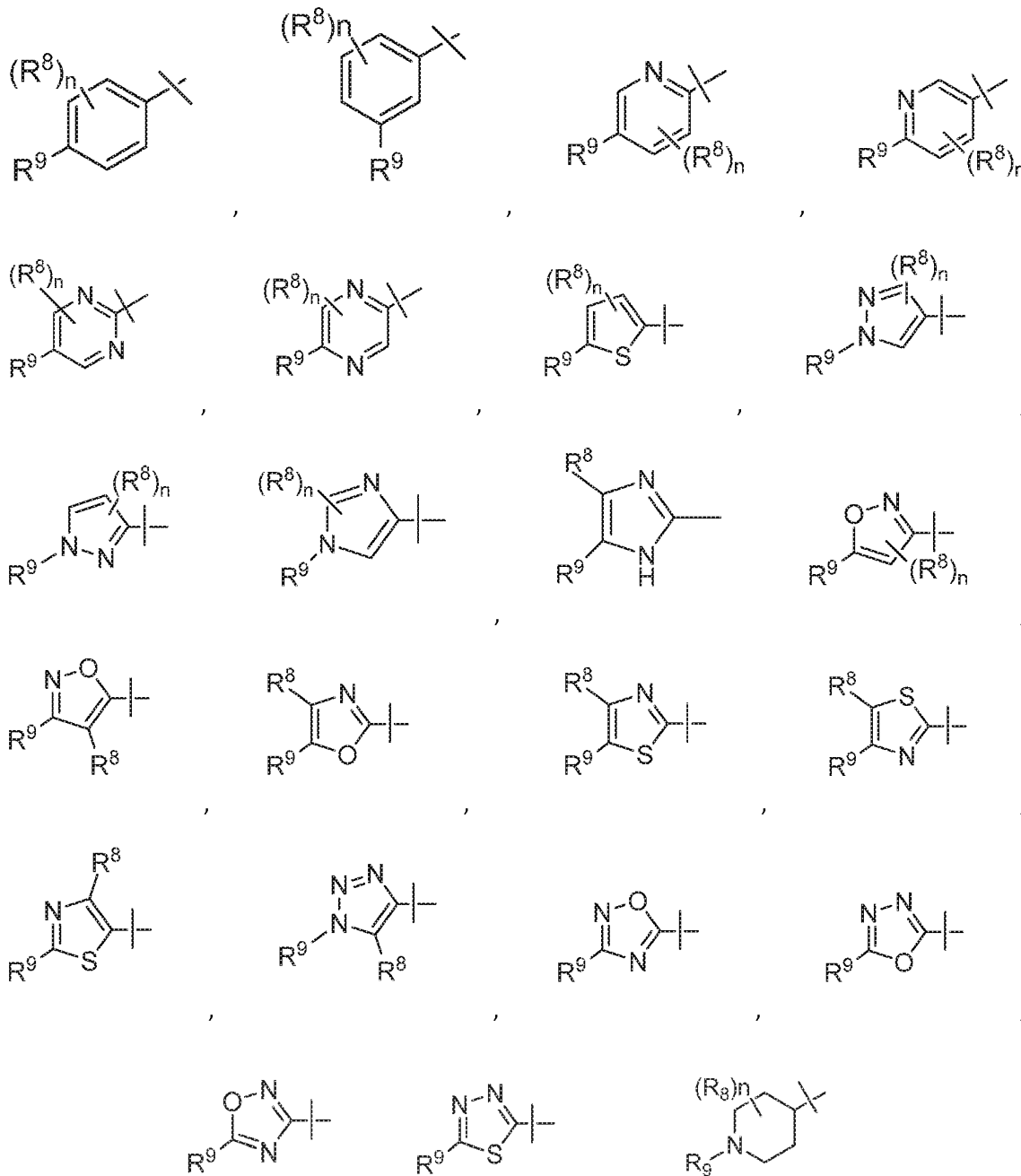
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-5 en donde R⁵ es hidrógeno y R⁶ es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-6 en donde R⁶ es hidrógeno y R⁵ es hidrógeno o flúor.

