

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 619**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2014 PCT/IB2014/059695**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14141104**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2014 E 14712785 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2970240**

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

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361783210 P

17.10.2013 US 201361892131 P

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

26.04.2018

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

CAFERRO, THOMAS RAYMOND;

CHEN, ZHUOLIANG;

CHO, YOUNG SHIN;

COSTALES, ABRAN Q.;

LEVELL, JULIAN ROY;

LIU, GANG;

MANNING, JAMES R.;

SENDZIK, MARTIN;

SHAFFER, CYNTHIA;

SHULTZ, MICHAEL DAVID;

SUTTON, JAMES;

WANG, YAPING y

ZHAO, QIAN

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 665 619 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

3-Pirimidin-4-il-oxazolidin-2-onas como inhibidores de IDH mutante

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

- 10 La isocitrato deshidrogenasa (IDH) es una familia clave de enzimas que se encuentra en el metabolismo celular. Son NADP⁺/NAD⁺ y oxidorreductasas dependientes de metales de la clase de enzimas EC 1.1.1.42. Las proteínas de tipo silvestre catalizan la descarboxilación oxidativa de isocitrato a alfa-cetoglutarato generando dióxido de carbono y NADPH/NADH en el proceso. También se sabe que convierten el oxalosuccinato en alfa-cetoglutarato. Las mutaciones en IDH1 (citoplásmico) y IDH2 (mitocondrial) se han identificado en múltiples tipos de cáncer, incluyendo, pero no limitándose a, glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores neuroectodérmicos primitivos
15 supratentoriales, leucemia mieloide aguda (LMA), cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de colon, condrosarcoma, colangiocarcinoma, linfoma periférico de células T y melanoma. (Véase L. Dang 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 IDH1, y R140 y R172 para IDH2. (Véase L. Dang et al., Nature, 2009, 462, 739; L. Sellner et al., Eur. J. Haematol., 2011, 85, 457).

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

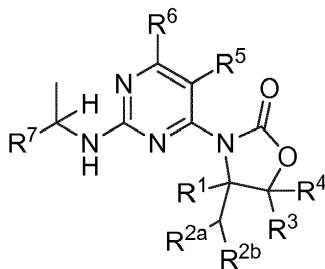
- 30 El IDH2 mutante también está asociado con el raro trastorno neurometabólico tipo D-2-hidroxisuccinato aciduria tipo II (D-2-HGA tipo II). Se encontraron mutaciones en la línea germinal en R140 en IDH2 en 15 pacientes que tienen D-2-HGA tipo II. Los pacientes que tienen este trastorno también tienen niveles consistentemente elevados de D-2-HG en su orina, plasma y líquido cefalorraquídeo. (Véase Kranendijk, M. et al., Science, 2010, 330, 336). Finalmente, se ha demostrado que los pacientes con la enfermedad de Ollier y el síndrome de Maffucci (dos trastornos poco comunes
35 que predisponen a los tumores cartilagosos) tienen un mosaico somático para IDH1 y 2 mutaciones y muestran altos niveles de D-2-HG. (Véase Amary et al., Nature Genetics, 2011 and Pansuriya et al., Nature Genetics, 2011).

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

- 40 Los documentos WO2012/171337, WO2011072174, WO2011143160 y WO2012009678 describen cada uno compuestos como inhibidores de IDH mutante en el tratamiento de cánceres.

Resumen de la invención

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



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que 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 vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporciona como un inhibidor de una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica tal como la reducción de alfa-cetoglutarato a 2-hidroxiglutarato (actividad 2-HG neomórfica). Adecuadamente, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un inhibidor de IDH1 mutante que tiene una actividad neomórfica, tal como actividad neomórfica 2-HG, y/o IDH2 mutante que tiene una actividad neomórfica, tal como actividad neomórfica 2-HG. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede proporcionar 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.

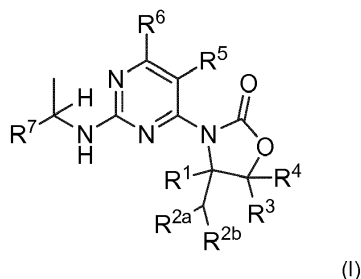
- 15 En un tercer aspecto, esta invención proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica. En una realización, la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

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

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

Descripción detallada de la invención

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



- 30 en donde:

R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;

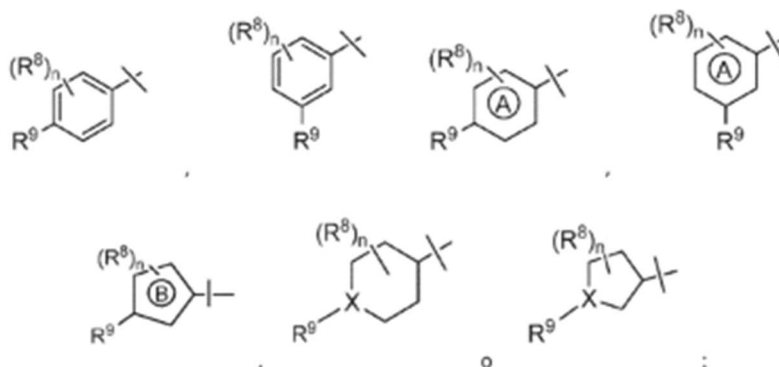
R^{2a} es hidrógeno, metilo o haloalquilo C₁₋₃;

R^{2b} es OH, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;

- 35 R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o etilo o R³ y R⁴ se unen entre sí formando ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo;

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halo, -C(O)OCH₃, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

R⁷ es



en donde:

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

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

X es N o CH;

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

n es 1 o 2;

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

15 dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: OH, fenilo y fenoxilo, y

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

20 R^{9a} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido,

en donde:

dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C_{3-6} ,

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

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

R^{9b} es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido,

30 dicho cicloalquilo C_{3-6} y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, CH_2OH , $-NRR$, $-NRC(O)CH_3$, heterociclo de 4 a 6 miembros, ciano, halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo y alcoxi C_{1-3} , y

dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ; y

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

- "Alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada monovalente que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la fórmula (I). Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alquilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramificaciones. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados 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.
- "Alcoxi" se refiere a cualquier unidad estructural alquilo unida a través de un puente de oxígeno (es decir, un grupo -O-alquilo C₁₋₃ en donde alquilo C₁₋₃ es como se define en el presente documento). Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi y propoxi.
- 10 "Ariilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo que tiene un anillo aromático. Los grupos ariilo son sistemas de anillos monocíclicos o sistemas de anillos bicíclicos. El anillo de ariilo monocíclico se refiere a fenilo. Los anillos de ariilo bicíclicos se refieren a naftilo y a anillos en los que el fenilo se fusiona con un anillo de cicloalquilo C₅₋₇ o cicloalqueno C₅₋₇ como se define en el presente documento. Los grupos ariilo pueden estar opcionalmente sustituidos 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 anillos monocíclicos o bicíclicos. Por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆ se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la fórmula (I). Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 20 "Cicloalqueno" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo insaturado que tiene el número especificado de átomos de carbono y que tiene un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. Por ejemplo, cicloalqueno C₅₋₇ se refiere a un grupo cicloalqueno que tiene de 5 a 7 átomos de carbono. En ciertas realizaciones, los grupos cicloalqueno tienen un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. En otras realizaciones, los grupos cicloalquenos tienen más de un doble enlace carbono-carbono dentro del anillo. Los anillos de cicloalqueno no son aromáticos. Los grupos cicloalqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la fórmula (I).
- 25 "Halo" se refiere a los radicales halógenos flúor, cloro, bromo y yodo.
- "Haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en donde al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono dentro del grupo alquilo se reemplaza por halo. El número de sustituyentes halo 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.
- 30 "Haloalcoxi" se refiere a una unidad estructural haloalquilo unida a través de un puente de oxígeno (es decir, un grupo -O-haloalquilo C₁₋₃ en donde haloalquilo C₁₋₃ es como se define en el presente documento). Un ejemplo de un grupo haloalcoxi es trifluorometoxi.
- 35 "Heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene de 1 a 5 heteroátomos. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la fórmula (I). Los grupos heteroarilo son sistemas de anillos monocíclicos o son sistemas de anillos bicíclicos fusionados. Los anillos heteroarílicos monocíclicos tienen de 5 a 6 átomos en el anillo. Los anillos heteroarilo bicíclicos tienen de 8 a 10 átomos miembros. Los anillos heteroarilo bicíclicos incluyen aquellos sistemas de anillos en los que un anillo heteroarilo está fusionado con un anillo de fenilo. Heteroarilo incluye, pero no se limita a, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (incluidos 1,3,4-oxadiazolilo y 1,2,4-oxadiazolilo), tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, furanzanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo (incluyendo 2-, 3- y 4-piridinilo), pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, trazinilo, tetrazinilo, tetrazolilo, indonilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, purínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, benzopirano, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, naftiridinilo, 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo y similares.
- 40 "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 anillos heterocíclicos no son aromáticos. Los grupos heterocíclicos que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Heterocíclico incluye sistemas de anillo en donde un átomo de azufre se oxida para formar SO o SO₂. Los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en la fórmula (I). Los grupos heterocíclicos son sistemas de anillos bicíclicos monocíclicos, espiro o condensados o puenteados. Los anillos heterocíclicos monocíclicos tienen de 3 a 7 átomos en el anillo. Ejemplos de grupos heterocíclicos monocíclicos incluyen oxanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditianilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,3-dioxolanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, oxatiolanilo, ditiolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-ditinilo, oxatiinilo, tiomorfolinilo, tetrahidro-tiopiran1,1-dióxido, 1,4-diazepanilo y similares. Los sistemas de anillos heterocíclicos condensados tienen de 8 a 11 átomos en el anillo e incluyen grupos en los que un anillo heterocíclico

- está condensado con un anillo de fenilo, un anillo de heteroarilo u otro anillo heterocíclico. Ejemplos de anillos heterocíclicos condensados incluyen 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, benzo [1,3]dioxilo, octahidro-pirrolol[1,2-a]pirazinilo, octahidro-pirido[1,2-a]pirazinilo, octahidro-pirrolol[3,4-c]pirrolilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirazinilo y similares. Ejemplos de grupos heterocíclicos puente incluyen 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diaza-biciclo[4.2.0]octanilo y similares. Ejemplos de grupos espiro heterocíclicos incluyen 4,7-diaza-espiro[2.5]octanilo y similares.
- "Heterocíclico de 5-6 miembros" se refiere a un grupo heterocíclico como se definió anteriormente, que tiene 5 o 6 átomos en el anillo y que contiene de 1 a 4 heteroátomos.
- "Opcionalmente sustituido" indica que un grupo, tal como un alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo, fenilo y bencilo puede estar no sustituido o el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes como se define en la fórmula (I).
- "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 medicina son aquellos en los que el contraión o disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales y solvatos que tienen contraiones no farmacéuticamente aceptables o disolventes asociados están dentro del alcance de la presente invención, por ejemplo, para uso como compuestos 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 heterociclo, indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo dentro del grupo se reemplazan con un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes definidos. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la disposición implícita de que tal sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no experimenta transformación espontáneamente, por ejemplo, mediante hidrólisis, reordenamiento, ciclización o eliminación y que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción). Cuando se establece que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más átomos (según corresponda) dentro del grupo pueden estar sustituidos. Además, un único átomo dentro del grupo puede estar sustituido con más de un sustituyente, siempre que tal sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo. Los sustituyentes adecuados se definen para cada grupo sustituido u opcionalmente sustituido.
- El experto en la técnica apreciará que pueden prepararse sales, incluidas sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I). Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales del compuesto, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente.
- Se pueden formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/hidrobromuro, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/hidrocloreuro, clortalofilato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, hidroyoduro/yoduro, isetonato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, sales de palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.
- Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.
- Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.
- Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.
- Las bases orgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas y similares. Algunas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatrina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.
- Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de una unidad estructural básica o ácida, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base

apropiada (tal como hidróxido de Na, Ca, Mg o K, carbonato, bicarbonato o similar), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, cuando sea posible. Se pueden encontrar listas de sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Se pueden preparar también solvatos, que incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula (I). "Solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y disolvente. Dichos disolventes para el propósito de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, MeOH, EtOH y AcOH. Los solvatos en los que el agua es la molécula de disolvente se denominan típicamente 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), que incluyen 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 del mismo también puede exhibir polimorfismo, es decir, la capacidad de presentarse en diferentes formas cristalinas. Estas diferentes formas cristalinas son típicamente conocidas como "polimorfos". Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en el empaque, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas tales como la forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos típicamente exhiben diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de rayos X en polvo, todos los cuales pueden usarse para la identificación. Un experto en la materia apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones usadas para cristalizar/recristalizar un compuesto de fórmula (I).

La invención también incluye diversos isómeros de los compuestos de fórmula (I). "Isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero que difieren en sus propiedades físicas y/o químicas. La diferencia estructural puede estar en la constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad de rotar el plano de la luz polarizada (estereoisómeros). Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden presentarse como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales. Todas estas formas isómeras están incluidas dentro de la presente invención, que incluyen mezclas de las mismas, a menos que se indique específicamente lo contrario. 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 cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono o similar) de un compuesto de fórmula (I) puede estar presente en configuración racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo, el (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 un 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en átomos con enlaces dobles insaturados, si es posible, pueden estar presentes en forma cis- (Z)- o trans- (E)-.

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

Cualquiera de las mezclas resultantes de isómeros se puede separar sobre la base de las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos, diastereómeros, racematos, puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualesquiera racematos resultantes de productos finales o intermedios se pueden resolver en los isómeros ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidos con un ácido o base ópticamente activo y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, se puede emplear una unidad estructural básica para resolver los compuestos de la presente invención en sus isómeros ópticos, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-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 adsorbente quiral.

La invención incluye formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de compuestos de fórmula (I). Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas aquí excepto que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa seleccionado. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno,

5 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 invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente como se define en el presente documento, por ejemplo aquellos en los que isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los que están presentes isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C . Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios cinéticos de reacción (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), detección o técnicas de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) incluyendo ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. En particular, un compuesto ^{18}F o marcado puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.

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

Realizaciones representativas

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

30 En una realización de la presente invención, R^1 es hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, R^{2a} es hidrógeno o metilo. Adecuadamente R^{2a} es metilo.

En otra realización de la presente invención, R^{2b} es OH, fluoro, metoxi, t-butoxi, CHF_2 , CF_3 , NH_2 o $\text{NH}(\text{CH}_3)$. Adecuadamente, R^{2b} es OH, flúor o NH_2 .

En otra realización de la presente invención, R^3 y R^4 son cada uno hidrógeno.

35 En otra realización de la presente invención, R^5 es hidrógeno o halo. Adecuadamente, R^5 es hidrógeno, flúor o cloro. Más adecuadamente, R^5 es hidrógeno o flúor.

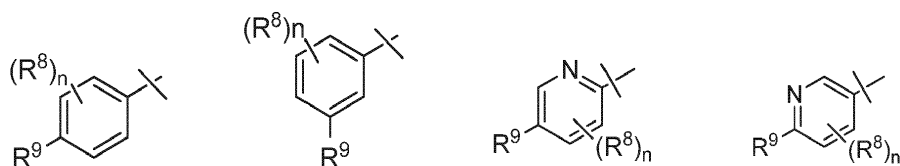
En otra realización de la presente invención, R^6 es hidrógeno, halo, metilo, CH_2F , CHF_2 o CF_3 . Adecuadamente, R^6 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, CH_2F , CHF_2 o CF_3 . Más adecuadamente, R^6 es hidrógeno o metilo.

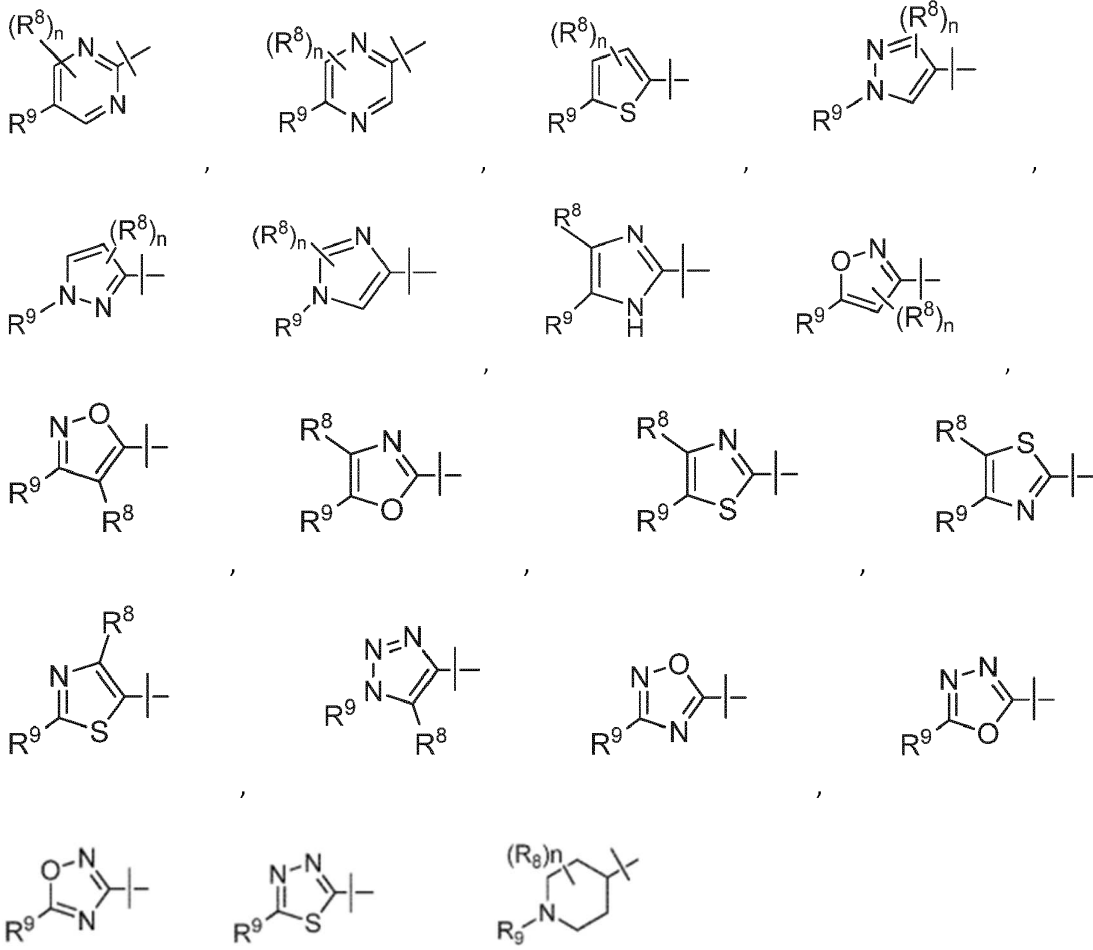
40 En otra realización de la presente invención, R^5 es hidrógeno y R^6 es hidrógeno, halo, metilo, CH_2F , CHF_2 o CF_3 . Adecuadamente, R^5 es hidrógeno y R^6 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, CH_2F , CHF_2 o CF_3 . Más adecuadamente R^5 es hidrógeno y R^6 es hidrógeno o metilo.

En otra realización de la presente invención, R^6 es hidrógeno y R^5 es hidrógeno o halo. Adecuadamente, R^6 es hidrógeno y R^5 es hidrógeno, flúor o cloro. Más adecuadamente, R^6 es hidrógeno y R^5 es hidrógeno o flúor.

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

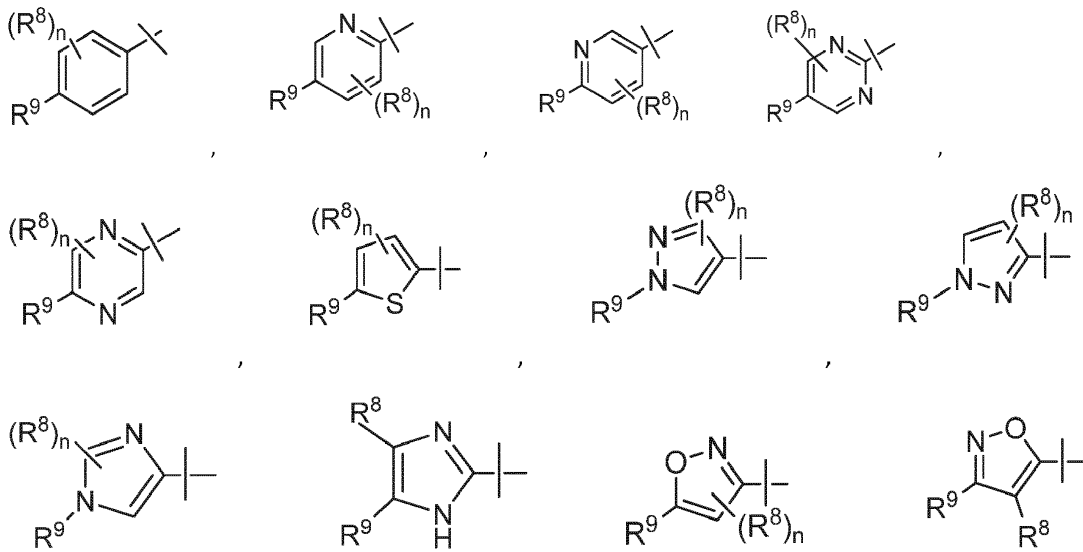
45 En otra realización, R^7 es

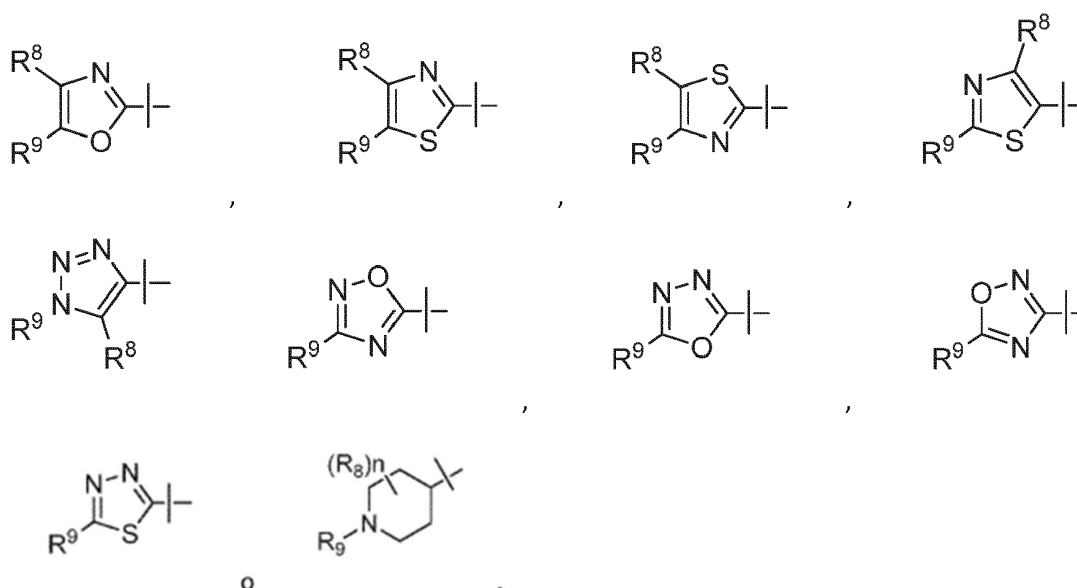




5

En otra realización, R⁷ es





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

10 En otra realización, R^9 es hidrógeno, halo, haloalquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Adecuadamente R^9 es hidrógeno, halo, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , $C(CH_3)_2F$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OH, fenilo y fenoxi, o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: ciano, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} . Adecuadamente R^9 es hidrógeno, halo, CF_2H , CF_3 , CF_2CH_3 , $C(CH_3)_2F$, alquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: OH, grupo fenilo y fenoxi, o ciclopropilo opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: ciano, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} .

15 En otra realización, R^9 es fenilo o 2,3-dihidro-1H-indenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: flúor, cloro, bromo, ciano, metoxi, CH_2OH , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-3} .

20 En otra realización, R^9 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: flúor, cloro, bromo, ciano, metoxi, CH_2OH , alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-3} . Adecuadamente, R^9 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: flúor, cloro, bromo, ciano, metoxi, CH_2OH , alquilo C_{1-4} , CF_2H , CF_3 , $C(CH_3)_2CF_3$, OCF_3 , $-OCH_2CF_3$ y $-OCHF_2$. Adecuadamente, R^9 es fenilo sustituido en la posición para con cloro, flúor, metilo, ciano, CF_3 o isopropilo. Adecuadamente, R^9 es fenilo sustituido en la posición para con cloro, CF_3 o isopropilo.

25 En otra realización, R^9 es heteroarilo opcionalmente sustituido. Adecuadamente, R^9 es pirazolilo, piridinilo, indolilo o isoquinolinilo opcionalmente sustituidos. Adecuadamente R^9 es pirazolilo o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} , por ejemplo, flúor, metilo y CF_3 o $C(CH_3)_2CF_3$.

30 En otra realización, R^9 es $-OR^{9a}$ en donde R^{9a} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_{1-6} , fenilo opcionalmente sustituido o heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. Adecuadamente, R^{9a} es tetrahidrofuranilo, CF_3 , CHF_2 , $CHCF_3$, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con un ciclopropilo, o fenilo opcionalmente sustituido con un halo.

En otra realización, R^9 es $-SO_2R^{9a}$ en donde R^{9a} es alquilo C_{1-6} .

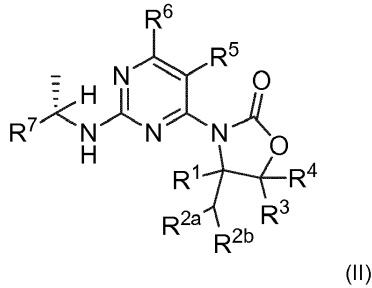
En otra realización, R^9 es $-C(O)NHR^{9a}$ en donde R^{9a} es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido. Adecuadamente R^9 es $-C(O)NHR^{9a}$ en donde R^{9a} es ciclopentilo.

35 En otra realización, R^9 es CH_2R^{9b} en donde R^{9b} es heterocíclico opcionalmente sustituido. Adecuadamente, R^{9b} es heterocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido. Adecuadamente R^{9b} es piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, halo, CH_2OH , $-NRR$, ciano, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} . Adecuadamente R^{9b} es piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales está

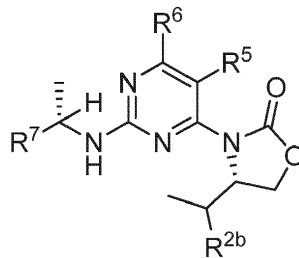
opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, CH₂OH, flúor, NH₂, N(CH₃)₂, NHCH₃, metilo y CF₃.

En otra realización de la presente invención, cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₃.

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

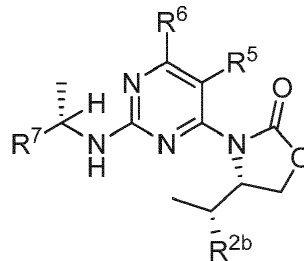


Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (III).



(III) donde R^{2b} es OH, NH₂ o flúor.

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



(IV) en donde R^{2b} es OH o NH₂. Adecuadamente R^{2b} es OH. Adecuadamente, R^{2b} es NH₂.

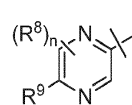
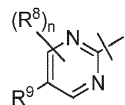
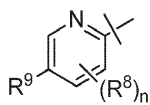
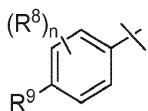
Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (IV), en la que:

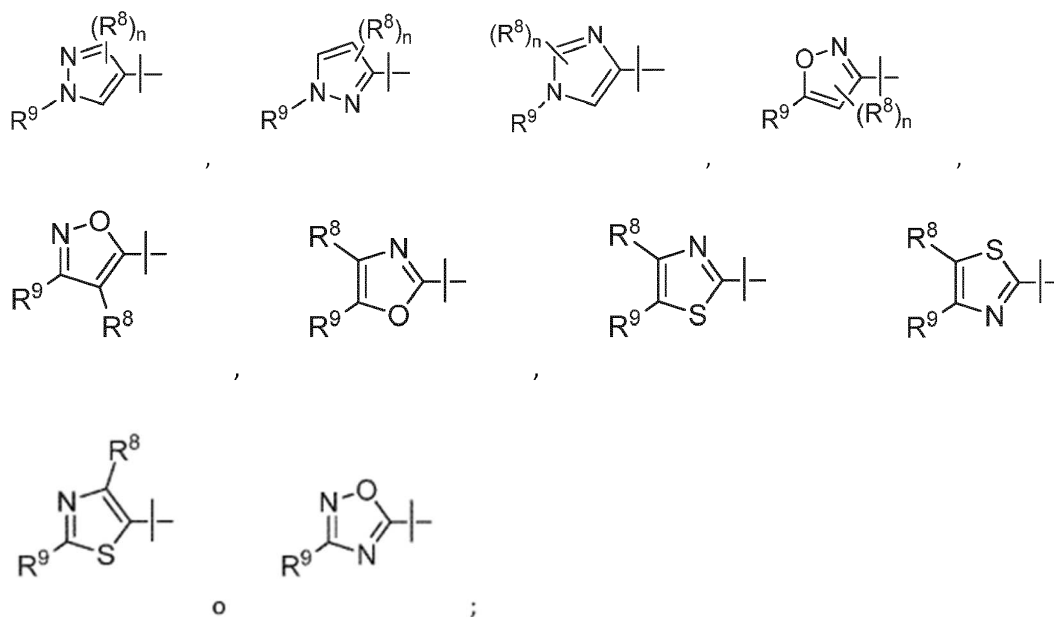
R^{2b} es OH;

- 15 R⁵ es hidrógeno o flúor;

R⁶ es hidrógeno, cloro, metilo o CH₂F;

R⁷ es





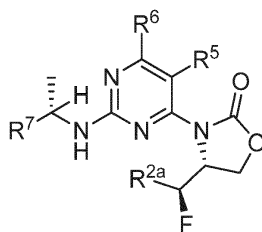
R⁸ es hidrógeno, metilo o flúor;

5 n es 1 o 2; y

R⁹ es metilciclopropilo, isobutoxilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₄, CF₂H y CF₃, o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en: metilo, CF₃ y C(CH₃)₂CF₃; adecuadamente, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es cloro, metilo o CH₂F o R⁶ es hidrógeno y R⁵ es flúor. Adecuadamente, R⁵ es hidrógeno y R⁶ son ambos hidrógeno.

10

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



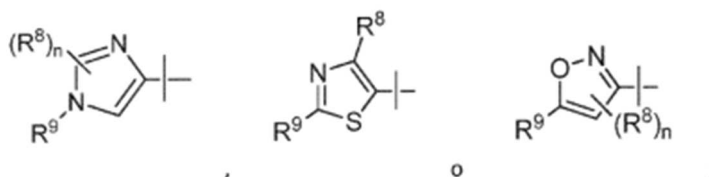
(V).

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

R⁵ es hidrógeno o flúor;

15 R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es

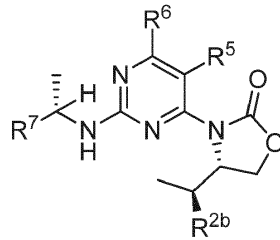


R⁸ es hidrógeno o metilo;

n es 1; y

R⁹ es fenilo opcionalmente sustituido con un cloro.

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



(VI)

5

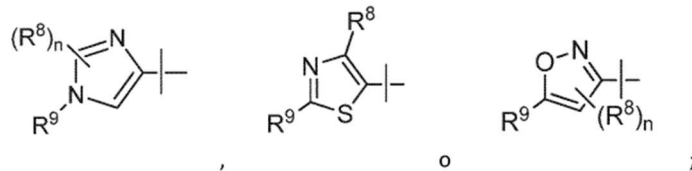
donde

R^{2b} es flúor;

R⁵ es hidrógeno o flúor;

R⁶ es hidrógeno;

10 R⁷ es



R⁸ es hidrógeno o metilo;

n es 1; y

R⁹ es fenilo opcionalmente sustituido con un cloro; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

(R)-4-((R)-1-hidroxi(R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil)pirazin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-onatil)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil)pirazin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;

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

(R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil)piridin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;

20 (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(6-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;

(R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;

- (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- 5 (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(3,4-diclorofenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-cloro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- 10 (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-isoxazol-5-il]-etilamino)-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona;
- 15 (R)-3-(2-(((S)-1-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-isoxazol-5-il]-etilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(3-(4-isopropilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;
- 20 (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(4-(4-bromofenil)tiazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- 25 (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(3,4-diclorofenil) pirimidin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((S)-1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;
- (4R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- 30 (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- 35 (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)-6-(fluorometil) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;

- (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- 5 (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-(difluorometil) fenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil) fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- 10 (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-metilpiridin-4-il) fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-isobutoxifenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-isobutoxifenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- 15 (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-(tert-butil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietyl) oxazolidin-2-ona;
- (S)-4-((R)-1-aminoetyl)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetyl) oxazolidin-2-ona;
- 20 (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil) tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil) isoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetyl) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetyl) oxazolidin-2-ona;
- 25 (R)-4-((S)-1-fluoroetyl)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona;
- (S)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona;
- 30 (R)-4-((S)-1-fluoroetyl)-3-(2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona; and

5 (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona.

Se encontró que ciertos compuestos de la presente invención tenían propiedades preclínicas mejoradas. Por ejemplo, se encontró que ciertos compuestos de la presente invención tenían potencia contra mDH1 (por ejemplo IDH R132H y/o R132C) en ensayos de actividad bioquímica y/o celular, mientras que al mismo tiempo mejoraban la absorción, distribución, metabolismo *in vitro* y excreción (ADME). Por ejemplo, se descubrió que ciertos compuestos de la presente invención tienen velocidades de eliminación reducidas en ensayos de estabilidad microsómica hepática de rata y/o ratón y/o humano *in vitro*. La estabilidad en presencia de microsomas hepáticos es importante porque puede predecir el eliminación *in vivo* y, por lo tanto, también puede predecir si un compuesto tendrá o no un perfil de exposición sistémica adecuado en el cuerpo humano para producir la respuesta farmacológica deseada. Las tasas de eliminación más bajas, es decir, cuanto más estable es el compuesto en presencia de microsomas hepáticos *in vitro*, sugiere que es más probable que el compuesto tenga una exposición sistémica adecuada en humanos.

Procedimientos sintéticos generales

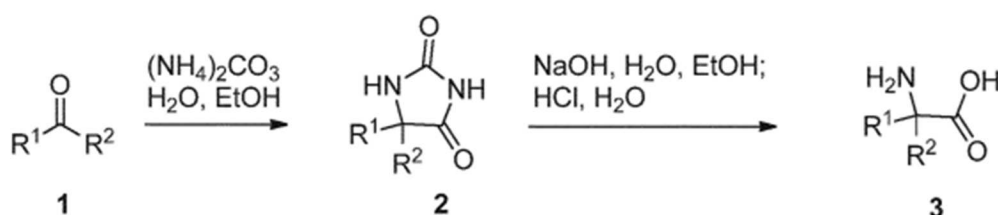
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante una variedad de métodos, que incluyen química estándar. Las rutas sintéticas adecuadas se representan en los Esquemas que se dan a continuación.

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

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

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar a partir de materiales de partida comercialmente disponibles o se pueden sintetizar usando procesos orgánicos, inorgánicos y/o enzimáticos conocidos.

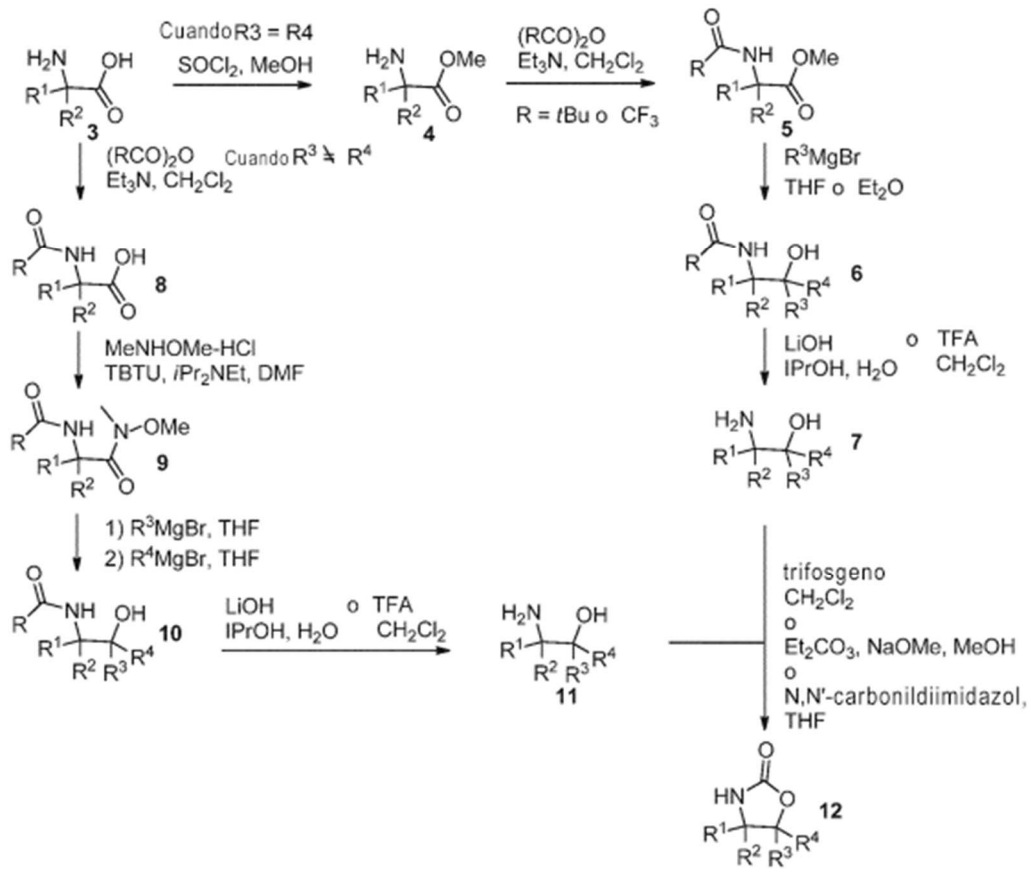
Esquema 1



donde R² es CH₂R^{2a}R^{2b}

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

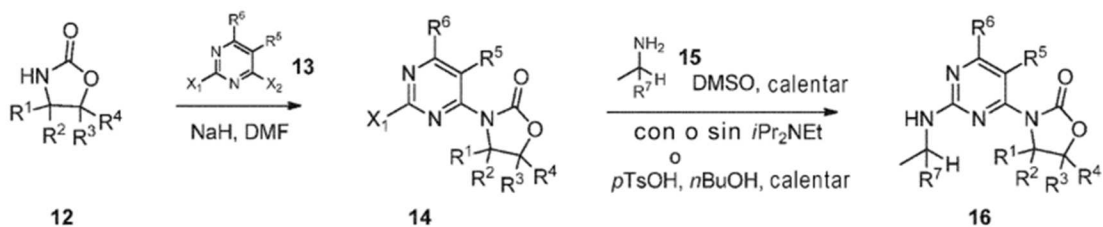
Esquema 2



donde R² es CH₂R^{2a}R^{2b}

5 Cuando el aminoalcohol, precursor de oxazolidinona, no está disponible comercialmente, se puede preparar a partir del aminoácido 3 siguiendo los procedimientos del Esquema 2. Cuando R³ = R⁴, el aminoéster protegido 5 se trata con un reactivo de Grignard apropiado para dar aminoalcohol 6 protegido que pasa por una Etapa de desprotección básico o ácido. Cuando R³ = R⁴, el aminoácido 8 protegido se convierte en la amida 9 de Weinreb que se trata secuencialmente con diferentes reactivos de Grignard para proporcionar aminoalcohol protegido 10. La desprotección básica o ácida de 10 da 11. Inserción de la unidad de CO en 7 u 11 para proporcionar oxazolidinona 12 se logra con varios reactivos, que incluyen (pero no se limitan a) trifosgeno, Et₂CO₃ o N,N'-carbonyldiimidazol, como se muestra en el Esquema 2.

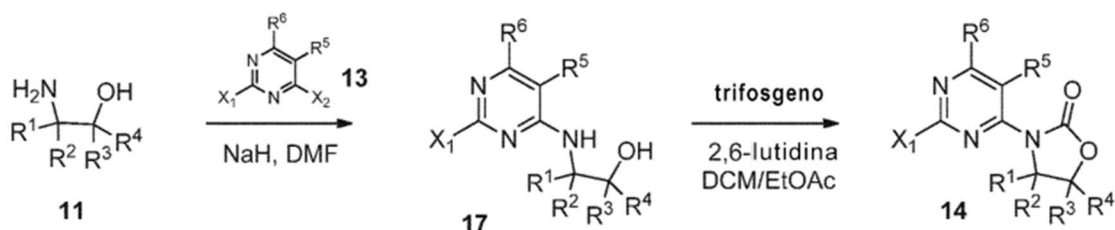
Esquema 3



donde R² es CH₂R^{2a}R^{2b}

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

Esquema 4



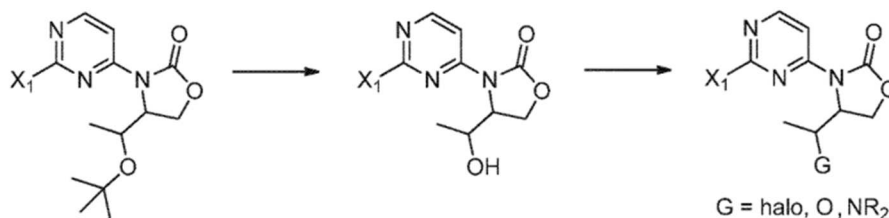
donde R^2 es $CH_2R^{2a}R^{2b}$

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

Esquema 5



Ejemplo



donde R^2 es $CH_2R^{2a}R^{2b}$

El Intermedio 14 puede experimentar modificación de grupos funcionales en R^1 , R^2 , R^3 o R^4 antes de la transformación al compuesto 16 como se describe en el Esquema 3.

10 Métodos de uso

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

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

- 25 Los trastornos de proliferación celular asociados con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica incluyen, pero sin limitación, cáncer. Ejemplos de tales cánceres incluyen Leucemia Linfoblástica Aguda, Adulto; Leucemia linfoblástica aguda, infancia; Leucemia mieloide aguda, Adulto; Carcinoma adrenocortical; Carcinoma de la corteza suprarrenal, Infancia; Linfoma relacionado con el SIDA; Malignidades relacionadas con el SIDA; Cáncer anal; Astrocitoma, Infancia Cerebelar; Astrocitoma, Infancia Cerebral; Cáncer del conducto biliar, extrahepático; Cáncer de

vejiga; Cáncer de vejiga, infancia; Cáncer de hueso, osteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno; Glioma del tallo cerebral, Infancia; Tumor cerebral, adulto; Tumor cerebral, glioma del tallo cerebral, infancia; Tumor cerebral, astrocitoma cerebeloso, infancia; Tumor cerebral, astrocitoma cerebral/glioma maligno, infancia; Tumor cerebral, ependimoma, infancia; Tumor cerebral, meduloblastoma, infancia; Tumor cerebral, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infancia; Tumor cerebral, vía visual y glioma hipotalámico, infancia; Tumor cerebral, infancia (otros); Cáncer de mama; Cáncer de Mama y Embarazo; Cáncer de Mama, Infancia; Cáncer de Mama, Masculino; Adenomas bronquiales/carcinoides, infancia; Tumor carcinoide, infancia; Tumor carcinoide, gastrointestinal; Carcinoma, Adrenocortical; Carcinoma, célula de islotes; Carcinoma de Primariy Desconocido; Linfoma del Sistema Nervioso Central, Primaria; Astrocitoma cerebeloso, infancia; Astrocitoma Cerebral/Glioma Maligno, Infancia; Cáncer de cuello uterino; Cánceres infantiles; Leucemia linfocítica crónica; Leucemia mielógena crónica; Trastornos mieloproliferativos crónicos; Sarcoma de células claras de vainas tendinosas; Cáncer de colon; Cáncer Colorrectal, Infancia; Linfoma cutáneo de células T; Cáncer endometrial; Ependimoma, Infancia; Cáncer epitelial, ovárico; Cáncer de esófago; Cáncer esofágico, infancia; Familia de Tumores de Ewing; Tumor de células germinales extracraneales, infancia; Tumor de células germinales extragonadales; Cáncer de conducto biliar extrahepático; Cáncer de ojo, melanoma intraocular; Cáncer de ojo, retinoblastoma; Cáncer de vesícula biliar; Cáncer gástrico (Estómago); Cáncer gástrico (Estómago), Infancia; Tumor carcinoide gastrointestinal; Tumor de células germinales, extracraneal, infancia; Tumor de células germinales, extragonadal; Tumor de células germinales, ovárico; Tumor trofoblástico gestacional; Glioma, tronco cerebral de la infancia; Glioma, vía visual infantil e hipotalámica; Leucemia de células pilosas; Cáncer de cabeza y cuello; Cáncer Hepatocelular (Hígado), Adulto (Primario); Cáncer Hepatocelular (Hígado), Infancia (Primaria); Linfoma de Hodgkin, Adulto; Linfoma de Hodgkin, Infancia; Linfoma de Hodgkin durante el embarazo; Cáncer de hipofaringe; Hipotálamo y vía visual glioma, infancia; Melanoma intraocular; Carcinoma de células de los islotes (páncreas endocrino); Sarcoma de Kaposi; Cancer de Riñón; Cáncer de laringe; Cáncer de laringe, infancia; Leucemia, linfoblástico agudo, adulto; Leucemia, linfoblástica aguda, infancia; Leucemia, mielóide agudo, adulto; Leucemia mielóide aguda, infancia; Leucemia, linfocítica crónica; Leucemia Mielógena Crónica; Leucemia de células vellosas; Cáncer de labio y cavidad oral; Cáncer de hígado, adulto (primario); Cáncer de hígado, infancia (primaria); Cáncer de pulmón, células no pequeñas; Cáncer de pulmón de células pequeñas; Leucemia linfoblástica aguda, adulto; Leucemia linfoblástica aguda, infancia; Leucemia linfocítica, crónica; Linfoma, relacionado con el SIDA; Linfoma, sistema nervioso central (primario); Linfoma, células T cutáneas; Linfoma, Hodgkin, adulto; Linfoma, Hodgkin, Infancia; Linfoma, Hodgkin durante el embarazo, linfoma, no Hodgkin, adulto; Linfoma, no Hodgkin, Infancia; Linfoma, no Hodgkin durante el embarazo; Linfoma, sistema nervioso central primario; Macroglobulinemia de Waldenstrom; Cáncer de Mama Masculino; Mesotelioma maligno, adulto; Mesotelioma maligno, infancia; Timoma maligno; Meduloblastoma, Infancia; Melanoma; Melanoma, Intraocular; Carcinoma de células de Merkel; Mesotelioma, maligno; Cáncer de cuello escamoso metastásico con primario oculto; Síndrome de neoplasia endocrina múltiple, infancia; Mieloma múltiple/Neoplasia de células plasmáticas; Micosis Fungoides; Síndromes mielodisplásicos; Leucemia mielógena, crónica; Leucemia mielóide aguda, infancia; Mieloma múltiple; Trastornos mieloproliferativos, crónicos; cáncer de la cavidad nasal y del seno paranasal; Cáncer de nasofaringe; Cáncer de nasofaringe, infancia; Neuroblastoma; Linfoma no Hodgkin, Adulto; Linfoma no Hodgkin, Infancia; Linfoma no Hodgkin durante el embarazo; Cáncer de pulmón de células no pequeñas; Cáncer oral, infancia; cáncer de cavidad oral y labio; Cáncer de orofaringe; esteosarcoma/histiocitoma fibroso maligno de hueso; Cáncer de ovario, infancia; Cáncer Epitelial Ovárico; Tumor de células germinales ováricas; Tumor de potencial maligno bajo ovárico; Cáncer de páncreas; Cáncer de páncreas, infancia; Cáncer de páncreas, células de islote; Cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal; Cáncer de paratiroides; Cáncer de pene; Feocromocitoma; Tumores neuroectodérmicos primitivos pineales y supratentoriales, infancia; Tumor pituitario; Neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple; blastoma pleuropulmonar; cáncer de mama en embarazo; linfoma de Hodgkin en embarazo; linfoma no Hodgkin en embarazo; Linfoma primario del sistema nervioso central; Cáncer primario de hígado, adulto; Cáncer de hígado primario, infancia; Cáncer de próstata; Cáncer de recto; Cáncer de células renales (riñón); Cáncer de células renales, infancia; cáncer de células de transición de elvis renal y uréter; Retinoblastoma; Rbdomiosarcoma, infancia; Cáncer de glándula salival; Cáncer de glándula salival, infancia; Sarcoma, familia de tumores de Ewing; Sarcoma de Kaposi; Sarcoma (osteosarcoma)/histiocitoma fibroso maligno de hueso; Sarcoma, rbdomiosarcoma, infancia; Sarcoma, tejido blando, adulto; Sarcoma, Tejido blando, Infancia; Síndrome de Sezary; Cáncer de piel; Cáncer de piel, infancia; Cáncer de piel (melanoma); Carcinoma de piel, células de Merkel; Cáncer de pulmón de células pequeñas; Cáncer de intestino delgado; Sarcoma de tejido blando, adulto; Sarcoma de tejido blando, infancia; Cáncer de cuello escamoso con ocultismo primario, metastásico; Cáncer de estómago (gástrico); Cáncer de estómago (gástrico), infancia; Tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, infancia; Linfoma de células T, cutáneo; Cancer testicular; Timoma, infancia; Timoma, maligno; Cáncer de tiroides; Cáncer de Tiroides, Infancia; Cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter; Tumor trofoblástico, gestacional; Cáncer de Sitio primario desconocido, Infancia; Cánceres inusuales de la niñez; , cáncer de células de transición de uréter y pelvis renal; Cáncer uretral; Sarcoma uterino; Cáncer vaginal; glioma de las vías visuales e hipotalámico, infancia; Cáncer vulvar; Macroglobulinemia de Waldenstrom; y tumor de Wilms.