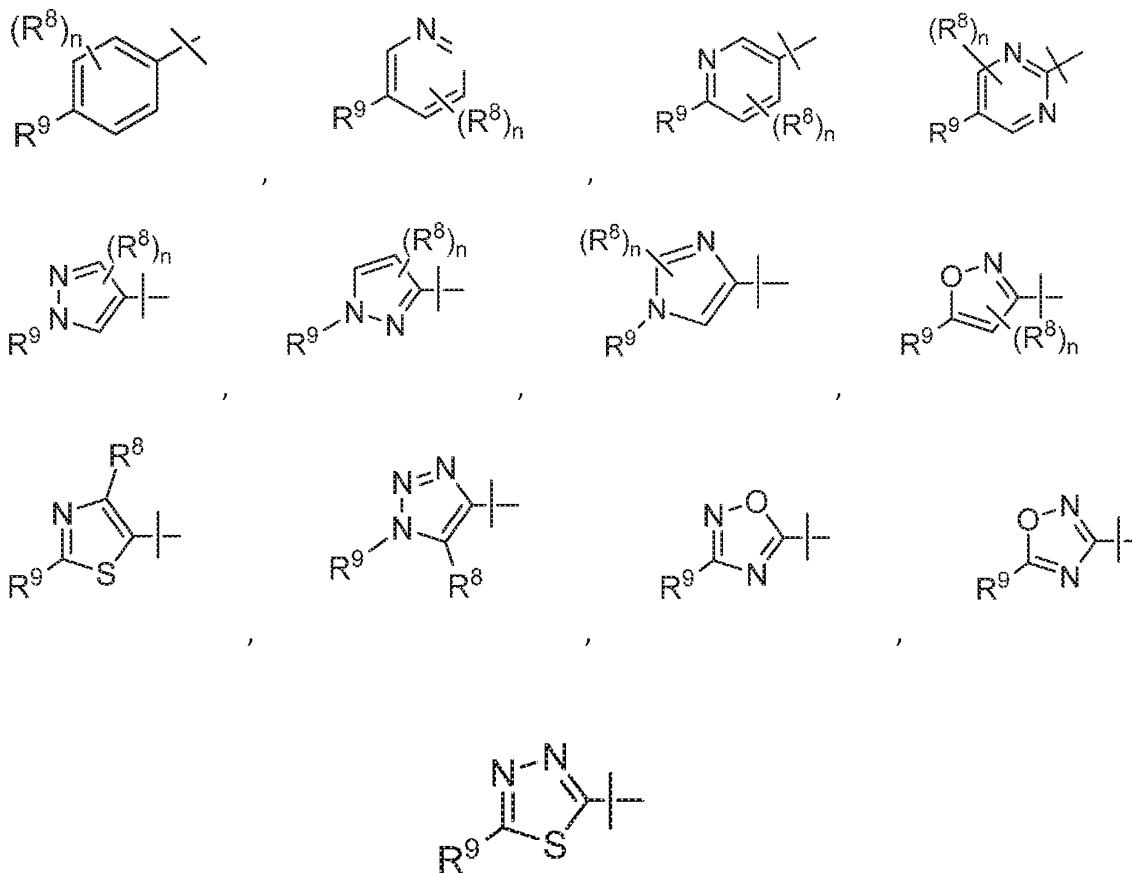
5 Realización 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-7 en donde R⁵ y R⁶ son ambos hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-8 en donde R⁷ es

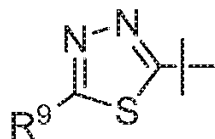


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

15 Realización 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-9 en donde R⁷ es



5 o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Realización 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-10 en donde es hidrógeno, $-OCF_3$, halo, haloalquilo de C_{1-3} , heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituidos, CH_2R^{9b} o $CHCH_3R^{9b}$, en donde dicho arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halo, alquilo de C_{1-6} , y haloalquilo de C_{1-6} ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-11 en donde R^9 es hidrógeno, halo, $-OCF_3$ o haloalquilo de C_{1-3} ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