En otra realización, el cáncer asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica es cáncer cerebral, tal como tumor astrocítico (por ejemplo, astrocitoma pilocítico, astrocitoma subependimario de células gigantes, astrocitoma difuso, xantastrocitoma pleomórfico, astrocitoma anaplásico, astrocitoma, glioblastoma de células gigantes, glioblastoma, glioblastoma secundario, glioblastoma primario de adultos y glioblastoma pediátrico primario); tumor oligodendroglioma (por ejemplo, oligodendroglioma y oligodendroglioma anaplásico); tumor oligoastrocítico (por ejemplo, oligoastrocitoma y oligoastrocitoma anaplásico); ependimoma (por ejemplo, ependimoma mixopapilar y ependimoma anaplásico); meduloblastoma; tumor neuroectodérmico primitivo, schwannoma,

meningioma, meningioma atípico, meningioma anaplásico; y adenoma pituitario. En otra realización, el cáncer de cerebro es glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma o tumores neuroectodérmicos primordiales supratentoriales (sPNET).

5 En otra realización, el cáncer asociado con una proteína IDH mutante que tiene una actividad neomórfica es leucemia, tal como leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásico (SMD), leucemia mielógena crónica (LMC), neoplasia mieloproliferativa (NMP), MDS.MPN incluyendo leucemia mielomonocítica crónica, LMC postMDS, AML postMPN, AML postMDS/MPN, MDS o AML de alto riesgo asociado a del(5q), leucemia mielógena crónica en fase blástica, linfoma angioinmunoblástico y leucemia linfoblástica aguda.

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

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

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

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

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

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

25 Como se usa en este documento, el término "actividad neomórfica" se refiere a una ganancia de nueva actividad de una proteína que la proteína de tipo silvestre no tiene o no exhibe en un grado significativo. Por ejemplo, una actividad neomórfica asociada con una forma mutante de IDH1 e IDH2 es la capacidad de reducir alfa-cetoglutarato a 2-hidroxiglutarato (es decir, 2-HG, específicamente R-2-HG). La forma de tipo silvestre de IDH1 e IDH2 no tiene la capacidad de reducir alfa-cetoglutarato a 2-hidroxiglutarato (es decir, 2-HG, específicamente R-2-HG) o si tiene esta capacidad, no produce efectos significativos (es decir, dañinas o causantes de enfermedades) cantidades de 2-HG.

30 Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. Por lo general, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere, por ejemplo, a primates (por ejemplo, humanos, machos o hembras), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un primate. En otras formas de realización más, el sujeto es un humano.

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

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

45 Como se usa en el presente documento, un sujeto está "en necesidad de" un tratamiento si dicho sujeto se beneficiaría biológicamente, médicamente o en calidad de vida de dicho tratamiento.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante cualquier ruta adecuada, incluida la administración oral y parenteral. La administración parenteral es típicamente por inyección o infusión e incluye inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea.

Los compuestos de la invención se pueden administrar una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en donde se administran varias dosis a intervalos variables de tiempo durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis

5 pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta que se logre el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y vida media que puede ser determinada por el experto en la técnica. Además, los regímenes de dosificación adecuados, que incluyen la duración de la administración de tales regímenes, para un compuesto de la invención dependen de la enfermedad o afección que se trata, la gravedad de la enfermedad o afección, la edad y el estado físico del sujeto que se está tratando, la historial médico del sujeto que se está tratando, la naturaleza de la terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del experto en la técnica. Los expertos en la técnica comprenderán además que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir un ajuste dada la respuesta de un sujeto individual al régimen de dosificación o con el tiempo a medida que el sujeto individual necesita cambiar. Las dosificaciones diarias típicas pueden variar dependiendo de la ruta de administración particular elegida. Las dosis diarias típicas para la administración oral a un humano que pesa aproximadamente 70 kg variarían de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg de un compuesto de fórmula (I).

15 Se proporciona un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH que tiene una actividad neomórfica. En una realización, la enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH que tiene una actividad neomórfica es un trastorno de proliferación celular. En otra realización, el trastorno de proliferación celular es cáncer. En otra realización, el cáncer es un cáncer asociado con IDH1 mutante que tiene actividad neomórfica 2-HG o IDH2 mutante que tiene actividad neomórfica 2-HG. En otra realización, la actividad neomórfica es la actividad neomórfica R-2-HG. En otra realización, el cáncer está asociado con IDH1 mutante que tiene actividad neomórfica 2-HG o R-2-HG que tiene una mutación en los residuos 97, 100 o 132, tales como G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L, y R132V. En otra realización, el cáncer está asociado con IDH2 mutante que tiene actividad neomórfica 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 de cerebro, leucemia, cáncer de piel, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de colon, cáncer de pulmón o sarcoma. En otra realización, el cáncer es glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores neuroectodérmicos primordiales supralontoriales, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica, melanoma, próstata, tiroides, colon, pulmón, condrosarcoma central, tumores condromatoso centrales y periostales, fibrosarcoma, y colangiocarcinoma.

30 Otra realización de la presente invención proporciona un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH que tiene actividad neomórfica R-2-HG en donde la enfermedad o trastorno es D-2-hidroxiglutarico aciduria, enfermedad de Ollier o el Síndrome de Mafucci.

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

50 Otra realización de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en terapia en donde la terapia es aciduria D-2-hidroxiglutarico, enfermedad de Ollier o síndrome de Mafucci.

Composiciones

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

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

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

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

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, lubricantes, aglutinantes, disgregantes, cargas, deslizantes, agentes de granulación, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes enmascarantes de sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, hemocitivos, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes reguladores.

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

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

En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como una tableta o cápsula que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen gelatina de almidón (por ejemplo almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), goma arábiga, alginato de sodio, ácido alginico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un desintegrante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, almidón glicolato de sodio, croscarmelosa, ácido alginico y carboximetil celulosa de sodio. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante. Lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.

Cuando sea apropiado, las formulaciones de la unidad de dosificación para la administración oral se pueden microencapsular. La composición también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación como, por ejemplo, recubriendo o incrustando material en partículas en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de la invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, pirancopolímero, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidafenol o polietilenoóxidopolilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de la invención se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, polipsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropirilos, policianacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

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

10 En otro aspecto, la invención se refiere a administración parenteral. Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado de secado por congelación (liofilizado) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar suspensiones y soluciones de inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles.

Combinaciones

20 El compuesto de la presente invención puede administrarse simultáneamente con, o antes o después de, uno o más agentes terapéuticos diferentes. El compuesto de la presente invención se puede administrar por separado, por la misma o diferente vía de administración, o conjuntamente en la misma composición farmacéutica que los demás agentes.

25 En una realización, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) y al menos otro agente terapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en terapia. En una realización, la terapia es el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH. Los productos proporcionados como una preparación combinada incluyen una composición que comprende el compuesto de fórmula (I) y el otro agente o agentes terapéuticos juntos en la misma composición farmacéutica, o el compuesto de fórmula (I) y el otro agente terapéutico(s) en forma separada, por ejemplo en forma de un kit.

30 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y otro(s) agente(s) terapéutico(s). Opcionalmente, la composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable, como se describió anteriormente.

35 En una realización, la invención proporciona un kit que comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I). En una realización, el kit comprende medios para retener separadamente dichas composiciones, tales como un recipiente, una botella dividida o un paquete dividido por láminas. Un ejemplo de tal kit es un blíster, como se usa típicamente para el envasado de tabletas, cápsulas y similares.

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

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

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

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

tratar una enfermedad o trastorno asociado con una forma mutante de IDH, en la que el paciente ha sido tratado previamente (por ejemplo, dentro de las 24 horas) con un compuesto de fórmula (I).

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

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

Ejemplos de inhibidores de topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, etopósido (también conocido como VP-16 y etopósido fosfato, vendido con los nombres comerciales Toposar[®], VePesid[®] y Etopophos[®]), y tenipósido (también conocido como VM- 26, vendido con el nombre comercial Vumon[®]).

Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, temozolomida (comercializada bajo los nombres comerciales Temodar[®] y Temodal[®] por Schering-Plough/Merck), dactinomicina (también conocida como actinomicina-D y comercializada bajo el nombre comercial Cosmegen[®]), melfalán (también conocida como L-PAM, L-sarcosina y mostaza de fenilalanina, comercializada bajo el nombre comercial Alkeran[®]), altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM), vendida con el nombre comercial Hexalen[®]), carmustina (comercializada bajo el nombre comercial BiCNU[®]), bendamustina (vendida con el nombre comercial Treanda[®]), busulfan (vendido con los nombres comerciales Busulfex[®] y Myleran[®]), carboplatino (vendido con el nombre comercial Paraplatin[®]), lomustina (también conocida como CCNU, vendida con el nombre comercial CeeNU[®]), cisplatino (también conocido como CDDP, vendido con los nombres comerciales Platino[®] y Platino[®]-AQ), clorambucilo (vendido con el nombre comercial Leukeran[®]), ciclofosfamida (comercializada con los nombres comerciales Cytoxan[®] y Neosar[®]), dacarbazina (también conocida como DTIC, DIC) e imidazol carboxamida, vendido en bajo el nombre comercial DTIC-Dome[®]), altretamina (también conocida como hexametilmelamina (HMM) vendida con el nombre comercial Hexalen[®]), ifosfamida (comercializada con el nombre comercial Ifex[®]), procarbazona (comercializada bajo el nombre comercial Matulane[®]), mecloretamina (también conocida como mostaza nitrogenada, mustina y clorhidrato de mecloretamina, vendido con el nombre comercial Mustargen[®]), estreptozocina (comercializada bajo el nombre comercial Zanosar[®]), tiotepa (también conocida como tiofosfoamida, TESP A y TSPA, y vendida con el nombre comercial Thioplex[®]).

Ejemplos de antibióticos antitumorales incluyen, pero no se limitan a, doxorubicina (comercializada con los nombres comerciales Adriamycin[®] y Rubex[®]), bleomicina (comercializada con el nombre comercial de lenoxane[®]), daunorrubicina (también conocida como daunorrubicina hidrocloreuro, daunomicina, y clorhidrato de rubidomicina, vendido con el nombre comercial Cerubidine[®]), daunorrubicina liposomal (liposoma de citrato de daunorrubicina, vendido con el nombre comercial DaunoXome[®]), mitoxantrona (también conocida como DHAD, vendida con el nombre comercial Novantrone[®]), epirubicina (comercializada bajo el nombre comercial Ellence[™]), idarrubicina (vendida con los nombres comerciales Idamycin[®], Idamycin PFS[®]) y mitomicina C (vendida con el nombre comercial Mutamycin[®]).

Ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, claribina (2-clorodeoxiadenosina, vendida con el nombre comercial Leustatin[®]), 5-fluorouracilo (vendido con el nombre comercial Adrucil[®]), 6-tioguanina (vendido con el nombre comercial Purinethol[®]), pemetrexed (vendido con el nombre comercial Alimta[®]), citarabina (también conocida como arabinosilcitosina (Ara-C), vendida con el nombre comercial Cytosar-U[®]), citarabina liposomal (también conocida como Ara-C liposomal, que se vende bajo nombre comercial DepoCyt[™]), decitabina (comercializada con el nombre comercial Dacogen[®]), hidroxiaurea (comercializada con los nombres comerciales Hydrea[®], Droxia[™] y Mylocel[™]), fludarabina (comercializada con el nombre comercial Fludara[®]), floxuridina (comercializada con el nombre comercial FUDR[®]), cladribina (también conocida como 2-clorodesoxiadenosina (2-CdA) vendida bajo el nombre comercial Leustatin[™]), metotrexato (también conocido como amopterina, metotrexato sodio (MTX), vendido con los nombres comerciales Rheumatrex[®] y Trexall[™]), y pentostatina (vendido bajo el nombre comercial Nipent[®]).

Ejemplos de retinoides incluyen, pero no se limitan a, alitretinoína (comercializada bajo el nombre comercial Panretin[®]), tretinoína (ácido retinoico todo trans, también conocido como ATRA, vendido con el nombre comercial Vesanoide[®]), isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico, vendido con los nombres comerciales Accutane[®], Amnesteem[®], Claravis[®], Clarus[®], Decutan[®], Isotane[®], Izotech[®], Oratane[®], Isotret[®] y Sotret[®]) y bexaroteno (vendido con el nombre comercial Targetin[®]).

Ejemplos de otros agentes citotóxicos incluyen, pero sin limitación, trióxido de arsénico (vendido con el nombre comercial Trisenox[®]), asparaginasa (también conocida como L-asparaginasa y Erwinia L-asparaginasa, comercializada con los nombres comerciales Elspar[®] y Kidrolase[®]).

Intermedios y ejemplos

Los siguientes ejemplos están destinados a ser solo ilustrativos y no limitativos de ninguna manera. A menos que se indique lo contrario, los siguientes compuestos intermedios y ejemplos se purificaron en un vial de cromatografía en columna de gel de sílice utilizando columnas RediSep® Rf de Teledyne Isco, Inc. Las abreviaturas utilizadas son las convencionales en la técnica o las siguientes:

5

ACN acetonitrilo

BINAP 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

Albúmina de suero bovino BSA

C Celsius

10

d doblete

dd doblete de dobletes

DAST trifosfato de dietilaminoazufre

DEAD azodicarboxilato de dietilo

DIPEA N,N-diisopropiletilamina

15

DMF N,N-dimetilformamida

DMSO dimetilsulfóxido

DTT ditioneitol

EtOAc acetato de etilo

EtOH etanol

20

g gramo

h hora(s)

h hora(s)

HATU 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato

HEPES ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetilanesulfónico

25

HPLC cromatografía líquida de alta presión

IPA Alcohol isopropílico

kg kilogramo

L litro

LC Cromatografía líquida

30

LCMS cromatografía líquida y espectrometría de masas

MeOH metanol

- MS Espectrometría de masas
- m multiplete
- min minutos
- mL mililitro(s)
- 5 μ M micromolar
- relación masa a carga
- nm nanómetro
- nM nanomolar
- N normal
- 10 NADPH nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
- NMP N-metilpirrolidona
- RMN Resonancia magnética nuclear
- $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ Complejo de diclorometano dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)
- psi libras por pulgada cuadrada
- 15 rac racémico
- tiempo de retención
- s singlete
- sat. saturado
- SFC cromatografía de fluido supercrítico
- 20 t triplete
- tR tiempo de retención
- TCEP tris(2-carboxietil)fosfina
- TEA trietilamina
- TFA ácido trifluoroacético
- 25 THF tetrahidrofurano
- TLC cromatografía de capa fina
- Instrumentación
- LCMS:

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

Espectrometría de masas de alta resolución (HRMS):

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

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

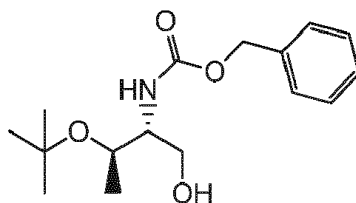
Método HRMS C: Igual que el método B de HRMS, excepto gradiente: de 40 a 98% B en 3.4 minutos - flujo 1.0 ml/min.

20 Método HRMS D: Los datos de LC-MS/ESI-MS se registraron en una LCTp Tof-Rs Acquity (FWHM) >12000 <5 ppm. La separación se realizó en Acquity BEHC18 1.7 μ m 2.1x50 mm - columna a 50°C Eluyente A: agua + ácido fórmico al 0.1% + acetato de amonio 3.75 mM. Eluyente B: Acetonitrilo + 0.04% fórmico + Acetato de amonio 3.75 mM + 5% Agua. Gradiente: de 0.2 a 98% B en 4.4 min - flujo 1.0 ml/min.

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

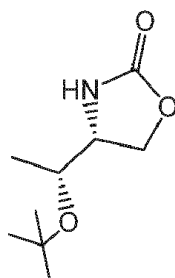
Intermedios

Intermedio 1: ((2R)-(3R)-(tert-butoxi)-1-hidroxibutan-2-il)carbamato de bencilo



30 Una solución de sal de dicitohexilamonio del ácido (S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-(R)-3-(tert-butoxi)butanoico (500 mg, 1.0 mmol) en 10 ml de THF y clorofornato de isobutilo (167 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv) a -25°C se añadió N-metilmorfolina (124 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv), la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos y se filtró. El filtrado se enfrió a -20°C y se le añadió NaBH₄, seguido de 2 ml de agua inmediatamente después. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos, luego se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 25 minutos, se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EA (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó para dar el producto deseado en la forma de un aceite transparente. No se requirió ninguna purificación adicional para la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 - 7.16 (m, 5H), 5.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.04 (ddd, *J* = 12.0, 8.9, 2.8 Hz, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 1H), 3.59 (dddd, *J* = 32.3, 14.6, 8.2, 4.3 Hz, 2H), 1.10 (s, 9H), 1.09 - 1.06 (m, 3H).

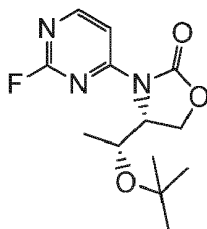
Intermedio 2: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil) oxazolidin-2-ona



Método A: Una solución de ((2R)-(3R)-(tert-butoxi)-1-hidroxiбутан-2-il)carbamato de bencilo (134 mg, 0.45 mmol en 5 ml de THF) enfriada previamente a 0°C) en nitrógeno se trató con tert-butóxido de potasio (153 mg, 1.4 mmol, 3.0 equiv), se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, se añadieron 5 ml de agua, se extrajo con EtOAc (2x20 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, el disolvente se eliminó para producir el producto deseado en la forma de un aceite amarillo, no se requirió ninguna purificación adicional para la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.20 (br s, 1H), 4.33 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

Método B: Se disolvió hidrocloreto de (2R,3R)-2-amino-3-(tert-butoxi)butan-1-ol (19.77 g, 100 mmol) en DCM (200 ml) a 0°C, y se añadió trietilamina (69.7 ml, 500 mmol). La solución se trató durante 90 minutos con una solución de trifosgeno (12.76 g, 43.0 mmol) en DCM (100 ml) [manteniendo la mezcla de reacción por debajo de 5°C]. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de dejar calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se trató con NH₄Cl saturado acuoso (200 ml), agua (50 ml) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. Se separaron las fases orgánicas, se extrajo la fase acuosa con DCM (500 ml), se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con HCl 1N (3x150 ml) y NH₄Cl acuoso saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a sequedad (cuidado de no dejarlos al vacío o calentar excesivamente) para dar un aceite marrón pálido. La TLC muestra principalmente productos con algunos picos de subproductos pequeños a mayor R_f y algunos materiales de referencia. Se sometió a cromatografía en columna instantánea sobre sílice con heptanos netos, Et₂O/heptanos al 20%, Et₂O/heptanos al 50%, Et₂O puro y EtOAc al 30%/Et₂O. TLC: éter puro, tinción con sulfato de amonio cúprico (calentar fuertemente durante 1 minuto para ver la mancha azul del producto); producto R_f = 0.34. Producto separado principalmente con Et₂O puro. Una de las fracciones individuales más limpias se concentró a sequedad para dar 2.02 g de un aceite amarillo/marrón muy pálido que cristalizó al dejarlo en reposo. El resto de las fracciones del producto se combinaron y se concentraron a sequedad para dar 15.2 g en la forma de un aceite pardo pálido, que se sembró con cristales del lote inicial para dar un sólido cristalino marrón claro. Rendimiento global-90%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.28 (br s, 1H); 4.44 (t, 1H); 4.13-4.09 (m, 1H); 3.7-3.57 (m, 2H); 1.23 (s, 9H); 1.11 (d, 3H).

Intermedio 3: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona

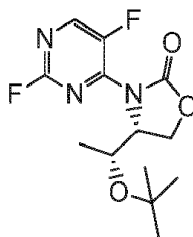


Método A: Una solución de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil) oxazolidin-2-ona (86 mg, 0.46 mmol) y 2,4-difluoropirimidina (79 mg, 0.55 mmol, 1.2 equiv) en 3 ml de DMF se enfrió a 0°C bajo N₂ antes de añadir NaH (60%, 28 mg, 0.69 mmol, 1.5 equiv) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 45 minutos, luego se calentó gradualmente a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con 5 ml de agua y se extrajo con EtOAc (2x10 ml). El disolvente se eliminó para producir el producto crudo. La cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano 10 a 50%) proporcionó el producto deseado en la forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (dd, *J* = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 5.8, 3.8 Hz, 1H), 4.85 - 4.63 (m, 2H), 4.56 - 4.30 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.05 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

Método B: Se enfrió una solución de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil) oxazolidin-2-ona (5 g, 26.7 mmol) en DMF (50 ml) para -5°C bajo atmósfera de N₂. La temperatura interna se controló y mantuvo a aproximadamente -5°C durante la adición en porciones de 60% de NaH (1.602 g, 40.1 mmol) durante 5 minutos (no se observó exotermia apreciable, pero se observó efervescencia y se obtuvo una suspensión turbia). Se añadió 2,4-difluoropirimidina (2.507 ml, 29.4 mmol) gota a gota mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente -5°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos antes de retirar el baño de enfriamiento y dejar que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente (aproximadamente 27°C de temperatura interna). Se deja agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Elaboración: [Nota de seguridad: presente sal NaF. No se debe

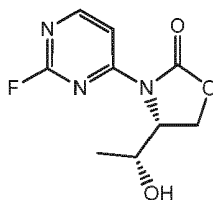
acidificar el tratamiento]. Se detuvo la mezcla de reacción con agua (100 ml), lo que dio como resultado una efervescencia considerable aunque un aumento mínimo de la temperatura. Se añadió EtOAc (75 ml) y se separó, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x75 ml), se combinaron las fases orgánicas, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró hasta sequedad para dar un producto crudo en la forma de un aceite amarillo pálido [8.33 g] que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/heptano en rampa inicial de 5 a 100%, luego EtOAc/DCM 0% a 20%, producto libre con -5% de EtOAc/DCM). Se combinaron y se concentraron las fracciones de producto puro a sequedad para dar un sólido blanco que se colocó a alto vacío durante 4 h. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.5 (dd, 1H), 8.15 (dd, 1H); 4.77-4.66 (m, 2H); 4.53-4.42 (m, 2H); 1.26 (s, 9H); 1.05 (d, 3H). MS m/z 284.1 (M+H)+.

Intermedio 4: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



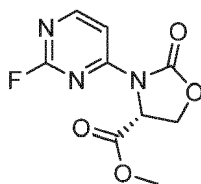
Una solución de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil) oxazolidin-2-ona (5 g, 26.7 mmol) en DMF (50 mL) se enfrió a -5°C bajo atmósfera de N₂. La temperatura interna se controló y mantuvo a aproximadamente -5°C durante la adición en porciones de 60% de NaH (1.28 g, 32 mmol) durante 5 minutos (no se observó exotermia apreciable, pero se observó efervescencia y se obtuvo una suspensión turbia). Se añadió 2,4,5-trifluoropirimidina (3.76 g, 28 mmol) gota a gota mientras se mantenía la temperatura a aproximadamente -5°C. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 15 minutos antes de eliminar el baño de enfriamiento y dejar que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente (aproximadamente 27°C de temperatura interna). Se deja agitando a temperatura ambiente durante 6 h. Mezcla de reacción muestreada y templada con agua, extraída en EtOAc; TLC y LCMS muestran producto significativo pero con oxazolidinona sm restante. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se añadió una porción adicional de trifluoropirimidina (1.2 g, 8.95 mmol), se calentó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 3 h a temperatura ambiente. Todavía se percibió un residuo residual débil por TLC de muestra, pero se inactivó la mezcla de reacción en este punto. Elaboración: [Nota de seguridad: presente sal NaF. No se debe acidificar el tratamiento] Se detuvo la mezcla de reacción con agua (100 ml) lo que dio como resultado una efervescencia considerable. Se añadió EtOAc (75 ml) y se separó, se extrajo la acuosa con EtOAc (2x75 ml), se combinaron las fases orgánicas, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a sequedad para dar un producto crudo en la forma de un aceite amarillo pálido. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (DCM puro inicial, luego se aumentó al 20% de EtOAc/DCM). Las fracciones de producto puro se combinaron y se concentraron a sequedad para dar un aceite incoloro que se colocó a alto vacío. Al reposar, el aceite se convierte en un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (dd, J = 3, 1 Hz, 1H); 4.73-4.68 (m, 1H); 4.62-4.52 (m, 2H); 4.34-4.28 (m, 1H); 1.20 (s, 9H); 1.11 (d, 3H). MS m/z 302.1 (M+H)+.

Intermedio 5: (R)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona



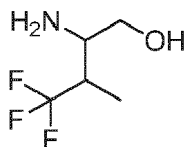
Una solución de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (1.0 g, 3.35 mmol) en 20 ml de DCM se enfrió en un baño de hielo, y se trató con 8.16 mL de TFA. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas y se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se vertió en 10 ml de agua. El DCM se eliminó al vacío. La fase acuosa se alcalinizó por adición lenta de una solución saturada de NaHCO₃, luego se extrajo con (2x30 ml) de EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con 30 ml de salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Se filtró y se concentró para dar el alcohol deseado, (R)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona (0.56 g, 70% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. HRMS (B) tR = 0.80 min; MS m/z 228.4 (M+H)+.

Intermedio 6: 3-(2-fluoropirimidin-4-il)-2-oxooxazolidina-4-carboxilato de (R)-metilo



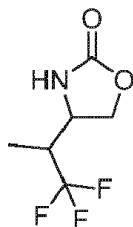
- Una solución de (R)-metil-2-oxooxazolidino-4-carboxilato de metilo (200 mg, 1.4 mmol) y 2,4-fluoropirimidina (176 mg, 1.5 mmol, 1.1 equiv) en DMF (3 ml) se trató con NaH (60%, 66.2 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv), luego la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 45 minutos, luego a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con solución saturada de NH₄Cl (15 ml) y NaCl acuoso al 4% (2x100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 10% a 50%) proporcionó (R)-metil 3-(2-fluoropirimidin-4-il)-2-oxooxazolidina-4-carboxilato (240 mg, cera sólida blanca) con un rendimiento del 71%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (dd, *J* = 5.8, 2.0 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 5.7, 3.7 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 9.4, 3.7 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 9.3, 3.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

- 10 Intermedio 7: 2-amino-4,4,4-trifluoro-3-metilbutan-1-ol



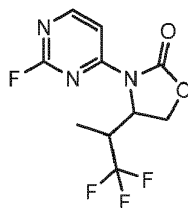
- A una solución enfriada (0°C) de ácido 2-amino-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (736 mg, 4.30 mmol) en THF (9 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio (III) (2.26 ml, 9.03 mmol, 4M) gota a gota. Después de completar la adición, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfrió a 0°C y se detuvo con solución saturada de Na₂SO₄, se añadió EtOAc (50 ml), Na₂SO₄, se filtró, la concentración al vacío generó un material que era una mezcla del compuesto del título y el ácido del material de partida en una relación 3:2 que se usó crudo en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3.71 (dd, *J* = 10.7, 3.7 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 3.45 (ddd, *J* = 10.7, 8.0, 4.8 Hz, 2H), 3.28 (ddd, *J* = 8.2, 5.3, 2.9 Hz, 1H), 3.06 (td, *J* = 7.3, 3.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.20 (m, 2H), 2.04 - 1.54 (m, 1H), 1.21 - 1.08 (m, 7H). ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -68.33 (s), -70.12 (s).

- 20 Intermedio 8: 4-(1,1,1-trifluoropropano-2-il) oxazolidin-2-ona



- A una solución de 2-amino-4,4,4-trifluoro-3-metilbutan-1-ol (580 mg, 3.69 mmol) en DCM (13 ml) se añadió trietilamina (1.132 ml, 8.12 mmol) y se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (329 mg, 1.107 mmol) en 1 ml en DCM (3 ml) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de NH₄Cl (13 ml) seca y concentrada al vacío. Se generaron 450 mg (amarillo sólido). Se utilizó el producto crudo en la siguiente etapa. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.61 - 4.34 (m, 1H), 4.22 - 4.00 (m, 2H), 3.05 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.54 - 2.14 (m, 1H), 1.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H). MS 183.0507 *m/z*.

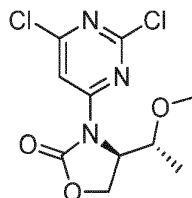
Intermedio 9: 3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-(1,1,1-trifluoropropano-2-il) oxazolidin-2-ona



- 30 Una solución de 4-(1,1,1-trifluoropropano-2-il) oxazolidin-2-ona (270 mg, 1.474 mmol) y 2,4-difluoropirimidina (171 mg, 1.474 mmol, 1 eq) en DMF (4 ml) se trató con NaH (60%, 88 mg, 2.212 mmol, 1.5 eq), luego la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos, luego a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂SO₄ saturado (15 mL), se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaCl acuoso al 4% (3 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se concentró in vacuo. Cromatografía en columna instantánea (sílice, 120 g, 15 m) 5% de EtOAc/DCM para

proporcionar 3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona (100 mg, sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (dd, $J = 5.8, 2.1$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 5.8, 3.7$ Hz, 1H), 5.04 - 4.84 (m, 1H), 4.68 (dd, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.34 (dddd, $J = 13.3, 9.3, 7.1, 3.9, 1.6$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H). MS 279.0631 m/z .

5 Intermedio 10: (R)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietil) oxazolidin-2-ona



Etapa 1

10 A un matraz de fondo redondo se añadió NaH (0.54 g, 13.5 mmol, 57% de dispersión en aceite mineral) a una solución de 2,4,6-tricloropirimidina (1.22 ml, 10.6 mmol) y (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil) oxazolidin-2-ona (1.8 g, 9.61 mmol) en DMF (32 ml) a 0°C (baño de hielo) bajo un burbujeador. La suspensión amarilla se agitó luego a 0°C durante 15 minutos y luego se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y luego se inactivó cuidadosamente con salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 100%) proporcionó (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (2.1 g, 6.28 mmol, 65% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (d, $J = 6.55$ Hz, 3 H) 1.26 (s, 9 H) 4.38 - 4.48 (m, 2 H) 4.64 - 4.75 (m, 2 H) 8.22 (s, 1 H). LCMS m/z 334.1(M+H) $^+$, Rt 1.10 min.

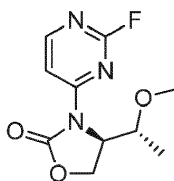
Etapa 2

20 A un matraz de fondo redondo que contenía (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (1 g, 2.99 mmol) se añadió DCM (7.5 ml) seguido de la adición de TFA (7.5 ml). La mezcla de reacción homogénea resultante se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles fueron luego eliminados. El residuo se disolvió en DCM y se neutralizó con una solución saturada de NaHCO_3 . Las fases se sometieron a partición, la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na_2SO_4), filtradas y concentradas hasta obtener una espuma blanca de (R)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona (737 mg, 2.65 mmol, 89% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (d, $J = 6.46$ Hz, 3 H) 4.47 (dd, $J = 9.37, 8.53$ Hz, 1 H) 4.55 (quin, $J = 5.69$ Hz, 1 H) 4.63 (dd, $J = 9.49, 2.79$ Hz, 1 H) 4.89 (ddd, $J = 8.19, 4.96, 2.79$ Hz, 1 H) 8.24 (s, 1 H). LCMS m/z 278.0 (M+H) $^+$, Rt 0.66 min.

Etapa 3

30 A un matraz de fondo redondo se añadió (R)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona (364 mg, 1.31 mmol) seguido de la adición de DCM (10.8 ml). La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C en un baño (hielo/agua) en nitrógeno. A esta solución fría se añadió ácido tetrafluorobórico (0.20 ml, 1.31 mmol, solución acuosa al 50%) seguido de la adición de trimetilsilildiazometano (1.96 ml, 3.93 mmol, 2M en hexanos) dividido en 3 porciones añadidas con 20 minutos de separación. Se añadió una segunda adición de trimetilsilildiazometano en hexanos (1.96 ml, 3.93 mmol, 2 M en hexanos) nuevamente dividida en 3 porciones añadidas con 20 minutos de separación. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se diluyó con DCM. Las fases se sometieron a partición y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas fueron combinadas y lavadas con salmuera, secadas (Na_2SO_4), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 100%) proporcionó (R)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietil) oxazolidin-2-ona (119 mg, 0.41 mmol, 31% de rendimiento) en la forma de un aceite incoloro que cristaliza al dejarlo en reposo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.09 (d, $J = 6.50$ Hz, 3 H) 3.44 (s, 3 H) 4.09 (qd, $J = 6.46, 4.16$ Hz, 1 H) 4.38 - 4.49 (m, 1 H) 4.60 (dd, $J = 9.49, 2.84$ Hz, 1 H) 4.99 (ddd, $J = 8.50, 3.95, 2.96$ Hz, 1 H) 8.23 (s, 1 H). LCMS m/z 292.0 (M+H) $^+$, Rt 0.86 min.

Intermedio 11: (R)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietil) oxazolidin-2-ona



Etapa 1

5 A un matraz de fondo redondo que contenía una barra de agitación y ácido (2S,3R)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)-3-metoxibutanoico (2.5 g, 10.7 mmol) en THF (80 ml) en nitrógeno se enfrió a -30°C en un baño de hielo seco/acetona. A esta solución fría se añadió cloroformiato de isobutilo (1.7 ml, 12.9 mmol) seguido de la adición de N-metilmorfolina (1.4 ml, 12.9 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a -30°C. Se desarrolla sal de N-metilmorfolina y se filtró de la mezcla. El licor madre se enfrió a -30°C y se añadió borohidruro de sodio (0.61 g, 16.1 mmol) seguido de la adición de agua (10 ml) inmediatamente después. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 minutos a -20°C y luego se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas para proporcionar ((2R,3R)-1-hidroxi-3-metoxibutan-2-il)carbamato de tert-butilo (2.0 g, 9.1 mmol, 85% de rendimiento) en la forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (d, J=6.26 Hz, 3 H) 1.45 (s, 9 H) 3.33 (s, 3 H) 3.55 - 3.84 (m, 4 H). LCMS *m/z* 220.2 (M+H)⁺, Rt 0.57 min.

15 Etapa 2

20 A un matraz de fondo redondo que contenía ((2R,3R)-1-hidroxi-3-metoxibutan-2-il) de tert-butilo (2 g, 9.1 mmol) y una barra de agitación se añadió DCM (5.0 ml) seguido de la adición de TFA (5.0 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron para proporcionar (2R,3R)-2-amino-3-metoxibutan-1-ol (2.1 g, 9.0 mmol, 99% de rendimiento) como una sal de TFA. El material se usó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS *m/z* 120.0 (M+H)⁺, Rt 0.15 min.

Etapa 3

25 A un matraz de fondo redondo que contenía (2R,3R)-2-amino-3-metoxibutan-1-ol (2.1 g, 9.0 mmol) y una barra de agitación se añadió acetonitrilo (100 ml) seguido de la adición de 2,4-dicloropirimidina (1.34 g, 9.0 mmol) y DIEA (4.7 ml, 27.0 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. Los volátiles fueron luego eliminados. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas para proporcionar (2R,3R)-2-((2-cloropirimidin-4-il)amino)-3-metoxibutan-1-ol (1.68 g, 3.63 mmol, 40% de rendimiento) que contiene algo de 2,4-dicloropirimidina sin reaccionar. LCMS *m/z* 232.0 (M+H)⁺, Rt 0.38 min.

Etapa 4

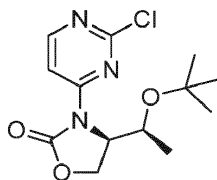
30 A un matraz de fondo redondo que contenía (2R,3R)-2-((2-cloropirimidin-4-il)amino)-3-metoxibutan-1-ol (1.68 g, 3.63 mmol) y se añadió una barra de agitación en atmósfera de nitrógeno DCM (18 ml). La mezcla de reacción resultante se enfrió a 0°C en un baño de salmuera/hielo. A esta solución fría se añadió luego trifosgeno (0.59 g, 1.99 mmol) seguido de la adición de 2,6-dimetilpiridina (2 ml, 17.0 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua y se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Las fases se sometieron a partición y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 100%) proporcionó (R)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietil)oxazolidin-2-ona (145 mg, 0.56 mmol, 15% de rendimiento) en la forma de un sólido cristalino blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.09 (d, J=6.26 Hz, 3 H) 3.45 (s, 3 H) 4.15 (qd, J=6.39, 4.30 Hz, 1 H) 4.39 - 4.47 (m, 1 H) 4.60 (dd, J=9.39, 2.74 Hz, 1 H) 5.02 (dt, J=8.61, 3.52 Hz, 1 H) 8.17 (d, J=5.87 Hz, 1 H) 8.48 (d, J=5.87 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 258.1 (M+H)⁺, Rt 0.69 min.

Etapa 5

45 A un vial de microondas con barra de agitación se añadió (R)-3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietil)oxazolidin-2-ona (145 mg, 0.56 mmol), fluoruro de potasio (327 mg, 5.63 mmol) y DMSO (4 ml). El vial se tapó y calentó a 120°C en un baño de arena durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar un sólido cristalino blanco de (R)-3-

(2-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietil) oxazolidin-2-ona (117 mg, 0.49 mmol, 86% de rendimiento). LCMS m/z 242.1 (M+H)⁺, Rt 0.63 min.

Intermedio 12: (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-cloropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



5 Etapa 1

A un matraz de fondo redondo que contenía una barra de agitación y ácido (2S,3S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi) carbonil)amino-3-(tert-butoxi)butanoico (8.55 g, 21.5 mmol) en THF (72 ml) en atmósfera de nitrógeno se enfrió a -30°C en un baño de hielo seco/acetonitrilo. A esta solución fría se añadió cloroformiato de isobutilo (3.4 ml, 25.8 mmol) seguido de la adición de N-metilmorfolina (2.8 ml, 25.8 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a -30°C. Se desarrolla la sal de N-metilmorfolina y se filtró de la mezcla. El licor madre se enfrió a -30°C en donde se añadió borohidruro de sodio (1.22 g, 32.3 mmol) seguido de la adición de agua (25 ml) inmediatamente después. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 minutos a -20°C y luego se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas para proporcionar ((2R,3S)-3-(tert-butoxi)-1-hidroxiбутан-2-il)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (8.11 g, 21.15 mmol, 98% de rendimiento) en la forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (s, 9 H) 1.24 (d, J=5.87 Hz, 3 H) 4.11 - 4.26 (m, 2 H) 4.42 (d, J=7.04 Hz, 2 H) 5.73 (d, J=7.43 Hz, 1 H) 7.29 - 7.35 (m, 2 H) 7.38 - 7.45 (m, 2 H) 7.61 (t, J=6.06 Hz, 2 H) 7.78 (d, J=7.43 Hz, 2H). LCMS m/z 384.3 (M+H)⁺, Rt 0.96 min.

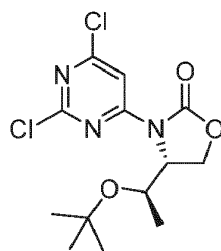
20 Etapa 2

A un matraz de fondo redondo con barra de agitación se añadió ((2R,3S)-3-(tert-butoxi)-1-hidroxiбутан-2-il)carbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (4.7 g, 12.3 mmol) y acetonitrilo (100 ml) seguido de la adición de piperidina (1.8 ml, 18.4 mmol). El matraz se tapó y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Los volátiles fueron luego eliminados. Se desarrolla un sólido blanco que contiene el producto aminoalcohol y la desprotección fmoc por productos. Los sólidos se redisolieron en acetonitrilo (50 ml) (parte del polímero de fmoc es insoluble) y se añadieron 2,4-dicloropirimidina (5.48 g, 36.8 mmol) y DIEA (2.141 ml, 12.26 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 18 h a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron nuevamente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 100%) proporcionó (2R,3S)-3-(tert-butoxi)-2-((2-cloropirimidin-4-il)amino)butan-1-ol (1.80 g, 6.58 mmol, 54% de rendimiento) en la forma de un aceite incoloro que cristaliza al dejarlo en reposo. LCMS m/z 274.1 (M+H)⁺, Rt 0.56 min.

Etapa 3

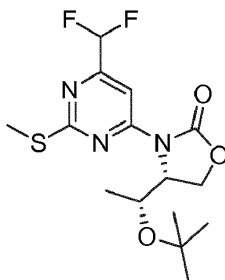
A un matraz de fondo redondo que contenía (2R,3S)-3-(tert-butoxi)-2-((2-cloropirimidin-4-il)amino)butan-1-ol (1.8 g, 6.58 mmol) y una barra de agitación bajo nitrógeno se añadió DCM (66 ml). La mezcla de reacción resultante se enfrió a -70°C en un baño de hielo seco/acetona. A esta solución fría se añadió trifosgeno (1.07 g, 3.62 mmol) seguido de la adición de 2,6-dimetilpiridina (3.6 ml, 30.9 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua y se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Las fases se sometieron a partición y se extrajeron de forma acuosa con DCM. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas en gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 100%) proporcionó (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-cloropirimidin-4-il) oxazolidina-2-ona (1.44 g, 4.80 mmol, 73% de rendimiento) en la forma de un sólido cristalino blanco. LCMS m/z 300.1 (M+H)⁺, Rt 0.91 min.

Intermedio 13: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



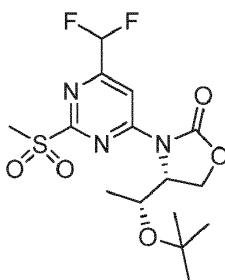
Una solución de (R)-4-((R)-1-tert-butoxyetil) oxazolidin-2-ona (0.830 g, 4.43 mmol) y 2,4,6-tricloropirimidina (0.894 g, 4.88 mmol, 1.10 equiv) en DMF (15 ml) se trató con NaH (60%, 0.248 g, 6.21 mmol, 1.40 equiv), luego la mezcla resultante (amarilla) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se inactivó con NaCl acuoso saturado (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 40%) proporcionó (R)-4-((R)-1-tert-butoxyetil)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona. (1.0 g, sólido blanco) con un rendimiento del 69%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 4.70 - 4.66 (m, 2H), 4.45 - 4.40 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H); MS *m/z* 334.0 (M+H)⁺; Rt- 1.10 min.

Intermedio 14: (R)-4-((R)-1-tert-butoxyetil)-3-(6-(difluorometil)-2-(metiltio) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



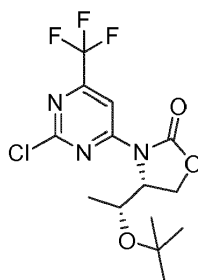
Una solución de (R)-4-((R)-1-tert-butoxyetil) oxazolidin-2-ona (0.100 g, 0.534 mmol) y 4-cloro-6-(difluorometil)-2-(metiltio)pirimidina (0.124 g, 0.587 mmol, 1.10 equivalentes) en DMF (2.7 ml) se trató con NaH (60%, 0.026 g, 0.64 mmol, 1.20 equiv), luego la mezcla resultante (amarilla) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaCl acuoso saturado (2x20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 40%) proporcionó (R)-4-((R)-1-tert-butoxyetil)-3-(6-(difluorometil)-2-(metiltio)pirimidina-4-il) oxazolidin-2-ona (0.164 g, sólido blanco) con un rendimiento del 85%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 6.45 (t, J = 54 Hz, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 1H), 4.66 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.34 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H); MS *m/z* 362.3 (M+H)⁺; Rt- 1.09 min.

Intermedio 15: (R)-4-((R)-1-tert-butoxyetil)-3-(6-(difluorometil)-2-(metilsulfonyl) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



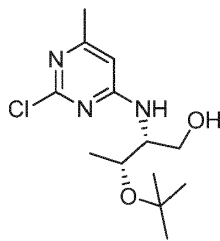
Una solución de (R)-4-((R)-1-tert-butoxyetil)-3-(6-(difluorometil)-2-(metiltio) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (0.164 g, 0.454 mmol) en DCM (4.5 mL) se trató con *m*-CPBA (0.244 g, 1.09 mmol, 2.4 equiv) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con una mezcla 1:1 de solución acuosa de tiosulfato de sodio 1M y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3x20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 20% a 40%) proporcionó (R)-4-((R)-1-tert-butoxyetil)-3-(6-(difluorometil)-2-(metilsulfonyl)pirimidina-4-il) oxazolidin-2-ona en la forma de un sólido blanco con un rendimiento del 82%. MS *m/z* 338.1 (M+H - tert-butilo)⁺; Rt-0.87 min.