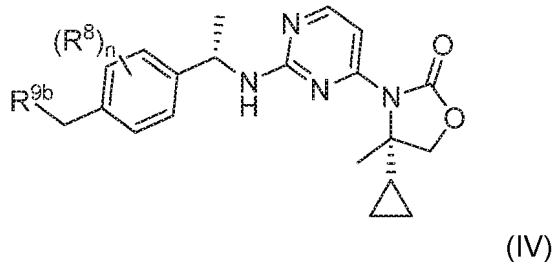
15 Realización 13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-11, en donde R^9 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en: flúor, cloro, metilo, OCF_3 y haloalquilo de C_{1-4} ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Realización 14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-11, en donde R^9 es pirazolilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado del grupo que consiste en alquilo de alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6} ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-11, en donde R^9 es CH_2R^{9b} o $CHCH_3R^{9b}$ en donde R^{9b} es heterocíclico opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 Realización 16. El compuesto de acuerdo con la realización 15, en donde es piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo o 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, CH_2OH , $-NRR$, $-NRC(O)CH_3$, heterocíclico de 4 a 6 miembros, ciano, halo, alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} , y alcoxi de C_{1-3} ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

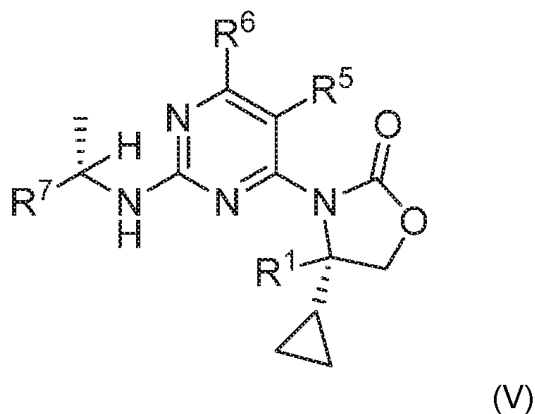
Realización 17. El compuesto de acuerdo con la realización 1, que tiene la siguiente fórmula



en donde R^{9b} es heterocíclico opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Realización 18. El compuesto de acuerdo con la realización 17, en donde R^{9b} es piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 3,8 -diazabicyclo[3.2.1]octanilo o 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, CH₂OH, -NRR, -NRC(O)CH₃, heterocíclico de 4 a 6 miembros, ciano, halo, alquilo de C₁₋₃, haloalquilo de C₁₋₃, y alcoxi de C₁₋₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 19. El compuesto de acuerdo con la realización 1, que tiene la siguiente fórmula



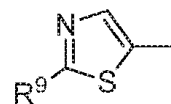
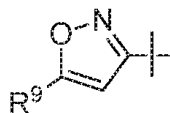
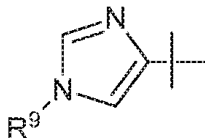
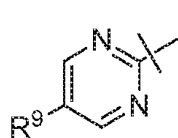
10

en donde:

R¹ es hidrógeno o metilo;

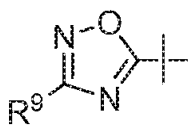
R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, halo o metilo;

R⁷ es



15

o



;

20

y R⁹ es fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en: flúor, cloro, metilo, OCF₃, CF₂H, y CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Realización 20. El compuesto de acuerdo con la realización 1, seleccionado del grupo que consiste en:
- (S)-3-(2-(((S)-1(S)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona.
- 5 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
- (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-(4-(difluorometil)fenil)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona.
- (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(dimetilamino)-piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona;
- (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-((4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona;
- 10 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(dimetilamino)-piperidin-1-il)metil)-2-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona;
- (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-((4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona;
- 15 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-((4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(azetidín-1-il)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona;
- (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona;
- 20 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(amino-4-metilpiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona;
- 25 (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona;
- (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona;
- (R)-4-ciclopropil-4-metil-3-(2-(((S)-1-(4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona ; y
- 30 (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