Intermedio 16: (R)-4-((R)-1-tert-butoxyetil)-3-(2-cloro-6-(trifluorometil) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



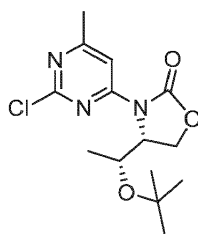
Una solución de (R)-4-((R)-1-tert-butoxyetil) oxazolidin-2-ona (0.070 g, 0.374 mmol) y 2,4-dicloro-6-(trifluorometil) pirimidina (0.089 g, 0.411 mmol, 1.10 equiv) en DMF (1.3 ml) se trató con NaH (60%, 0.018 g, 0.45 mmol, 1.20 equiv), luego la mezcla resultante (amarilla) se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaCl acuoso saturado (2x20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 15%) proporcionó (R)-4-((R)-1-tert-butoxyetil)-3-(2-cloro-6-(trifluorometil) pirimidin-4-ilo) oxazolidin-2-ona (0.116 g, sólido blanco) con un rendimiento del 84%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 4.76 (ddd, J = 8.5, 4.2, 2.9 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 9.5, 2.9 Hz, 1H), 4.50-4.42 (m, 2H), 1.26 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 3H). MS *m/z* 368.1 (M+H)⁺; Rt-1.10 min.

Intermedio 17: (2R,3R)-3-(tert-butoxi)-2-((2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)amino)butan-1-ol



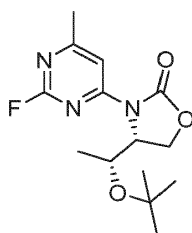
Una solución de (2R,3R)-2-amino-3-(tert-butoxi)butan-1-ol (267 mg, 1.35 mmol, 1.1 equiv), 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (200 mg, 1.23 mmol, 1.0 equiv), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.54 ml, 3.1 mmol, 2.5 equiv) en 1,4-dioxano (6 ml) se calentó a 75°C durante 4 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano) proporcionó (2R,3R)-3-(tert-butoxi)-2-((2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)amino)butan-1-ol (86 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 24%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.17 (s, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.79 - 3.64 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.22 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS *m/z* 288.1 (M+H)⁺; Rt-0.59 min.

Intermedio 18: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



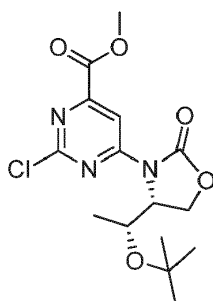
Se añadió trifosgeno (35 mg, 0.12 mmol, 0.4 equiv) a una solución de (2R,3R)-3-(tert-butoxi)-2-((2-cloro-6-metilpirimidin-4-il)amino)butan-1-ol (86 mg, 0.30 mmol) en DCM (3 ml) a -78°C, seguido de la adición gota a gota de 2,6-lutidina (0.14 ml, 1.2 mmol, 4 equiv). La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se calentó a 35°C durante 5 horas. La reacción se enfrió luego hasta 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 se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano) proporcionó (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-cloro-6-metilpirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (0.057 g, sólido blanco) con un rendimiento del 61%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 4.73 (ddd, J = 8.6, 4.1, 3.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3H); MS *m/z* 314.1 (M+H)⁺; Rt-1.02 min.

Intermedio 19: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-fluoro-6-metilpirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



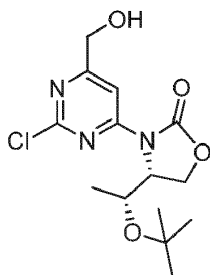
Se añadió fluoruro de potasio (0.063 g, 1.08 mmol, 10 equiv) a una solución de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-cloro-6-metilpirimidina-4-il) oxazolidin-2-ona (34 mg, 0.108 mmol) en DMSO (1.1 ml). La suspensión se calentó a 120°C durante 3 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-fluoro-6-metilpirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona, que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, 3H); MS m/z 298.2 (M+H)⁺; Rt-0.96 min.

Intermedio 20: 6-((R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2-cloropirimidina-4-carboxilato de metilo



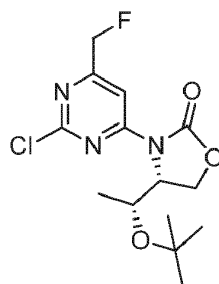
Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 23 mg, 0.58 mmol, 1.2 equivalentes) a una solución de 2,6-dicloropirimidina-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0.483 mmol) y (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil) oxazolidin-2-ona (90 mg, 0.483 mmol, 1 equiv) en DMF (2.4 ml) a 0°C. La suspensión se agitó a 0°C durante 1 hora, momento en donde se volvió amarilla. La reacción se inactivó con cloruro de sodio acuoso diluido (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano) separó los regioisómeros y proporcionó 6-((R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2-cloropirimidina-4-carboxilato de metilo (0.111 g, sólido blanco) con un rendimiento del 64%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.69 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS m/z 358.2 (M+H)⁺; Rt-1.00 min.

Intermedio 21: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-cloro-6-(hidroximetil) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



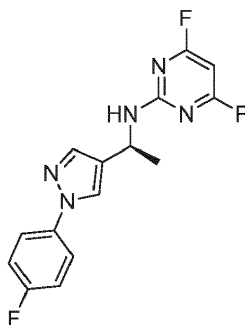
Se añadió borohidruro de sodio (60 mg, 1.59 mmol, 1.4 equiv) a una suspensión de 6-((R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2-cloropirimidina-4-carboxilato de metilo (400 mg, 1.12 mmol) en metanol (11.2 ml) a 0°C. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano) proporcionó (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-cloro-6-(hidroximetil) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (0.220 g, sólido blanco) con un rendimiento del 60%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H), 4.77 - 4.72 (m, 3H), 4.66 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS m/z 330.1 (M+H)⁺; Rt-0.86 min.

Intermedio 22: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-cloro-6-(fluorometil) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



5 Se añadió trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (0.13 mL, 0.98 mmol, 1.5 equiv) a una solución de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-cloro-6-(hidroximetil) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (215 mg, 0.662 mmol) en DCM a -78°C. La reacción se agitó a -78°C durante 1 hora, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Se añadió trifluoruro de N,N-dietilaminosulfuro adicional (0.26 ml, 2.0 mmol, 3 equiv) y la reacción se agitó durante 1 hora más. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3x25 ml). Los extractos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano) proporcionó (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-cloro-6-(hidroximetil) pirimidin-4-il) oxazolidina-2-ona (0.165 g, sólido blanco) con un rendimiento del 76%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (s, 1H), 5.40 (d, J = 44 Hz, 1H), 4.75 (ddd, J = 8.6, 4.1, 3.0 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.04 (d, J = 6.5 Hz, 3H). MS *m/z* 332.1 (M+H)⁺; Rt-1.02 min.

Intermedio 23: (S)-4,6-difluoro-N-(1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil) pirimidin-2-amina



15 Se añadió (S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etanamina (175 mg, 0.724 mmol) a una solución de 2,4,6-trifluoropirimidina (146 mg, 1.09 mmol, 1.5 equiv) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.32 ml, 1.8 mmol, 2.5 equiv) en 1,4-dioxano a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego la reacción se concentró al vacío. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano) proporcionó (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-cloro-6-(hidroximetil) pirimidin-4-il) oxazolidina-2-ona (0.085 g) con 37% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 7.18 - 7.11, (m, 2H), 5.80 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS *m/z* 320.1 (M+H)⁺; Rt-0.95 min.

Los Intermedios en la Tabla 1a se prepararon por un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 23.

Tabla 1a.

Intermedio 24	Intermedio 25

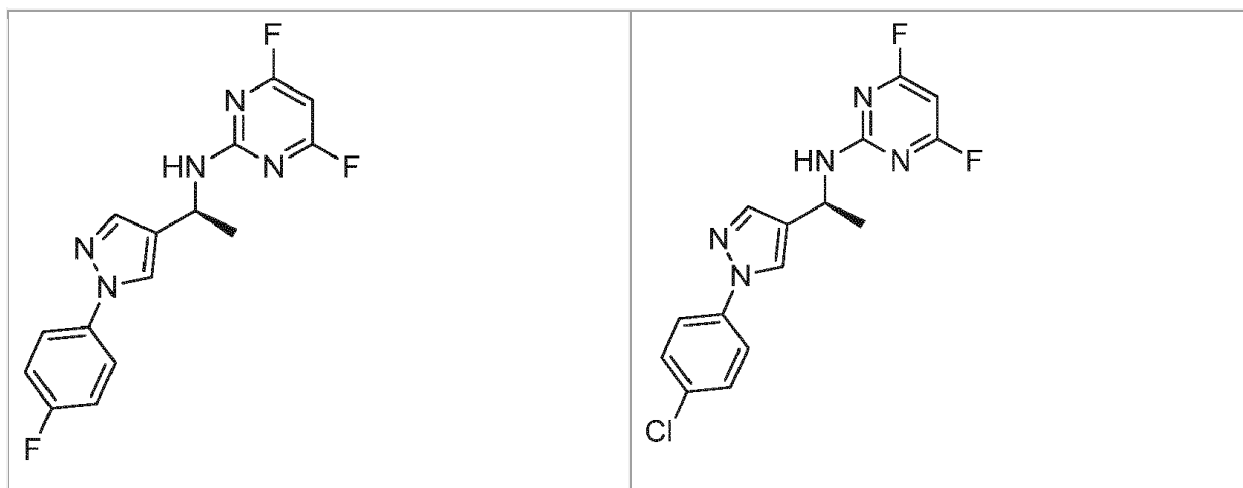
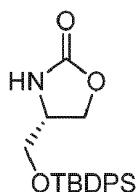


Tabla 1b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada intermedio enumerado en la Tabla 1a.

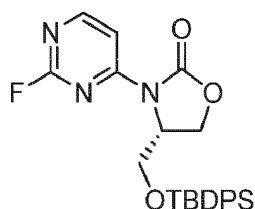
Intermedio: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
24: (S)-4,6-difluoro-N-(1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)pirimidin-2-amina	7.82 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 7.18 - 7.11, (m, 2H), 5.80 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.25 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	MS <i>m/z</i> 320.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.95 min
25: (S)-N-(1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-4,6-difluoropirimidin-2-amina		MS <i>m/z</i> 336.0 (M + H) ⁺ ; Rt-1.04 min

5 Intermedio 26: (R)-4-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil) oxazolidin-2-ona



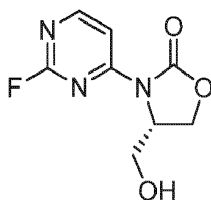
10 Se añadió imidazol (1.74 g, 25.6 mmol, 2.0 equiv) a una solución de (S)-4-(hidroximetil) oxazolidin-2-ona (1.5 g, 12.8 mmol) y tert-butilclorodifenilsilano (3.95 ml, 15.4 mmol, 1.2 equiv) en DCM (43 ml) a temperatura ambiente. Se formó un precipitado blanco. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se diluyó con agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 20 a 65%) proporcionó (R)-4-(((tert-butildifenilsilil)oxi) metil) oxazolidin-2-ona (3.55 g, aceite incoloro pegajoso) con un rendimiento del 78%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (m, 4H), 7.50 - 7.38 (m, 6H), 5.31 (m, 1H), 4.44 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.65 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.07 (s, 9H). MS *m/z* 356.1 (M+H)⁺; Rt-1.00 min.

15 Intermedio 27: (R)-4-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



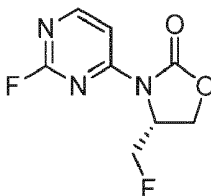
Se añadió cuidadosamente hidruro de sodio (34 mg, 0.84 mmol, 1.5 equiv) a una solución de (R)-4-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil) oxazolidin-2-ona (200 mg, 0.563 mmol) en DMF (2.8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se añadió 2,4-difluoropirimidina (0.072 ml, 0.84 mmol, 1.5 equiv) (burbujeo). La suspensión amarilla se agitó durante 10 minutos y luego la reacción se inactivó cuidadosamente con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml). Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 30%) proporcionó (R)-4-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (0.185 g, aceite incoloro pegajoso) con un 73% de rendimiento. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (dd, J = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 5.8, 3.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.48 - 7.32 (m, 6H), 7.23 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 4.65 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.18 (dd, J = 11.1, 3.5 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.1, 2.1 Hz, 1H), 1.04 (s, 9H). MS *m/z* 452.3 (M+H)⁺; Rt-1.15 min.

Intermedio 28: (S)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-(hidroximetil) oxazolidin-2-ona



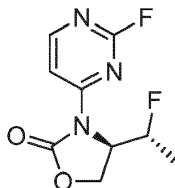
Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1.0 M en THF, 0.44 ml, 0.44 mmol, 1.1 equiv) a una solución de (R)-4-(((tert-butildifenilsilil)oxi)metil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (180 mg, 0.40 mmol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 hora y luego se diluyó con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x30 ml) y los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano) proporcionó (S)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-(hidroximetil) oxazolidin-2-ona (0.051 g, sólido blanco) con un rendimiento del 60%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 5.8, 3.8 Hz, 1H), 4.86 (dq, J = 8.1, 4.0 Hz, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.18 (t, J = 5.4 Hz, 1H). MS *m/z* 214.0 (M+H)⁺; Rt-0.37 min.

Intermedio 29: (R)-4-(fluorometil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



Se añadió fluoruro de perfluorobutanosulfonilo (0.18 ml, 0.98 mmol, 4 equiv) a una solución de (S)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-(hidroximetil) oxazolidin-2-ona (52 mg, 0.24 mmol) en THF (1.2 ml) a temperatura ambiente. Después se añadieron trihidrofluoruro de trietilamina (0.16 ml, 0.98 mmol, 4 equivalentes) y trietilamina (0.41 ml, 3.0 mmol, 12 equivalentes) y la solución se agitó a 40°C durante 18 horas. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (25 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano) proporcionó (R)-4-(fluorometil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (0.021 g, aceite incoloro) con un rendimiento del 40%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.53 (dd, J = 5.7, 2.1 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.7, 3.7 Hz, 1H), 5.08 - 4.93 (m, 2H), 4.91 - 4.72 (m, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 2H). MS *m/z* 215.9 (M+H)⁺; Rt-0.57 min.

Intermedio 30: (R)-4-((R)-1-fluoroetil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



Etapa 1

Un matraz de fondo redondo que contenía una barra de agitación y ácido (2S,3S)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(tert-butoxi)butanoico DCHA (10 g, 20.4 mmol) en THF (160 ml) bajo nitrógeno se enfrió a -30°C en un baño de hielo seco/acetona. A esta suspensión blanca fría se añadió cloroformiato de isobutilo (3.2 ml, 24.5 mmol) seguido de la

adición de N-metilmorfolina (2.7 ml, 24.5 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min a -30°C. Se desarrolló una sal de N-metilmorfolina y se filtró de la mezcla. El licor madre se enfrió a -30°C y se añadieron borohidruro de sodio (1.16 g, 30.6 mmol) seguido de la adición de agua (20 ml) inmediatamente después. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 15 minutos a -20°C y luego se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas para proporcionar ((2R,3S)-3-(tert-butoxi)-1-hidroxibutan-2-il) carbamato de bencilo (5.27 g, 17.8 mmol, 88% de rendimiento) en la forma de un aceite incoloro. LCMS *m/z* 296.1 (M+H)⁺, Rt 0.84 min.

Etapa 2

10 A un matraz de fondo redondo que contenía ((2R,3S)-3-(tert-butoxi)-1-hidroxibutan-2-il)carbamato de bencilo (5.27 g, 17.8 mmol) se añadió MeOH (100 ml). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos, momento en donde se añadió paladio sobre carbono (0.95 g, 0.89 mmol) en MeOH (5 ml). Luego se introdujo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 40 minutos a temperatura ambiente a presión atmosférica cuando se añadió agua (2 ml) y una vez más se introdujo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica y la mezcla de reacción subsiguiente se dejó en agitación 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para dar un aceite marrón. El aceite se redisolvió en tolueno y se concentró para proporcionar (2R,3S)-2-amino-3-(tert-butoxi)butan-1-ol (2.5 g, 15.5 mmol, 87% de rendimiento) en la forma de un aceite marrón. LCMS *m/z* 162.1 (M+H)⁺, Rt 0.41 min (solo ion de masa, sin pico de UV).

20 Etapa 3

A un matraz de fondo redondo que contenía (2R,3S)-2-amino-3-(tert-butoxi)butan-1-ol (1.25 g, 7.75 mmol) y una barra de agitación se añadió acetonitrilo (50 ml) seguido de la adición de 2,4-difluoropirimidina (0.99 g, 8.53 mmol) y DIEA (4.1 ml, 23.3 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles fueron luego eliminados. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas a un aceite amarillo viscoso de (2R,3S)-3-(tert-butoxi)-2-((2-fluoropirimidin-4-ilo)amino)butan-1-ol (1.5 g, 5.83 mmol, 75% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.14 (s, 9 H) 1.31 (d, *J*=6.26 Hz, 3 H) 3.64 (d, *J*=12.91 Hz, 2 H) 3.86 (br. s., 1 H) 4.26 (d, *J*=10.17 Hz, 1 H) 6.09 (br. s., 1 H) 6.25 (br. s., 1 H) 7.99 (br. s., 1 H). LCMS *m/z* 258.2 (M+H)⁺, Rt 0.62 min.

30 Etapa 4

A un matraz de fondo redondo que contenía (2R,3S)-3-(tert-butoxi)-2-((2-fluoropirimidin-4-il)amino)butan-1-ol (1.5 g, 5.83 mmol) y una barra de agitación en nitrógeno se añadió DCM (58 ml). La mezcla de reacción resultante se enfrió a -70°C en un baño de hielo seco/acetona. A esta solución fría se añadió trifosgeno (0.95 g, 3.21 mmol) seguido de la adición de 2,6-dimetilpiridina (2.7 ml, 23.3 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora.

La mezcla de reacción se diluyó luego con DCM y agua y se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Las fases se sometieron a partición y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 100%) proporcionó (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)oxazolidina-2-ona (502 mg, 1.77 mmol, 30% de rendimiento) en la forma de un sólido cristalino blanco. LCMS *m/z* 284.1 (M+H)⁺, Rt 0.89 min.

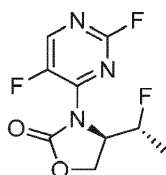
Etapa 5

A un matraz de fondo redondo que contenía (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (502 mg, 1.77 mmol) se añadió DCM (4 ml) y TFA (4 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a continuación y el residuo se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas hasta obtener un residuo incoloro de (R)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-hidroxietilo)oxazolidin-2-ona (382 mg, 1.68 mmol, 95% de rendimiento). LCMS *m/z* 228.1 (M+H)⁺, Rt 0.44 min.

50 Etapa 6

A un matraz de fondo redondo que contenía una solución de (R)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona (348 mg, 1.53 mmol) en THF (5.1 ml) se añadió fluoruro de perfluorobutanosulfonilo (0.83 ml, 4.60 mmol) seguido de la adición de trihidrofluoruro de trietilamina (0.75 ml, 4.60 mmol) y trietilamina (1.9 ml, 13.8 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 60%) proporcionó un aceite viscoso de (R)-4-((R)-1-fluoroetil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona. (125 mg, 0.44 mmol, 28% de rendimiento) que cristaliza al dejarlo en reposo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (dd, *J*=24.26, 6.65 Hz, 3 H) 4.45 - 4.55 (m, 1 H) 4.61 - 4.68 (m, 1 H) 5.11 (dt, *J*=7.63, 4.01 Hz, 1 H) 5.30 - 5.52 (m, 1 H) 8.13 - 8.17 (m, 1 H) 8.52 (d, *J*=5.87 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 230.0 (M+H)⁺, Rt 0.66 min.

Intermedio 31: (R)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona



Etapa 1

A un matraz de fondo redondo que contenía (2R,3S)-2-amino-3-(tert-butoxi)butan-1-ol (1.25 g, 7.75 mmol) y una barra de agitación se añadió acetonitrilo (50 ml) seguido de la adición de 2,4,5-trifluoropirimidina (1.04 g, 7.75 mmol) y DIEA (4.1 ml, 23.3 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles fueron luego eliminados. La mezcla de reacción se repartió luego entre EtOAc y agua. La capa acuosa fue extraída con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas hasta obtener un aceite amarillo viscoso de (2R,3S)-3-(tert-butoxi)-2-((2,5-difluoropirimidin-4-il)amino)butan-1-ol (1.56 g, 5.67 mmol, 73% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.15 (s, 9 H) 1.32 (d, *J*=6.26 Hz, 3 H) 3.45 (br. s., 1 H) 3.67 (d, *J*=11.35 Hz, 1 H) 3.85 - 3.92 (m, 1 H) 4.27 (d, *J*=11.74 Hz, 1 H) 6.29 (d, *J*=5.48 Hz, 1 H) 7.87 (d, *J*=2.35 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 276.4 (M+H)⁺, Rt 0.71 min.

Etapa 2

A un matraz de fondo redondo que contenía (2R,3S)-3-(tert-butoxi)-2-((2,5-difluoropirimidin-4-il)amino)butan-1-ol (1.56 g, 5.67 mmol) y un la barra de agitación en nitrógeno se añadió DCM (57 ml). La mezcla de reacción resultante se enfrió a -70°C en un baño de hielo seco/acetona. A esta solución fría se añadió trifosgeno (0.93 g, 3.12 mmol) seguido de la adición de 2,6-dimetilpiridina (2.64 ml, 22.7 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 90 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó luego con DCM y agua y se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Las fases se sometieron a partición y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 100%) proporcionó (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (0.59 g, 1.96 mmol, 35% de rendimiento) en la forma de un sólido cristalino blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (s, 9 H) 1.16 (d, *J*=6.65 Hz, 3 H) 4.15 (qd, *J*=6.39, 1.96 Hz, 1 H) 4.43 - 4.52 (m, 1 H) 4.59 - 4.72 (m, 2 H) 8.43 (d, *J*=1.57 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 246.0 (fragmento de t-butilo) (M+H)⁺, Rt 0.88 min.

Etapa 3

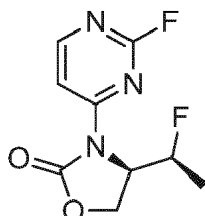
A un matraz de fondo redondo que contenía (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (590 mg, 1.96 mmol) se añadió DCM (4 ml) y TFA (4 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles fueron luego eliminados. El residuo se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas a un residuo incoloro de (R)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona (470 mg, 1.917 mmol, 98% de rendimiento). LCMS *m/z* 246.0 (M+H)⁺, Rt 0.41 min

Etapa 4

A un matraz de fondo redondo que contenía una solución de (R)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona (0.47 g, 1.917 mmol) en THF (6.4 ml) se añadió fluoruro de perfluorobutanosulfonilo (1.03 ml, 5.75 mmol) seguido de la adición de trihidrofluoruro de trietilamina (0.94 ml, 5.75 mmol) y trietilamina (2.40 ml, 17.3 mmol), la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se

- diluyó con agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na_2SO_4), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 60%) proporcionó un sólido cristalino blanco de (R)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona (150 mg, 0.61 mmol, 32% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (dd, $J=24.26$, 6.26 Hz, 3 H) 4.48 (dd, $J=9.39$, 4.70 Hz, 1 H) 4.63 (t, $J=8.80$ Hz, 1 H) 4.90 - 5.02 (m, 1 H) 5.02 - 5.25 (m, 1 H) 8.50 (s, 1 H). LCMS m/z 248.0 (M+H) $^+$, Rt 0.59 min.

Intermedio 32:



Etapa 1

- A un matraz de fondo redondo que contenía (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (2.1 g, 7.41 mmol) se añadió DCM (18.5 ml) y TFA (18.5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a continuación y el residuo se neutralizó con una solución saturada de NaHCO_3 . La mezcla acuosa se extrajo luego con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar un residuo incoloro de (R)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil oxazolidin-2-ona (1.52 g, 6.69 mmol, 90% de rendimiento) que cristaliza al dejarlo en reposo. LCMS m/z 228.0 (M+H) $^+$, Rt 0.44 min.