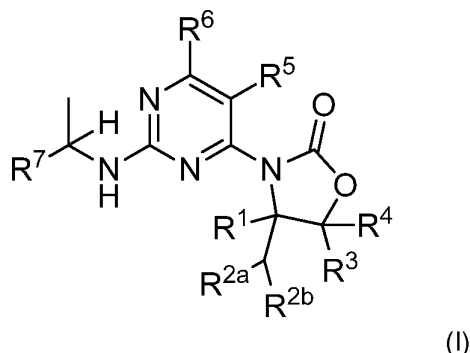
Realización 21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- Realización 22. Un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable, a un sujeto con necesidad de los mismos.
- 35

- Realización 23. Un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-20, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y otro agente terapéutico para el sujeto con necesidad del mismo.
- 40

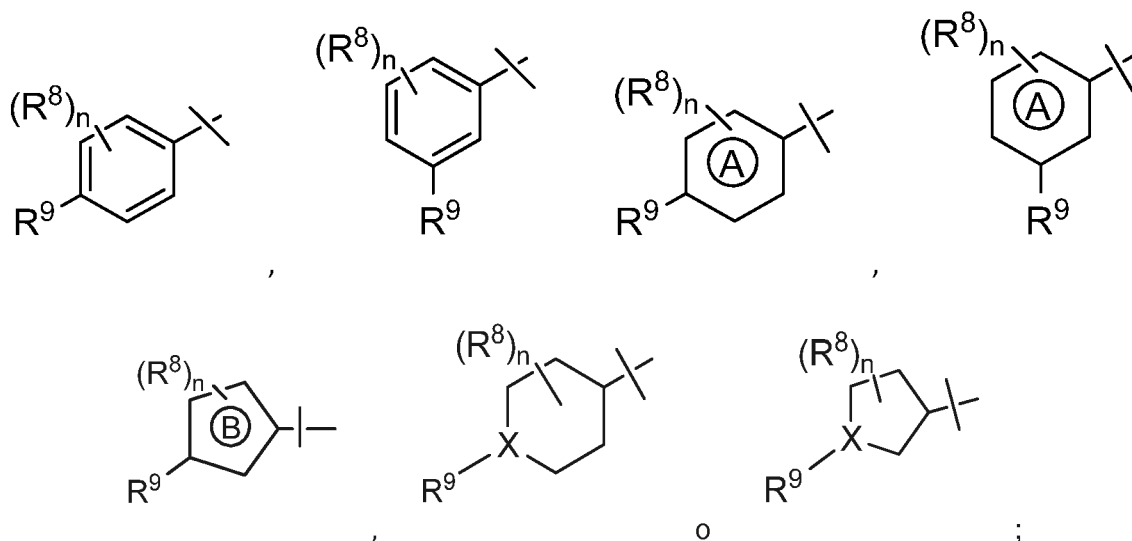
REIVINDICACIONES

1. El compuesto de acuerdo con la fórmula (I):



en donde:

- 5 R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;
 R^{2a} y R^{2b} se unen juntos formando un anillo ciclopropilo;
 R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o etilo o R³ y R⁴ se unen juntos formando ciclopropilo,
 10 ciclobutilo o oxetanilo;
 R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halo, -C(O)OCH₃, alquilo de C₁₋₃ o haloalquilo de C₁₋₃;
 R⁷ es



- 15 dicho anillo A es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene de uno a tres átomos de nitrógeno;
 dicho anillo B es un anillo 5 heteroarilo que tiene de uno a cuatro heteroátomos cada uno independientemente
 seleccionado del grupo que consiste en N, O y S;
 X es N o CH;
 cada R⁸ es independientemente hidrógeno, halo, alquilo de C₁₋₃, haloalquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃ o haloalcoxi
 20 de C₁₋₃;
 n es 1 o 2;
 R⁹ es hidrógeno, halo, haloalquilo de C₁₋₃, alquilo de C₁₋₃ opcionalmente sustituido, cicloalquilo de C₃₋₆
 opcionalmente sustituido, heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente
 sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR^{9a}, -SO₂R^{9a}, -C(O)NHR^{9a}, -CH₂R^{9b} o CHCH₃R^{9b} siempre
 25 que cuando X sea N, R⁹ es hidrógeno, haloalquilo de C₁₋₃, alquilo de C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo
 de C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -SO₂R^{9a}
 o -C(O)NHR^{9a}, en donde:

dicho alquilo de C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado
 independientemente del grupo que consiste en: OH y fenoxi, y

dicho cicloalquilo de C₃₋₆, heterocíclico de 5 o 6 miembros, arilo y heteroarilo se sustituyen cada uno opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, -NRR, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₃ y haloalcoxi de C₁₋₃;

5 R^{9a} es opcionalmente alquilo de C₁₋₆ sustituido, haloalquilo de C₁₋₆, opcionalmente C₃₋₆ sustituido cicloalquilo, fenilo opcionalmente sustituido o heterocíclico opcionalmente sustituido, en donde:

10 dicho alquilo de C₁₋₆ se sustituye opcionalmente con un cicloalquilo de C₃₋₆, dicho cicloalquilo de C₃₋₆ y heterocíclico se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno seleccionados independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, CH₂OH, -NRR, ciano, alquilo de C₁₋₃, haloalquilo de C₁₋₃ y alcoxi de C₁₋₃, y dicho fenilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, -NRR, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃ y haloalcoxi de C₁₋₃;

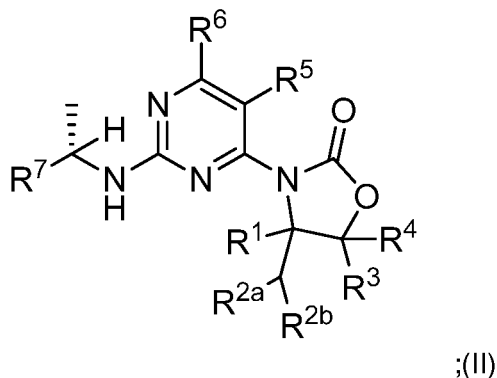
15 R^{9b} es cicloalquilo de C₃₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, o heterocíclico opcionalmente sustituido, en donde:

20 dichos cicloalquilo de C₃₋₆ y heterocíclico se sustituyen opcionalmente con uno a cuatro sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, CH₂OH, -NRR, -NRC(O)CH₃, heterocíclico de 4 a 6 miembros, ciano, halo, alquilo de C₁₋₃, haloalquilo de C₁₋₃ y alcoxi de C₁₋₃, y dicho fenilo se sustituye opcionalmente con uno a tres sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, alquilo de C₁₋₆, haloalquilo de C₁₋₆, alcoxi de C₁₋₃ y haloalcoxi de C₁₋₃; y cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₃ y cicloalquilo de C₃₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ y R⁴ son ambos hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

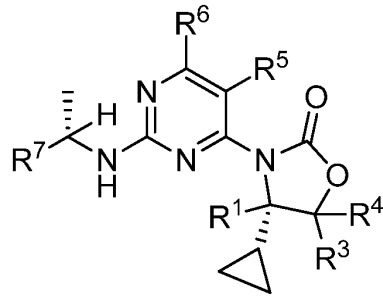
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R¹ es hidrógeno o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 de fórmula (II):



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 de fórmula (III)