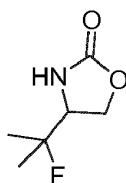
Etapa 2

- A un matraz de fondo redondo que contenía una solución de (R)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil oxazolidin-2-ona (1.52 g, 6.69 mmol) en THF (22 ml) se añadió fluoruro de perfluorobutananosulfonilo (3.6 ml, 20.1 mmol) seguido de la adición de trihidrofluoruro de trietilamina (3.3 ml, 20.1 mmol) y trietilamina (8.4 ml, 60.2 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 60%) proporcionó un sólido cristalino blanco de (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona. (207 mg, 0.90 mmol, 14% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (dd, $J=23.48$, 6.26 Hz, 3 H) 4.47 - 4.57 (m, 1 H) 4.66 (dd, $J=8.80$, 3.33 Hz, 1 H) 4.71 - 4.86 (m, 1 H) 5.22 - 5.45 (m, 1 H) 8.21 (dd, $J=5.48$, 3.91 Hz, 1 H) 8.52 (dd, $J=5.48$, 1.96 Hz, 1 H). LCMS m/z 230.1 (M+H) $^+$, Rt 0.63 min.

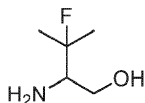
Método alternativo para hacer el Intermedio 32:

- A una solución enfriada (0°C) de 2,4-difluoropirimidina (160 mg, 1.375 mmol) y (R)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona (183 mg, 1.375 mmol) en DMF (volumen: 4.6 ml) se añadió NaH (60% en aceite mineral, 66.0 mg, 1.650 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto deseado se observó a partir de LC-MS. La mezcla se inactivó con salmuera (1 ml). Diluido con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml), y capas separadas. La fase orgánica se extrajo con 20 ml adicionales de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (EtOAc al 10-100%/Heptano) para dar (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona, 210 mg de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (dd, $J = 5.8$, 2.1 Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 5.7$, 3.7 Hz, 1H), 5.33 (dq, $J = 49.5$, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 4.77 (dddd, $J = 26.5$, 9.1, 3.4, 1.4 Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 9.0$, 3.4 Hz, 1H), 4.50 (td, $J = 9.0$, 1.3 Hz, 1H), 1.43 (dd, $J = 23.1$, 6.6 Hz, 3H). MS m/z 230.1 (M+H).

Intermedio 33: 4-(2-fluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona



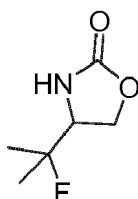
Etapa 1: Preparación de 2-amino-3-fluoro-3-metilbutan-1-ol



5 A la solución de LiBH_4 (2M en THF, 7.40 ml, 14.8 mmol) y trimetilclorosilano (3.78 ml, 29.6 mmol) en THF (7 ml) se añadió 3-fluoro-D,L-valina (1 g, 7.40 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con metanol y luego se concentró a presión reducida para dar un producto oleoso. El producto oleoso se diluyó con DCM y solución acuosa de bicarbonato de sodio al 10% y luego se agitó a temperatura ambiente durante ~16 horas. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se separó por filtración y se concentró a presión reducida proporcionando 2-amino-3-fluoro-3-metilbutan-1-ol (350 mg) en la forma de un sólido, que se usó sin más purificación.

10 MS m/z 121.9 (M+H)⁺; Rt-0.16 min.

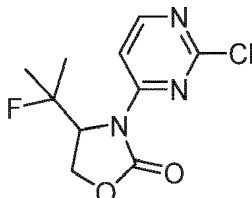
Etapa 2: Preparación de 4-(2-fluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona



15 A una solución de N,N'-carbonildiimidazol (530 mg, 3.27 mmol en THF (5 ml) se añadió lentamente una solución de 2-amino-3-fluoro-3-metilbutan-1-ol (360 mg, 2.97 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con DCM y se agitó durante 30 minutos adicionales. La capa orgánica separada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO_2 , 12 g, EtOAc/heptano = 0/100 a 80/20] para proporcionar 4-(2-fluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona (150 mg) en forma de un sólido marrón. MS m/z 148.0 (M+H)⁺; Rt-0.32 min. ¹H RMN (400 Mhz, CDCl_3) δ ppm 6.30 (br. s., 1H), 4.39 - 4.54 (m, 1H), 4.26 (dd, J = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.99 (m, 1H), 1.29 - 1.45 (m, 6H).

20

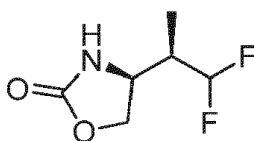
Intermedio 34: 3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-(2-fluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona



25 A la solución de 2,4-dicloropirimidina (150 mg, 1.006 mmol) y 4-(2-fluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona (148 mg, 1.01 mmol) en DMF (4.5 ml), se añadió hidruro de sodio (60% en peso, 89 mg, 2.21 mmol) para dar una mezcla de color amarillo pálido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con EtOAc y se agitó durante 30 minutos adicionales. La capa orgánica separada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se separó por filtración y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO_2 , 12 g, EtOAc/heptano = 0/100 a 80/20] proporcionando 3-(2-cloropirimidin-4-il)-4-(2-fluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona (150 mg) en la forma de un sólido marrón. MS m/z 260.1 (M+H)⁺; Rt-0.72 min. ¹H RMN (400 Mhz, CDCl_3) δ ppm 8.51 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 17.4, 8.0 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.52 (m, 1H), 1.42 - 1.52 (m, 3H), 1.30 - 1.40 (m, 3H).

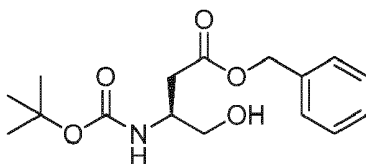
30

Intermedio 35: (S)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona



35

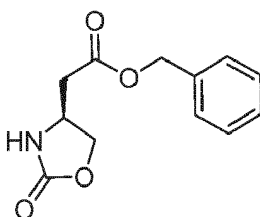
Etapa 1: Preparación de 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxibutanoato de (S)-bencilo



Referencia: V.L. Truong, et al.; Synlett 2005, 8, 1279-1280.

5 A una solución de Boc-Asp (OBnzl)-OH (20 g, 61.9 mmol) en DME (60 mL) a -40°C (baño de hielo seco/acetonitrilo) se añadió N-metilmorfolina (7.07 mL, 64.3 mmol) durante 5 minutos seguido de clorofornato de isobutilo (8.53 ml, 64.9 mmol) gota a gota durante 15 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de -10°C . La mezcla se agitó durante 30 min (-30°C a -40°C). Los sólidos se filtraron rápidamente y se enjuagaron con DME (60 ml). El filtrado transparente se enfrió a -35°C y se añadió gota a gota una solución de NaBH_4 (2.93 g, 78 mmol) en 30 ml de agua manteniendo una temperatura entre -30°C y -15°C [Precaución: ¡liberación de gas!]. Se añadió agua (332 ml) gota a gota durante 30 minutos a la suspensión blanca manteniendo una temperatura por debajo de -15°C . La suspensión blanca espesa se filtró, enjuagó con agua (300 ml). El sólido filtrado se disolvió en DCM (250 ml). La solución se secó sobre sulfato de sodio, se separó por filtración y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxi-butanoato de (S)-bencilo (16.35 g) en la forma de un sólido blanco. MS m/z 254.2 (M-tert-butilo)⁺; Rt-0.78 min. ^1H RMN (400 Mhz, $\text{D}_3\text{C}(\text{CO})\text{CD}_3$) δ ppm 7.45 - 7.28 (m, 4 H), 5.92 - 5.80 (m, 1 H), 5.11 (s, 2 H), 4.07 - 3.91 (m, 1 H), 3.67 - 3.48 (m, 2 H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.74 - 2.68 (m, 1 H), 2.61 - 2.52 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H).

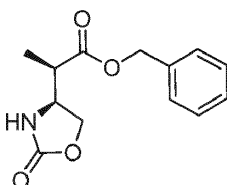
Etapas 2: Preparación de 2-(2-oxooxazolidin-4-il)acetato de (S)-bencilo



Referencia: V.L. Truong, et al.; Synlett 2005, 8, 1279-1280.

20 A una solución de 3-((tert-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxi-butanoato de (S)-bencilo (16.3 g, 52.7 mmol) y piridina (10.65 ml, 132 mmol) en DCE (157 mL) a 0°C se añadió anhídrido p-toluenosulfónico (17.10 g, 52.4 mmol) en dos porciones durante 5 minutos. La mezcla se agitó durante unos minutos, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se calentó durante 6 horas a 92°C y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM (80 ml), se lavó con una solución acuosa 1N de HCl (2x200 ml), salmuera (200 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se separó por filtración y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO_2 , 220 g, EtOAc/heptano = 5/95 a 75/25] para proporcionar 2-(2-oxooxazolidin-4-il)acetato de (S)-bencilo (10.0 g) en la forma de un sólido blanco. MS m/z 236.2 (M+H)⁺; Rt-0.59 min.

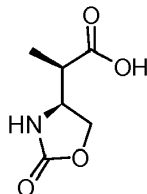
Etapas 3: Preparación de 2-((S)-2-oxooxazolidin-4-il)propanoato de (R)-bencilo



30 A una solución de bis(trimetilsilil)amida de sodio (1M en THF; 68.0 ml) en atmósfera de argón se añadió THF (40.4 ml). La mezcla se enfrió a -78°C y se añadió lentamente una solución de 2-(2-oxooxazolidin-4-il)acetato de (S)-bencilo (7.80 g, 33.2 mmol) en THF (85 ml) durante ~15 min. La mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C y se añadió lentamente una solución de yodometano (4.25 ml, 68.0 mmol) en THF (40.4 ml) durante ~10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78°C y aproximadamente 1 hora a -40°C . La mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (~100 ml) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO_2 , 220 g, EtOAc/heptano] para proporcionar 2-((S)-2-

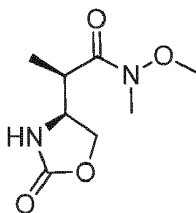
oxooxazolidin-4-il)propanoato de (R)-bencilo (7.47 g) en la forma de un aceite incoloro. MS m/z 250.1 (M+H)⁺; Rt-0.65 min. ¹H RMN (400 Mhz, DMSO-d₆) δ ppm 7.85 (s, 1 H), 7.44 - 7.28 (m, 5 H), 5.10 (s, 2 H), 4.36 (t, J = 1.0 Hz, 1 H), 4.11 (dd, J = 5.4, 8.9 Hz, 1 H), 4.06 - 3.98 (m, 1 H), 2.69 (quin, J = 6.9 Hz, 1 H), 1.08 (d, J = 7.1 Hz, 3 H).

Etapa 4: Preparación de del ácido (R)-2-((S)-2-oxooxazolidin-4-il) propanoico



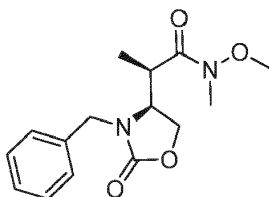
5 A una solución de 2-((S)-2-oxooxazolidin-4-il)propanoato de (R)-bencilo (1.99 g, 7.98 mmol) en THF (18.7 ml) se añadió Pd/C (10% en peso, Degussa; 0.425 g). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (balón) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de un tapón de celite y se enjuagó varias veces con THF. El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando ácido (R)-2-((S)-2-oxooxazolidin-4-il)propanoico (1.17 g) en la forma de un sólido blanco, que se usó directamente sin purificación adicional. MS m/z 160.0 (M+H)⁺; Rt-0.26 min. ¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ ppm 4.53 - 4.47 (m, 1 H), 4.26 (dd, J = 5.7, 9.1 Hz, 1 H), 4.13 (td, J = 6.0, 8.8 Hz, 1 H), 2.69 - 2.61 (m, 1 H), 1.18 (d, J = 7.2 Hz, 3 H).

Etapa 5: Preparación de (R)-N-metoxi-N-metil-2-((S)-2-oxooxazolidin-4-il)propanamida



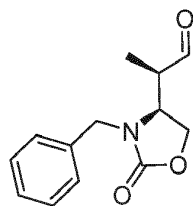
15 A una mezcla de ácido (R)-2-((S)-2-oxooxazolidin-4-il)propanoico (1.1 g, 6.91 mmol) en DCM (20 ml) se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (1.385 g, 10.37 mmol) a 0°C. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de N,O-dimetilhidroxilamina (1.011 g, 10.37 mmol) y piridina (1.677 ml, 20.74 mmol) en DCM (20 ml) y se continuó la agitación durante ~1 hora. La mezcla se diluyó con agua (~2 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (~2 ml) y se agitó durante ~15 min. La mezcla se diluyó con diclorometano (~30 ml). La capa acuosa separada se extrajo con DCM (1x), las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando (R)-N-metoxi-N-metil-2-((S)-2-oxooxazolidin-4-il)propanamida (2.73 g) en la forma de un aceite naranja que se usó directamente sin purificación adicional. MS m/z 203.1 (M+H)⁺; Rt-0.36 min.

Etapa 6: Preparación de (R)-2-((S)-3-bencil-2-oxooxazolidin-4-il)-N-metoxi-N-metilpropanamida



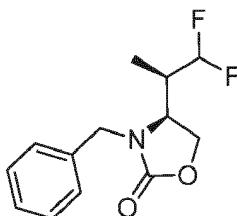
25 A una mezcla de (R)-N-metoxi-N-metil-2-((S)-2-oxooxazolidin-4-il)propanamida cruda (1.3 g, 6.43 mmol) y (bromometil)benceno (1.30 mL, 11.4 mmol) en THF (25 ml) se añadió lentamente hidruro de sodio (60% en peso, 0.643 g) a 0°C [Atención: ¡liberación de gas!]. El baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante ~2 horas. La mezcla se diluyó cuidadosamente con agua y acetato de etilo. La reacción se repitió en la misma escala y las mezclas se combinaron. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (1x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂, 80 g, EtOAc/heptano = 5/95 a 75/25] para proporcionar (R)-2-((S)-3-bencil-2-oxooxazolidin-4-il)-N-metoxi-N-metilpropanamida (1.83 g) en la forma de un aceite ligeramente amarillo, que también contenía N-metoxi-N-metilisobutiramida. MS m/z 293.7 (M+H)⁺; Rt-0.64 min.

35 Etapa 7: Preparación de (R)-2-((S)-3-bencil-2-oxooxazolidin-4-il)propanal



5 A una solución de (R)-2-((S)-3-bencil-2-oxooxazolidin-4-yl)-N-metoxi-N-metilpropanamida de la Etapa 6 (1.5 g, 5.13 mmol) en THF (30 mL) se añadió gota a gota DIBAL-H (solución 1M en hexano; 11.29 ml) a -78°C. La mezcla se agitó durante 90 minutos a -78°C, se diluyó lentamente con solución de sal de Rochelle (solución 1M) en agua, ~ 20 ml) y se agitó vigorosamente durante ~15 min. La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (3x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, se filtraron a través de una mezcla de celite/gel de sílice. El filtrado se concentró en una proporción reducida (R)-2-((S)-3-bencil-2-oxooxazolidin-4-yl)propanal crudo (1.26 g) en la forma de un aceite incoloro, que se usó directamente sin purificación adicional. MS m/z 234.2 (M+H)⁺; Rt-0.60 min.

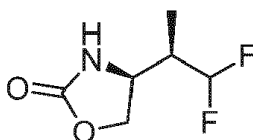
10 Etapa 8: Preparación de (S)-3-bencil-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-yl) oxazolidin-2-ona



15 A una solución de (R)-2-((S)-3-bencil-2-oxooxazolidin-4-yl)propanal (1.26 g, 5.40 mmol) en DCM (13 mL) se añadió lentamente DAST (2.85 mL, 21.6 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó cuidadosamente con agua helada. La capa acuosa separada se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂; 80 g, acetato de etilo/heptano] que proporciona (S)-3-bencil-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-yl) oxazolidin-2-ona (627 mg) en la forma de un aceite ligeramente amarillento. MS m/z 255.7/257.3 (M+H)⁺; Rt-0.80 min. ¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ ppm 7.31 - 7.43 (m, 5 H), 5.86 (dt, J=1.0 Hz, 1 H), 4.70 (d, J=15.3 Hz, 1 H), 4.32 (d, J=7.4 Hz, 2 H), 4.23 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 4.06 (td, J=7.4, 2.7 Hz, 1 H), 2.40 - 2.59 (m, 1 H), 0.98 (d, J=7.0 Hz, 3 H).

20

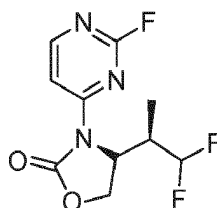
Etapa 9: Preparación de (S)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-yl) oxazolidin-2-ona



25 Al amoníaco líquido a -50°C bajo argón se añadió lentamente una solución de (S)-3-bencil-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-yl) oxazolidin-2-ona (627 mg) (200 mg, 0.774 mmol) en dietiléter (10 ml). Se añadieron litio (gránulos, 54.4 mg, 7.84 mmol) en tres porciones. La mezcla de reacción se volvió verde y luego azul verdosa oscura durante aproximadamente 10 min. La mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales y luego se inactivó lentamente mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 ml). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. El residuo se diluyó con éter dietílico (20 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa separada se extrajo con éter (2x25 ml) y DCM (3x20 ml). Las capas de DCM y éter se concentraron por separado a presión reducida. Los residuos se disolvieron en DCM y se combinaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se separó por filtración y se concentró a presión reducida, proporcionando (S)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-yl) oxazolidin-2-ona crudo (114 mg) como sólido incoloro, que se usó directamente sin más purificación. MS m/z 166.1 (M+H)⁺; Rt-0.37 min.

30

Intermedio 36: (S)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-yl)-3-(2-fluoropirimidin-4-yl) oxazolidin-2-ona



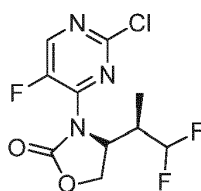
A una solución de (S)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona (223 mg, 1.35 mmol) y 2,4-difluoropirimidina (157 mg, 1.35 mmol) en DMF (4.09 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en peso, 70.2 mg) en tres porciones a 0°C (cloruro de sodio/hielo). Después de la primera porción de hidruro de sodio, la mezcla se agitó durante ~5 min. Las dos porciones restantes de hidruro de sodio se añadieron durante ~5 min y se continuó la agitación durante 30 minutos.

5 La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se agitó durante 5 minutos y luego se diluyó lentamente con salmuera/agua (1/1, 10 ml). La mezcla se dejó calentar a 5°C y se vertió en una mezcla de salmuera/agua (1/1, 20 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO_2 , 12 g, EtOAc/heptano] para proporcionar

10 (S)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il)-3-(2-fluoropirimidina-4-il) oxazolidin-2-ona (207 mg) en la forma de un sólido blanco.

MS m/z 262.1 (M+H)⁺; Rt-0.72 min. ¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ ppm 8.55 (dd, J = 2.3, 5.8 Hz, 1 H), 8.17 (dd, J = 3.8, 5.8 Hz, 1 H), 6.02 (q, J = 1.0 Hz, 1 H), 5.17 (td, J = 3.1, 8.3 Hz, 1 H), 4.62 - 4.52 (m, 2 H), 3.11 - 2.88 (m, 1 H), 1.05 (dd, J = 0.7, 7.2 Hz, 3 H).

Intermedio 37: (S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona

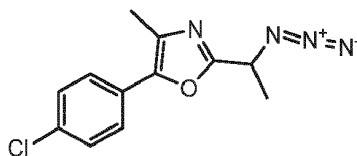


15 A una solución de (S)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona (114 mg, 0.69 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (115 mg, 0.690 mmol) en DMF (2.26 ml) se añadió hidruro de sodio (60% en peso, 35.9 mg) en tres porciones a 0°C (cloruro de sodio/hielo). Después de la primera porción de hidruro de sodio, la mezcla se agitó durante ~5 min y se continuó la agitación durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se agitó durante 5 minutos y luego se diluyó lentamente con salmuera/agua (1/1, 10 ml). La mezcla se dejó calentar a 5°C y se vertió en una mezcla de salmuera/agua (1/1, 10 ml) y acetato de etilo (10 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO_2 , 12 g, EtOAc/heptano] para proporcionar

20 (S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona (134 mg) en la forma de un sólido blanco. MS m/z 296.1 (M+H)⁺; Rt-0.75 min. ¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ ppm 8.69 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 5.99 (q, J = 1.0 Hz, 1 H), 5.17 (ddd, J = 3.5, 7.4, 8.6 Hz, 1 H), 4.69 - 4.50 (m, 2 H), 2.88 - 2.70 (m, 1 H), 1.04 (d, J = 7.1 Hz, 3 H).

25

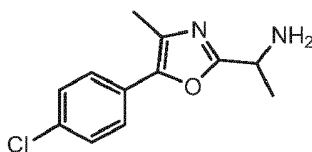
Intermedio 38: 2-(1-azidoetil)-5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol



30 Se añadió azida de sodio (635 mg, 9.760 mmol) y una cantidad catalítica de 1,4,7,10,13,16-hexaoxociclooctadecano a una solución de 2-(1-cloroetil)-5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol (250 mg, 0.976 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y se sometió a reflujo a 80°C durante 3 horas. La reacción se concentró al vacío. La cromatografía en columna instantánea (sílice, 40 g) eluyendo con 0-5% de EtOAc/DCM proporcionó el compuesto del título (254 mg, aceite transparente). HRMS(C) tR = 1.52 min; MS m/z 262.0621

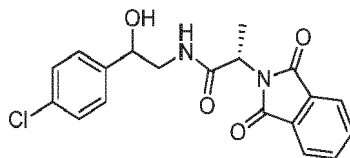
35

Intermedio 39: 1-(5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il)etanamina



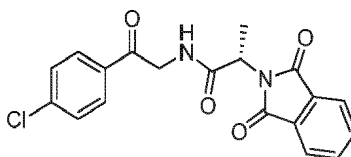
40 Se añadió SiliaBond®Difenilfosfina (1500 mg, 1.19 mmol/g) a una solución de 2-(1-azidoetil)-5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol (366 mg, 1.393 mmol) en metanol anhidro (15 ml) y se agitó por 3 horas. La reacción se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna instantánea (sílice, 40 g) eluyendo con 2-10% de MeOH/DCM dio 160 mg (sólido blanco). HRMS(B) tR = 1.73 min; MS m/z 236.0716

Intermedio 40: (2S)-N-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-etil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanamida



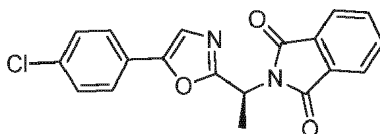
5 Una solución de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol (1000 mg, 5.83 mmol) y ácido (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoico (1280 mg, 5.83 mmol) en THF (20 ml) se añadió N,N'-metanodiilidenodicyclohexanamina (1.1 eq, 1322 mg, 6.41 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Se concentró a vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con un filtro con EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se concentró a vacío. Se utilizó el producto crudo directamente en la siguiente etapa. Dio 2 g de sólido blanco. HRMS(B) tR = 1.04 min; MS m/z 373.1

Intermedio 41: (S)-N-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanamida



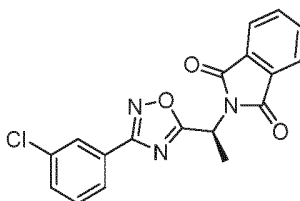
10 Se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benzidoxol-3(1H)-ona (3.091 g, 7.29 mmol) a una solución de (2S)-N-(2-(4)-clorofenil)-2-hidroxi-etil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanamida (2.173 g, 5.83 mmol) en diclorometano (20 ml) y se dejó en agitación durante 2 horas. Se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y 10% de Na₂S₂O₃, se secó, se concentró al vacío. 2.162 g (Usado directamente en la siguiente etapa sin más purificación. HRMS(B) tR = 1.24 min; MS m/z 371.2

15 Intermedio 42: (S)-2-(1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)isoindolin-1,3-diona



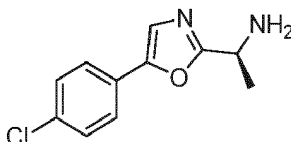
20 Se añadió tricloruro de fosforilo (1.7 ml, 10.8 mmol) a una solución de (S)-N-(2-(4-clorofenil)-2-oxoetil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanamida (2.162 g, 5.83 mmol) en tolueno y se calentó a 110°C durante 15 horas. Se diluye con diclorometano (50 ml), se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera, se seca y se concentra al vacío. La cromatografía en columna instantánea (sílice, 80 g) eluyendo con 0-50% de EtOAc/DCM proporcionó el producto puro 430 mg (espuma amarilla). HRMS(B) tR = 1.42 min; MS m/z 353.1

Intermedio 43: (S)-2-(1-(3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)isoindolin-1,3-diona



25 A una solución en agitación de (Z)-3-cloro-N'-hidroxibenzimidamida (500 mg, 2.93 mmol) y ácido (S)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoico (642 mg, 2.93 mmol) se añadió N,N'-metanodiilidenodicyclohexanamina (1.1 eq, 665 mg, 3.22 mmol) y se dejó en reflujo a 100°C durante 12 horas. Se concentró a vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con un filtro con EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se concentró a vacío. La cromatografía en columna instantánea (sílice, 40 g) eluyendo con 0-10% de EtOAc/DCM produjo 300 mg. HRMS m/z 353.0567

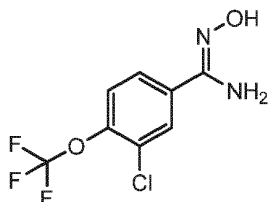
Intermedio 44: (S)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etanamina



30

5 Se añadió hidrazina (0.55 ml, 6.09 mmol) a una solución de (S)-2-(1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)isoindolin-1,3-diona (430 mg, 1.219 mmol) en etanol (15 ml) y se calentó a 80°C durante 13 horas. La reacción se concentró al vacío. La cromatografía en columna instantánea (sílice, 40 g) eluyendo con MeOH al 2-10%/DCM dio el producto deseado (200 mg, aceite amarillo). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 - 7.51 (m, 9H), 7.47 - 7.35 (m, 8H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 4.25 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 1.97 - 1.66 (m, 15H), 1.63 - 1.48 (m, 2H). HRMS(B) tR = 1.49 min; MS m/z 222.0560

Intermedio 45: (Z)-3-cloro-N'-hidroxi-4-(trifluorometoxi)benzimidamida

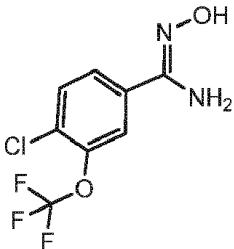
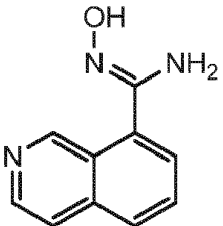
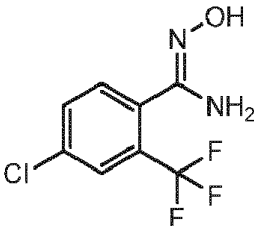
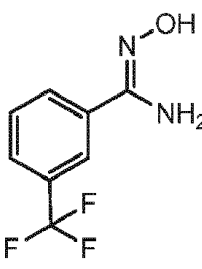
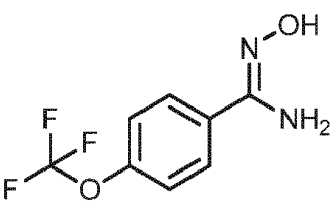
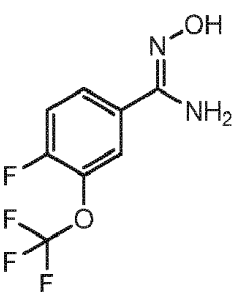
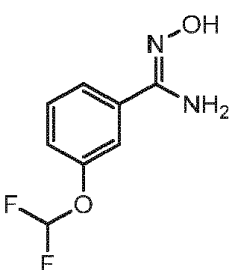
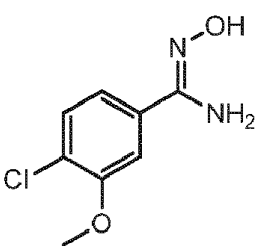
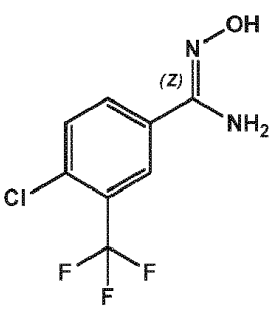
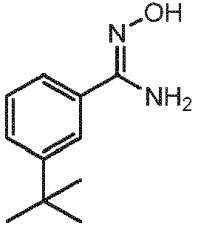
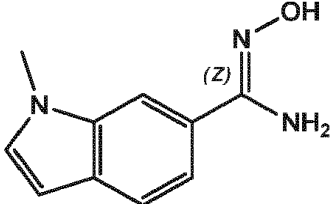
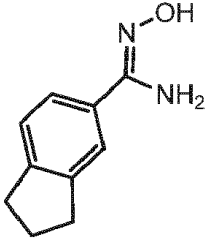


10 A una solución de 3-cloro-4-(trifluorometoxi)benzonitrilo (1.0 g, 4.51 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (1.5 eq, 0.47 g, 6.77 mmol) en etanol (10 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1.6 eq, 1.26 ml, 7.22 mmol) y se sometió a reflujo a 80°C durante 12 horas bajo N₂. Se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se diluye con EtOAc (25 ml), se lava con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se seca, se concentra a vacío y se obtiene (Z)-3-cloro-N'-hidroxi-4-(trifluorometoxi)benzimidamida (0.71 g, 62.1%, sólido blanco). Se utilizó el producto crudo en la siguiente etapa. HRMS(B) m/z 254.0070

15 Los intermedios en la Tabla 2a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 45

Tabla 2a.

Intermedio 46	Intermedio 47	Intermedio 48
Intermedio 49	Intermedio 50	Intermedio 51
Intermedio 52	Intermedio 53	Intermedio 54

		
Intermedio 55	Intermedio 56	Intermedio 57
		
Intermedio 58	Intermedio 59	Intermedio 60
		
Intermedio 61	Intermedio 62	Intermedio 63
		
Intermedio 64		

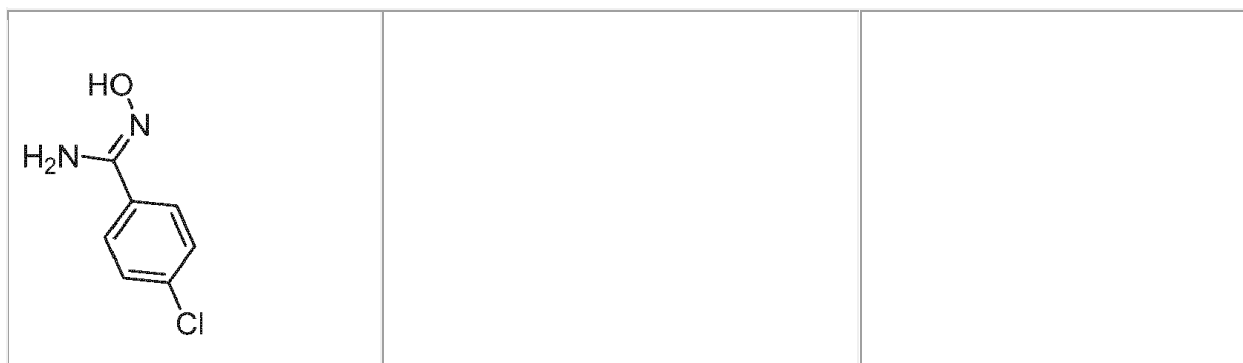
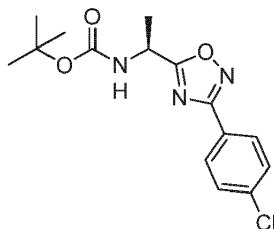


Tabla 2b. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 2a.

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
46: (Z)-4-bromo-N'-hidroxi-3-metoxibenzimidamida	HRMS(B) tR = 1.24 min; MS m/z 243.9847.
47: (Z)-4-cloro-N'-hidroxi-3-metilbenzimidamida	HRMS(B) tR = 1.35 min; MS m/z 184.0403
48: (Z)-N'-hidroxi-1,2-dimetil-1H-indol-4-carboximidamida	HRMS(B) tR = 1.13 min; MS m/z 203.1059
49: (Z)-N'-hidroxi-2-(trifluorometoxi)benzimidamida	HRMS(B) tR = 1.20 min; MS m/z 220.0460
50: (Z)-2,2-difluoro-N'-hidroxibenzo[d][1,3]dioxol-5-carboximidamida	HRMS(B) tR = 1.33 min; MS m/z 216.0347
51: (Z)-N'-hidroxi-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzimidamida	HRMS(B) tR = 1.46 min; MS m/z 234.061
52: (Z)-4-cloro-N'-hidroxi-3-(trifluorometoxi)benzimidamida	HRMS(B) tR = 1.44 min; MS m/z 254.0070
53: (Z)-N'-hidroxiisoquinoline-8-carboximidamida	TR en RP-HPLC analítica = 0.93 min (Gradient: 1 to 30% B en 3.2 min to 98% in 1.95 min. - flujo 1 mL/min. Eluyente A: Agua + 3.75 mM NH4Ac + 0.001% ácido fórmico. Eluyente B: ACN. Columna: Acquity CSH 1.7µm 2.1x50mm - 50°C.) MS m/z 187.0746
54: (Z)-4-cloro-N'-hidroxi-2-(trifluorometil)benzimidamida	HRMS(B) tR = 1.35 min; MS m/z 238.0121
55: (Z)-N'-hidroxi-3-(trifluorometil)benzimidamida	HRMS(B) tR = 1.36 min; MS m/z 204.0510
56: (Z)-N'-hidroxi-4-(trifluorometoxi)benzimidamida	HRMS(B) tR = 1.69 min; MS m/z 220.0460

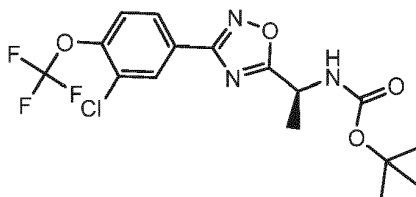
Intermedio: Nombre	Datos analíticos
57: (Z)-4-fluoro-N'-hidroxi-3-(trifluorometoxi) benzimidamida	HRMS(B) tR = 1.55 min; MS m/z 238.0365
58: (Z)-3-(difluorometoxi)-N'-hidroxibenzimidamida	HRMS(B) tR = 1.05 min; MS m/z 202.0554
59: (Z)-4-cloro-N'-hidroxi-3-metoxibenzimidamida	HRMS(B) tR = 1.14 min; MS m/z 200.0352
60: (Z)-4-cloro-N'-hidroxi-3-(trifluorometil)benzimidamida	HRMS(B) tR = 1.19 min; MS m/z 239.3000 (M+H)
61: (Z)-3-(tert-butil)-N'-hidroxibenzimidamida	HRMS(B) tR = 1.51 min ; MS m/z 193.1342 (M+H)
62: (Z)-N'-hidroxi-1-metil-1H-indol-6-carboximidamida	HRMS(B) tR = 1.03 min; MS m/z 190.0883 (M+H)
63: (Z)-N'-hidroxi-2,3-dihidro-1H-indeno-5-carboximidamida	HRMS(B) tR = 1.30 min; MS m/z 176.0950
64: 4-cloro-N'-hidroxibenzimidamida	MS m/z 171.0 (M + H) ⁺ ; Rt-0.35 min.

Intermedio 65: 1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilcarbamato de (S)-tert-butilo



5 Una solución de 4-cloro-N'-hidroxibenzimidamida (1.24 g, 7.27 mmol), ácido (S)-2-(tert-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. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano, 0 a 35%) proporcionó 1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (1.13 g, sólido blanco) con un rendimiento del 48%. ¹H RMN (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).

10 Intermedio 66 (1-(3-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo



15 A una solución en agitación de (Z)-3-cloro-N'-hidroxi-4-(trifluorometoxi)benzimidamida (500 mg, 1.964 mmol) y ácido (S)-2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoico (372 mg, 1.964 mmol) se añadió N,N'-metanodiilidenododiclohexanamina (1.1 eq, 446 mg, 2.160 mmol) y se dejó en reflujo a 100°C durante 12 horas. Se concentró a vacío, se diluyó con EtOAc, se lavó con un filtro con EtOAc, se lavó con agua, salmuera y se concentró a vacío. La cromatografía en columna instantánea (sílice, 80 g) eluyendo con 0-5% de EtOAc/DCM produjo 230 mg. HRMS m/z 407.0860

Los compuestos intermedios en la Tabla 3a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 66

Tabla 3a.

Intermedio 67	Intermedio 68	Intermedio 69
Intermedio 70	Intermedio 71	Intermedio 72
Intermedio 73	Intermedio 74	Intermedio 75
Intermedio 76	Intermedio 77	Intermedio 78
Intermedio 79	Intermedio 80	Intermedio 81

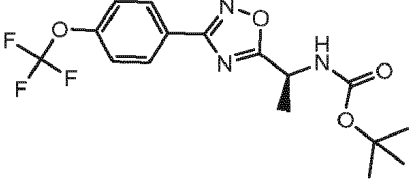
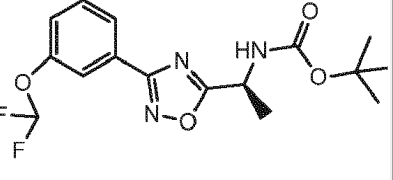
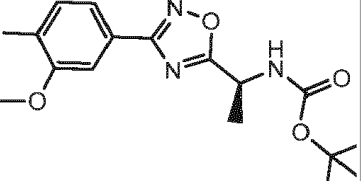
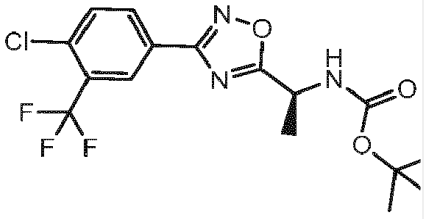
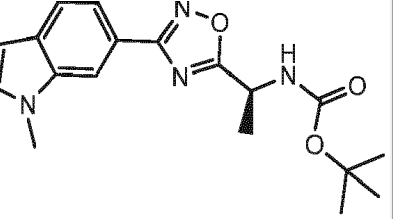
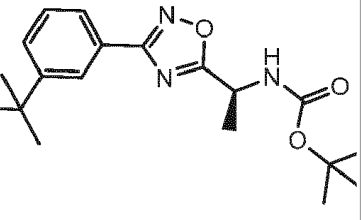
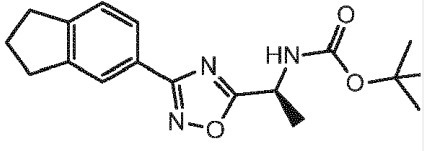
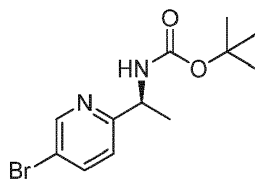
		
Intermedio 82	Intermedio 83	Intermedio 84
		
Intermedio 85		
		

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

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
67: (1-(3-(4-bromo-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.20 min; MS m/z 397.0637
68: (1-(3-(4-cloro-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.42 min; MS m/z 337.1193
69: (1-(3-(1,2-dimetil-1H-indol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.12 min; MS m/z 356.1848
70: (1-(3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.12 min; MS m/z 373.1249
71: (1-(3-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.41 min; MS m/z 369.1136
72: (1-(3-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.33 min; MS m/z 387.1406

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
73: (1-(3-(isoquinolin-8-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 0.71 min; MS m/z 340.1535
74: (1-(3-(4-cloro-2-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.35 min; MS m/z 392.1055
75: (1-(3-(3-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.41 min; MS m/z 357.1300
76: (1-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.42 min; MS m/z 392.1302
77: (1-(3-(4-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.59 min; MS m/z 357.1300
78: (1-(3-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.38 min; MS m/z 374.1378 (M+H)
79: (1-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.69 min; MS m/z 373.1249
80: (1-(3-(3-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.12 min; MS m/z 355.1344
81: (1-(3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.14 min; MS m/z 353.1142
82: (1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.52 min; MS m/z 391.0911
83: (1-(3-(1-metil-1H-indol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.03 min; MS m/z 342.1692
84: (1-(3-(3-(tert-butil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.62 min; MS m/z 345.2052
85: (1-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	HRMS(C) tR = 1.50 min; MS m/z 329.1740

Intermedio 86: de (S)-tert-butilo (1-(5-bromopiridin-2-il)etil)carbamato



5 A una solución de (S)-1-(5-bromopiridin-2-il)etanamina (300 mg, 1.49 mmol) en DCM (7.5 ml) se añadió dicarbonato de di-tert-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 luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano 0 a 80%) proporcionó un sólido blanco (308 mg, 68.5% de

rendimiento). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 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); MS m/z 303.4 (M+H).

Los intermedios en la Tabla 4a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 86

5

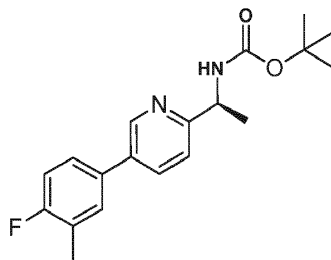
Tabla 4a.

Intermedio 87	Intermedio 88	Intermedio 89
Intermedio 90	Intermedio 91	

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

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
87: (1-(6-bromopiridin-3-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	$^1\text{H RMN}$ (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); MS m/z 303.4 (M + H).
88: (1-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	LCMS tR = 1.31 min; MS m/z 317.0 (M+H)
89: (1-(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	LCMS tR = 1.35 min; MS m/z 317.1 (M+H)
90: (1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	LCMS tR = 1.31 min; MS m/z 319.0 (M+H)
91: (1-(5-bromo-3-metilpiridin-2-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	LCMS tR = 1.37 min; MS m/z 317.0 (M+H)

Intermedio 92: de (S)-tert-butilo (1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etil)carbamato



5
10
En un vial de microondas de 5 ml, una solución de (1-(5-bromopiridin-2-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo (60 mg, 0.2 mmol), ácido (4-fluoro-3-metilfenil)borónico (37 mg, 0.24 mmol), bicarbonato de sodio (0.2 ml, 0.4 mmol, solución acuosa 2M) en dioxano (2 ml) se burbujeó N₂ durante 3 minutos y luego se añadió Cl₂Pd(dppf)CH₂Cl₂ (16 mg, 0.02 mmol). El tubo tapado se calentó a 100°C durante 16 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano 12 a 100%) para dar un sólido blanco (66 mg, 80% de rendimiento). LCMS tR = 1.43 min; MS m/z 331.1 (M+H).

Los intermedios en la Tabla 5a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 92

Tabla 5a.

Intermedio 93	Intermedio 94	Intermedio 95
Intermedio 96	Intermedio 97	Intermedio 98
Intermedio 99	Intermedio 100	Intermedio 101

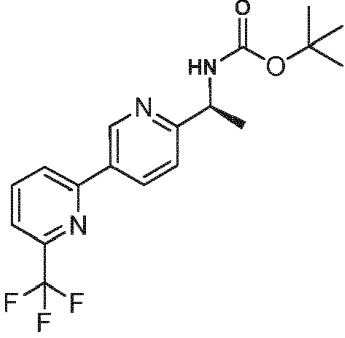
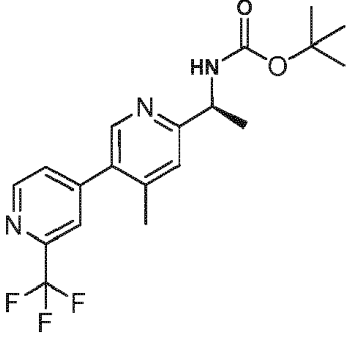
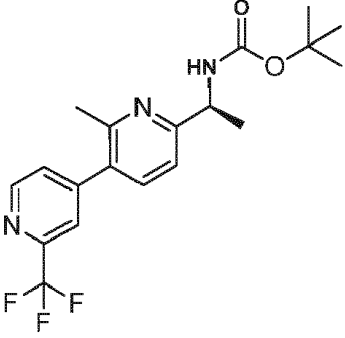
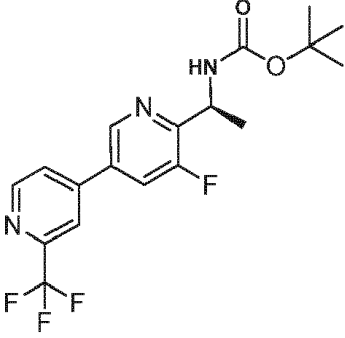
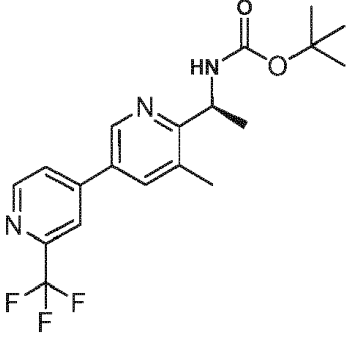
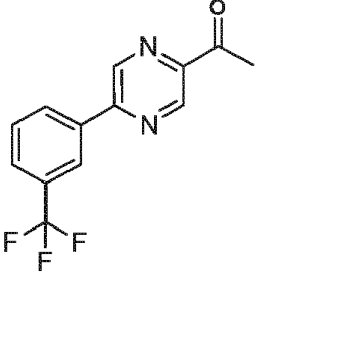
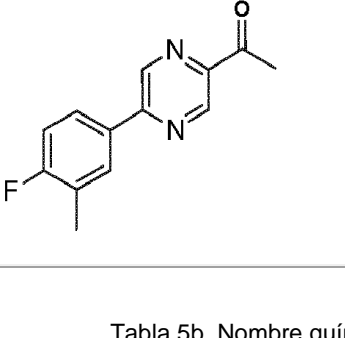
		
Intermedio 102	Intermedio 103	Intermedio 104
		
Intermedio 105		
		

Tabla 5b. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 5a.

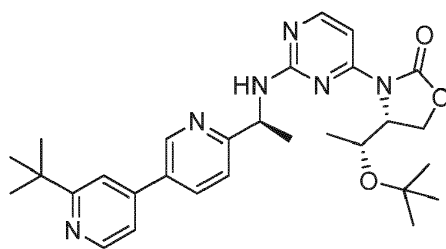
Intermedio: Nombre	Datos analíticos
93: (1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	LCMS tR = 1.69 min; MS m/z 365.5 (M - H).
94: (1-(6-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	LCMS tR = 1.62 min; MS m/z 329.5 (M - H).

ES 2 665 619 T3

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
95: (1-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	LCMS tR = 1.68 min; MS m/z 365.4 (M - H).
96: (1-(2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	¹ H RMN (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); MS m/z 368.2 (M+ H).
97: (1-(6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-5-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 3H), 4.90 (br s, 1H), 1.52 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H); MS m/z 368.2 (M + H).
98: (1-(6'-(trifluorometil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.93 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H); MS m/z 368.2 (M+ H).
99: (1-(6-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.92 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H); MS m/z 368.2 (M + H).
100: (1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	¹ H RMN (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); MS m/z 326.4 (M + H - 56).
101: (1-(2-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	¹ H RMN (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); MS m/z 326.4 (M + H - 56).
102: (1-(5-fluoro-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	¹ H RMN (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); MS m/z 386.1 (M + H).
103: (1-(5-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo	¹ H RMN (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); MS m/z 382.2 (M + H).
104: 1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)etanona	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H.); MS m/z 266.9 (M + H).
105: 1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirazin-2-il)etanona	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.24 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 7.6, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.39 (d, J = 2.0 Hz, 3H); MS m/z 230.9 (M + H).