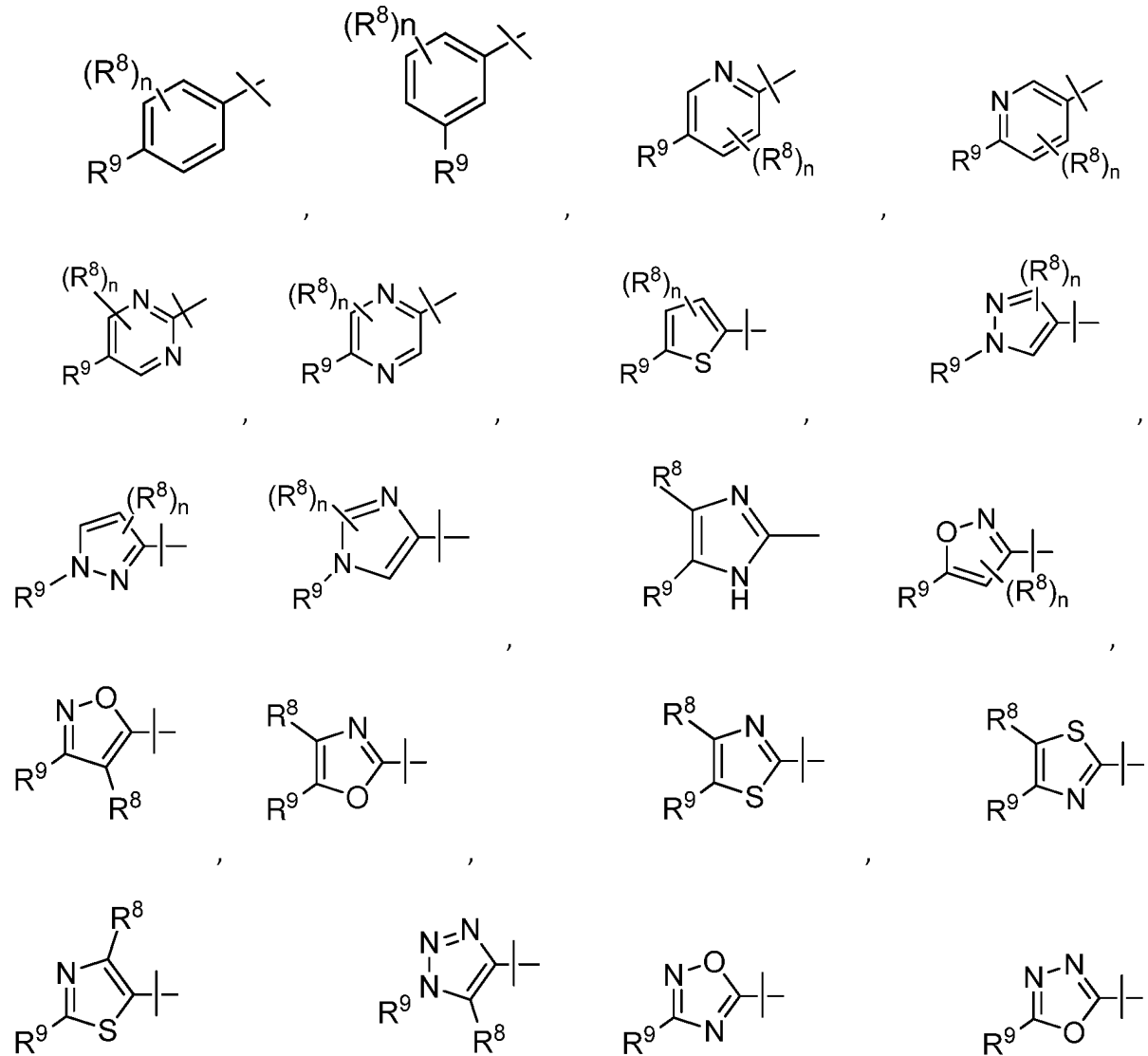


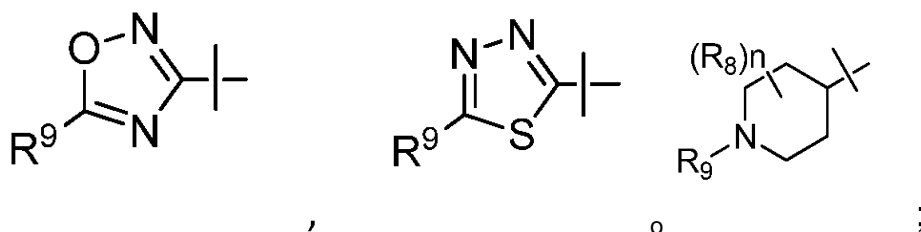
(III);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R⁵ es hidrógeno o flúor y R⁶ es hidrógeno, flúor, cloro o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde R⁷ es





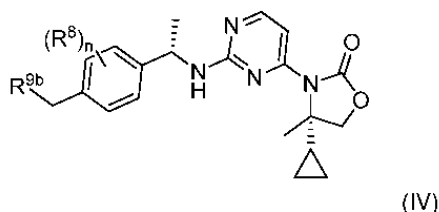
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde R^9 es hidrógeno, $-OCF_3$, halo, haloalquilo de C_{1-3} , heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, CH_2R^{9b} o $CHCH_3R^{9b}$, en donde dicho arilo y heteroarilo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en: halo, alquilo de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6} ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde R^9 es CH_2R^{9b} o $CHCH_3R^{9b}$ en donde R^{9b} es heterocíclico opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

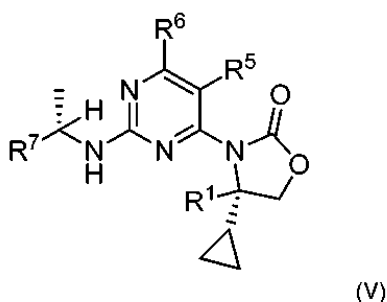
10 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en donde R^{9b} es piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo o 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en: hidroxilo, CH_2OH , $-NRR$, $-NRC(O)CH_3$, heterocíclico de 4 a 6 miembros, ciano, halo, alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} y alcoxi de C_{1-3} ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente fórmula



en donde R^{9b} es heterocíclico opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la siguiente fórmula

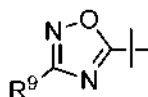


20 en donde:

R^1 es hidrógeno o metilo;
 R^5 y R^6 cada uno es independientemente hidrógeno, halo o metilo;
 R^7 es



o



;

y

- 5 R^9 es fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado entre el grupo que consiste en: flúor, cloro, metilo, OCF_3 , CF_2H , y CF_3 ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en: (S)-3-(2-(((S)-1
 10 (S)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona;
 (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-ciclopropiloxazolidin-2-ona;
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-(4-(difluorometil)fenil)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona;
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(dimetilamino)-piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxa
 15 zolidin-2-ona;
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-((4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-
 metiloxazolidin-2-ona;
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(dimetilamino)-piperidin-1-il)metil)-2-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxa
 zolidin-2-ona;
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-((4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxaz
 20 olidin-2-ona;
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-((4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-
 metiloxazolidin-2-ona;
 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(azetidín-1-il)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazol
 idin-2-ona;
 25 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(ciclopropilamino)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metilo
 xazolidin-2-ona;
 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-amino-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-m
 etiloxazolidin-2-ona;
 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-amino-4-metilpiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxaz
 30 olidin-2-ona;
 (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metiloxazolidin-2-ona;
 (S)-4-ciclopropil-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-metiloxazolidin-2-ona;
 (R)-4-ciclopropil-4-metil-3-(2-(((S)-1-(4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona
 ; y
 35 (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-ciclopropil-4-metilox
 azolidin-2-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 40 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de un cáncer seleccionado entre glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma y tumores neuroectodérmicos primordiales supratentoriales (pNET), leucemia, cáncer de piel, cáncer de próstata; cáncer de tiroides; cáncer de colon; cáncer de pulmón; sarcoma y fibrosarcoma.

- 45 16. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso de acuerdo con la reivindicación 15 junto con otro agente terapéutico.