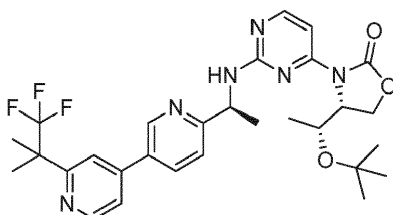
Los siguientes compuestos intermedios se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 92

Intermedio 106: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2'-(tert-butil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona



LCMS tR = 1.67 min; MS m/z 519.3 (M + H).

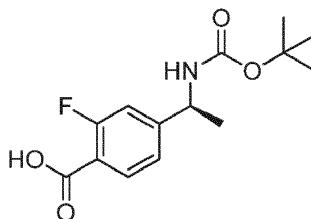
Intermedio 107: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2'-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



5

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 5.34 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.81 - 4.72 (m, 1H), 4.64 (dd, $J = 9.3, 2.9$ Hz, 1H), 4.45 (p, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); MS m/z 573.3 (M+H).

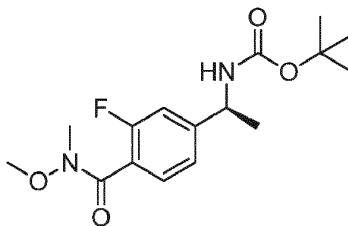
10 Intermedio 108: ácido (S)-4-(1-(tert-butoxicarbonilamino)etil)-2-fluorobenzoico



A una solución de ácido (S)-4-(1-aminoetil)-2-fluorobenzoico (5 g, 22,76 mmol) en agua (66 ml) y THF (66 ml) se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (6.95 g, 31.9 mmol) y carbonato de sodio (5.74 g, 68.3 mmol). La solución se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y luego se eliminó el THF a presión reducida. La solución acuosa se acidificó con HCl 1N a pH 3-4 y se extrajo con EtOAc (3x60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un sólido blanco (1.94 g, 30.1% de rendimiento). El producto crudo se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

^1H RMN (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); MS m/z 282.0 (M - H).

20 Intermedio 109: de (S)-tert-butilo 1-(3-fluoro-4-(metoxi(metil)carbamoil) fenil)etilcarbamato



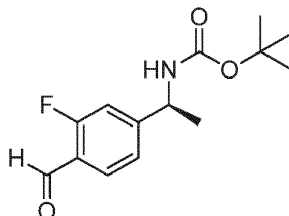
Una solución de ácido (S)-4-(1-(tert-butoxicarbonilamino)etil)-2-fluorobenzoico (1.416 g, 5 mmol), hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (732 mg, 7.5 mmol), HATU (2.85 g, 7.5 mmol) y DIPEA (3.49 ml, 20 mmol) en DMF (25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Después de la separación, la fase acuosa se lavó con EtOAc (2x75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano 12 a 100%)

25

proporcionó 1-(3-fluoro-4-(metoxi(metil)carbamoil) fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo en la forma de un sólido blanco (1.5 g, 92%). rendimiento).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 10.7, 1.6$ Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.50 - 1.29 (m, 12H); MS m/z 327.1 (M + H).

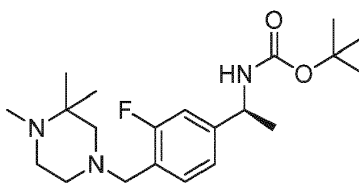
5 Intermedio 110: 1-(3-fluoro-4-formilfenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo



10 A una solución enfriada (0°C) de 1-(3-fluoro-4-(metoxi(metil)carbamoil) fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (1.175 g, 3.6 mmol) en THF (36 ml) se añadió una solución de LAH en THF (1.0 M, 18 ml, 18 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de Na_2SO_4 hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano 12 a 100%) proporcionó 1-(3-fluoro-4-formilfenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo en la forma de un sólido blanco (760 mg, 79% de rendimiento).

15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10.31 (s, 1H), 7.87 - 7.80 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 11.5, 1.4$ Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 1.45 (br s, 12H); MS m/z 212.1 (M - 56 + H).

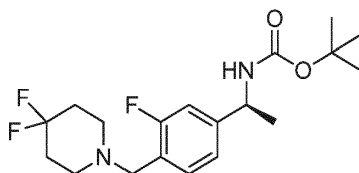
Intermedio 111: 1-(3-fluoro-4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil) fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo



20 Una solución de 1-(3-fluoro-4-formilfenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (267 mg, 1 mmol) y 1,2,2-trimetilpiperazina dihidrocloruro (402 mg, 2 mmol) en THF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (848 mg, 4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/ CH_2Cl_2 0 a 10%) proporcionó 1-(3-fluoro-4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil) fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo en la forma de un sólido blanco (186 mg, 49% de rendimiento).

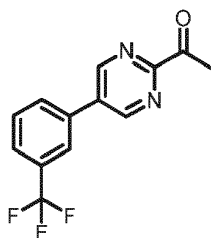
25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 11.1, 1.8$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.56 (br s, 4H), 2.24 (br s, 5H), 1.42 (br s, 12H), 1.04 (s, 6H); MS m/z 380.4 (M + H).

Intermedio 112: 1-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo



30 Siguiendo el procedimiento para el intermediario 111: el compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluoro-4-formilfenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo y 4,4-difluoropiperidina hidrocloreuro en la forma de un sólido blanco. LCMS tR = 1.63 min; MS m/z 371.5 (M - H).

Intermedio 113: 1-(5-(3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etanona



5 Una solución turbia de 1-(5-bromopirimidin-2-il)etanona (300 mg, 1.49 mmol), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (567 mg, 2.98 mmol), K_3PO_4 (950 mg, 4.48 mmol), ligando DavePhos [2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino) bifenilo] (59 mg, 0.15 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (17 mg, 0.075 mmol) en 6 mL de tolueno se calentó a $100^\circ C$ durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La torta del filtro se enjuagó con 30 ml de EtOAc. El filtrado se vertió en 20 ml de agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron directamente sobre gel de sílice. La cromatografía en columna (10-100% de EtOAc/heptano) proporcionó 0.26 g de 1-(5-(3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etanona en forma de un sólido de color tostado. MS m/z 267.1 (M+H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (s, 2H), 7.93 - 7.69 (m, 4H), 2.87 (s, 3H).

10

Los intermedios en la Tabla 6a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 113

Tabla 6a.

Intermedio 114	Intermedio 115	Intermedio 116
Intermedio 117	Intermedio 118	Intermedio 119
Intermedio 120	Intermedio 121	Intermedio 122

Intermedio 123	Intermedio 124	

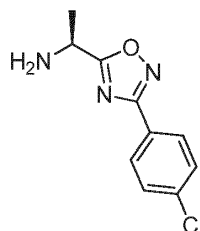
Tabla 6b. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 6a, utilizando Columna analítica RP-HPLC = columna Inertsil C8, 3.0 μ m, 3.0 x 30 mm. Temperatura de la columna = 50°C. Eluyentes = A: agua (formiato de amonio 5 mM, 2% de ACN); B: ACN. Tasa de flujo = 2 ml/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% de B en 1.70 minutos; 0.3 min 95% B; 2.1 min 1% B)

5

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
114: 1-(5-(3,4-diclorofenil)pirimidin-2-il)etanona.	TR en RP-HPLC analítica = 1.17 min. MS m/z 266.9 (M + H)+.
115: 1-(5-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil)pirimidin-2-il)etanona.	TR en RP-HPLC analítica = 1.26 min. MS m/z 285.2 (M + H)+.
116: 1-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil)pirimidin-2-il)etanona.	TR en RP-HPLC analítica = 1.33 min. MS m/z 301.3 (M + H)+.
117:: 1-(5-(5-fluoro-2-metilfenil)pirimidin-2-il)etanona	TR en RP-HPLC analítica = 1.16 min. MS m/z 231.2 (M + H)+.
118: 1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etanona.	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.09 (s, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.41 (d, J = 2.0 Hz, 3H). TR en RP-HPLC analítica = 1.20 min. MS m/z 231.0 (M + H)+.
119: 1-(5-(2,3-diclorofenil)pirimidin-2-il)etanona	TR en RP-HPLC analítica = 1.15 min. MS m/z 267.9 (M + H)+.

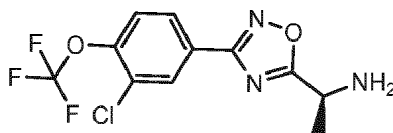
Intermedio: Nombre	Datos analíticos
120: 1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etanona.	$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.42 - 2.36 (m, 3H). TR en RP-HPLC analítica = 1.40 min. MS m/z 230.8 (M + H)+.
121: 1-(5-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)etanona.	TR en RP-HPLC analítica = 1.19 min. MS m/z 285.0 (M + H)+.
122: 1-(5-(4-cloro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etanona.	TR en RP-HPLC analítica = 1.30 min. MS m/z 247.2 (M + H)+.
123: 1-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)etanona.	TR en RP-HPLC analítica = 1.27 min. MS m/z 301.0 (M + H)+.
124: 1-(5-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)etanona.	TR en RP-HPLC analítica = 1.22 min. MS m/z 266.8 (M + H)+.

Intermedio 125: (S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina



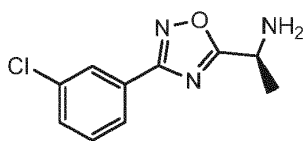
- 5 Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (4 ml, 52 mmol) a una solución de 1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (0.613 g, 1.89 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró al vacío. 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 (3x30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar (S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (500 mg, aceite amarillo). El
- 10 material se usó sin más purificación. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.37 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). MS m/z 224.0 (M + H)+; Rt-0.56 min.

Intermedio 126 (S)-1-(3-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina



- 15 Se trató 1-(3-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (2.0 g, 4.90 mmol) con TFA 90%/agua durante 2 horas. Se concentró a vacío y se neutralizó pasando a través de una columna de resina de MP-carbonato (6.0 g, 0.55 mmol/g) eluyendo con MeOH/DCM/MeOH proporcionó 1.4 g de un sólido blanco ceroso. HRMS m/z 307,0335

Intermedio 127 (S)-1-(3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina



5

A una solución en agitación de (S)-2-(1-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilisoindolin-1,3-diona (100 mg, 0.283 mmol) en etanol (5 ml) se añadió metilhidrazina (16 μ L, 0.311 mmol). Se agita durante 13 horas a 80°C. Se concentra al vacío. La cromatografía en columna instantánea (sílice, 40 g) eluyendo con diclorometano proporcionó 50 mg del producto deseado. HRMS m/z 224.4 (M + H)

Los intermedios en la Tabla 7a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación de Intermedio 126 o Intermedio 127.

Tabla 7a.

Intermedio 128	Intermedio 129	Intermedio 130
Intermedio 137	Intermedio 138	Intermedio 139

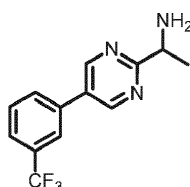
Intermedio 140	Intermedio 141	Intermedio 142
Intermedio 143	Intermedio 144	Intermedio 145
Intermedio 146	Intermedio 147	Intermedio 148

Tabla 7b. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 7a.

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
128: (S)-1-(3-(4-bromo-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 1.88 min; m/z 297.0113
129: (S)-1-(3-(4-cloro-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 2.05 min; m/z 237.0669
130: (S)-1-(3-(1,2-dimetil-1H-indol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 1.38 min; m/z 256.1324
131: (S)-1-(3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 1.92 min; m/z 273.0725

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
132: (S)-1-(3-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 2.04 min; m/z 269.0612
133: (S)-1-(3-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 2.02 min; m/z 287.0882
134: (S)-1-(3-(isoquinolin-8-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 0.68 min; m/z 240.1011
135: (S)-1-(3-(4-cloro-2-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 2.08 min; m/z 291.0386
136: (S)-1-(3-(3-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 2.02 min; m/z 257.0776
137: (S)-1-(3-(4-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 2.01 min; m/z 257.0776
138: (S)-1-(3-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 1.20 min; m/z 274.0 (M+H)
139: (S)-1-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 2.09 min; m/z 273.0725
140: (S)-1-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 2.16 min; m/z 291.0631
141: (S)-1-(3-(isoquinolin-8-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 0.71 min; m/z 240.1011
142: (S)-1-(3-(1-metil-1H-indol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 1.67 min; m/z 242.1168
143: (S)-1-(3-(3-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 1.74 min; m/z 255.0819
144: (S)-1-(3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 1.82 min; m/z 253.0618
145: (S)-1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 2.26 min; m/z 291.0386
146: (S)-1-(3-(1-metil-1H-indol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 1.67 min; m/z 242.1168
147: (S)-1-(3-(3-(tert-butil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 2.33 min; m/z 246.1552
148: (S)-1-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina	HRMS(B) tR = 2.02 min; m/z 229.1215

Intermedio 149: 1-(5-(3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etanamina.



5 1-(5-(3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etanona (260 mg, 0.977 mmol), NH₄OAc (1.13 g, 14.6 mmol) y NaBH₃CN (245 mg, 3.91 mmol) se tomaron en 8 ml de EtOH 200 de prueba y se calentaron a 120°C durante 5 minutos en un aparato de microondas. La mezcla se concentró para eliminar el EtOH. El crudo se recogió en 30 ml de agua + 25 ml de EtOAc. Se añadió NaOH 6N hasta que el pH acuoso fue ~10. Se separaron las capas y se extrajeron con EtOAc acuoso (25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con 25 ml de salmuera y se secó con Na₂SO₄. Se filtró y se concentró a

presión reducida para dar 262 mg de aceite amarillo crudo, que se siguió usando sin purificación adicional. TR en RP-HPLC analítica = 0.90 min. (Columna = columna Inertsil C8, 3.0 μ m, 3.0 x 30 mm. Temperatura de columna = 50°C. Eluyentes = A: agua (formiato de amonio 5 mM, 2% de ACN); B: velocidad de flujo de ACN = 2 ml/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min 1% B) MS m/z 268,1 (M + H)⁺.

- 5 Los intermedios en la Tabla 8a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 149

Tabla 8a.

Intermedio 150	Intermedio 151	Intermedio 152
Intermedio 153	Intermedio 154	Intermedio 155
Intermedio 156	Intermedio 157	Intermedio 158
Intermedio 159	Intermedio 160	Intermedio 161

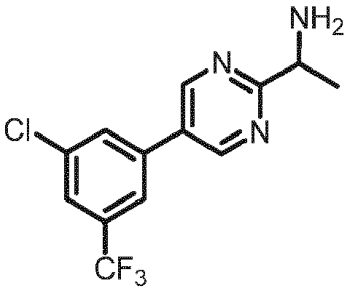
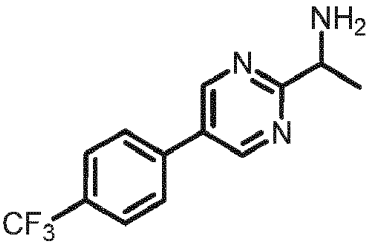
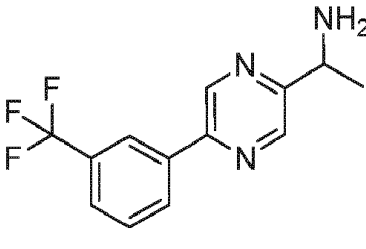
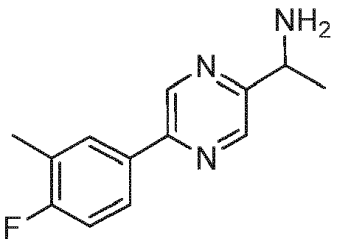
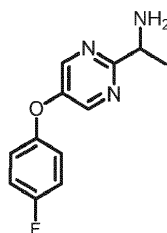
		
Intermedio 162		
		

Tabla 8b. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 8a.

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
150: 1-(5-(3,4-diclorofenil) pirimidin-2-il)etanamina.	TR en RP-HPLC analítica = 1.09 min; MS m/z 268.4 (M + H)+.
151: 1-(5-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il) etanamina.	TR en RP-HPLC analítica = 1.04 min. MS m/z 286.3 (M + H)+.
152: 1-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il) etanamina.	TR en RP-HPLC analítica = 1.06 min. MS m/z 302.3 (M + H)+.
153: 1-(5-(5-fluoro-2-metilfenil) pirimidin-2-il)etanamina	TR en RP-HPLC analítica = 0.79 min. MS m/z 232.0 (M + H)+.
154: 1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etanamina	TR en RP-HPLC analítica = 0.81 min. MS m/z 231.9 (M + H)+.
155: 1-(5-(2,3-diclorofenil) pirimidin-2-il)etanamina	TR en RP-HPLC analítica = 1.01 min. MS m/z 269.0 (M + H)+.
156: 1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etanamina	TR en RP-HPLC analítica = 0.92 min. MS m/z 230.9 (M + H)+.
157: 1-(5-(2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il) etanamina.	TR en RP-HPLC analítica = 0.96 min. MS m/z 286.0 (M + H)+.

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
158: 1-(5-(4-cloro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etanamina.	TR en RP-HPLC analítica = 0.97 min. MS m/z 247.9 (M + H)+.
159: 1-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il) etanamina.	TR en RP-HPLC analítica = 1.06 min. MS m/z 301.9 (M + H)+.
160: 1-(5-(4-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etanamina.	TR en RP-HPLC analítica = 1.02 min. MS m/z 268.2 (M + H)+.
161: 1-(5-(3-(trifluorometil) fenil)pirazin-2-il)etanamina	LCMS tR = 1.04 min; MS m/z 267.9 (M + H)+.
162: 1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirazin-2-il)etanamina	LCMS tR = 0.91 min; MS m/z 231.9 (M + H)+.

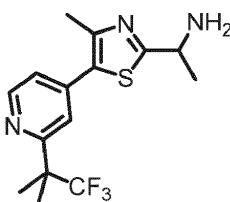
Intermedio 163: 1-(5-(4-fluorofenoxi) pirimidin-2-il)etanamina



5 Etapa 1: Una solución de 1-(5-fluoropirimidin-2-il)etanona (700 mg, 5.0 mmol) y 4-fluorofenol (616 mg, 5.50 mmol) en 6 ml de DMF se trató con carbonato de potasio (829 mg, 6.0 mmol) y se calentó a 50°C durante 3.5 h. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de agua, y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Los productos orgánicos se lavaron con 20 ml de agua y salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró y se concentró sobre gel de sílice. La cromatografía en columna (10-100% de EtOAc/hept) dio 295 mg (25%) de 1-(5-(4-fluorofenoxi) pirimidin-2-il)etanona en la forma de un sólido blanco utilizado directamente en la siguiente etapa. MS m/z 233.2 (M + H)+. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (s, 2H), 7.23 - 7.07 (m, 4H), 2.78 (s, 3H).

15 Etapa 2: 1-(5-(4-fluorofenoxi) pirimidin-2-il)etanona (290 mg, 1.25 mmol), NH₄OAc (1.9 g, 24.6 mmol) y NaBH₃CN (314 mg, 5.00 mmol) se recogieron en 20 ml de EtOH 200 de prueba y se calentaron a 130°C durante 3 minutos en un aparato de microondas. La mezcla se concentró para eliminar el EtOH. El crudo se recogió en 30 ml de agua + 25 ml de EtOAc. Se añadió NaOH 6N hasta que el pH acuoso fue ~10. Se separaron las capas y se extrajeron con EtOAc acuoso (25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con 25 ml de salmuera y se secó con Na₂SO₄. Se filtró y se concentró a presión reducida para dar 275 mg de aceite tostado crudo, que se llevó a cabo sin purificación adicional. Producto principal, TR en RP-HPLC analítica = 1.26 min. (Columna = columna Inertsil C8, 3.0 µm, 3.0 x 30 mm. Temperatura de columna = 50°C. Eluyentes = A: agua (formiato de amonio 5 mM, 2% de ACN); B: velocidad de flujo de ACN = 2 ml/min. Gradiente = 0 min 5% B; 5% a 95% B en 1.70 min; 0.3 min 95% B; 2.1 min 1% B) MS m/z 234.1 (M + H)+.

Intermedio 164: 1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)etanamina



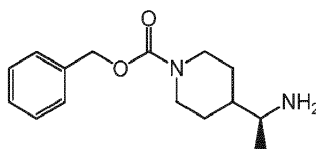
25 Etapa 1: En un vial bien ventilado, se tomaron 90% de nitrito de t-butilo (4.74 ml, 35.8 mmol) y CuCl (2.96 g, 29.9 mmol) en 30 ml de ACN. Durante 15 min, se añadió 4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-amina (6.0 g, 19.9 mmol) en porciones. Liberación de gas. La mezcla se agitó 30 minutos a temperatura ambiente, luego se calentó a 65°C durante otros 30 minutos.

La mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Se añadieron 200 ml de agua al filtrado. Esto se extrajo con (2x150 ml) EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con 200 ml de salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Filtrado y concentrado en gel de sílice. La cromatografía en columna instantánea (10-50% EA/heptANO) dio 3.35 g (52%) de 2-cloro-4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridina-4-il)tiazol en la forma de un aceite verde. MS m/z 321.0 (M + H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (dd, J = 5,1, 0,8 Hz, 1 H), 7,52 (dq, J = 1,7, 0,8 Hz, 1 H), 7,31 - 7,22 (m, 1 H), 2,55 (s, 3H), 1,67 (s, 6H).

Etapa 2: A una solución de 2-cloro-4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridina-4-il)tiazol (3.3 g), 10.3 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.72 g, 1.03 mmol) en 50 ml de dioxano en atmósfera de nitrógeno, se añadió tributil(1-etoxivinil)estannano (3.82 ml, 11.32 mmol). La mezcla se calentó a 100°C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 25 ml de EtOAc. Se añadió solución de KF 2M (15.4 ml) y se agitó durante 1 h. Se formó precipitado copioso. La reacción se filtró a través de Celite y se siguió con EtOAc. La capa orgánica se enjuagó con 60 ml de agua y se concentró para dar un sólido gris. El sólido crudo se disolvió en THF (50 ml) y se añadió HCl 1N (20.58 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla se neutralizó mediante la adición de NaOH 1N. El THF se eliminó al vacío. Se extrajo acuoso con 2x50 ml de EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con 50 ml de salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄. Filtrado y concentrado en gel de sílice. La cromatografía instantánea usando 10-50% de EtOAc en heptano dio 1.65 g (49%) 1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridina-4-il)tiazol-2-il)etanona en la forma de un aceite amarillo. MS m/z 329,0 (M + H)⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (dd, J = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 7,60 (dq, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,69 (s, 6H).

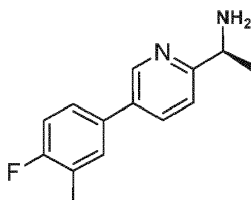
Etapa 3: 1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridina-4-il)tiazol-2-il)etanona (1.6 g, 4.87 mmol), NH₄OAc (5.6 g, 73.1 mmol) y NaBH₃CN (1.2 g, 19.5 mmol) se recogieron en 40 ml de EtOH 200 de prueba y se calentaron a 130°C durante 10 minutos en un tubo sellado. La mezcla se concentró para eliminar el EtOH. El crudo se recogió en 50 ml de agua + 50 ml de EtOAc. Se añadió NaOH 6N hasta que el pH acuoso fue ~9. Se separaron las capas, y se extrajeron con EtOAc acuoso (50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con 60 ml de salmuera y se secó con Na₂SO₄. Se filtró y se concentró con presión reducida para dar 1.58 g de aceite tostado crudo. Este material se recogió en 20 ml de dioxano. Se añadieron 2.2 eq de HCl (4N en dioxano) y se agitó durante 1 h. Se formó un precipitado amarillo. La suspensión se concentró a vacío para dar 1.97 g de 1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridina-4-il)tiazol-2-il)etanamina sal de dihidrocloruro en forma de un sólido verde amarillento, que se siguió usando sin purificación adicional. Producto principal, TR en RP-HPLC analítica = 1.23 min. MS m/z 330.1 (M + H)⁺.

Intermedio 165: bencil éster del ácido 4-((S)-1-Amino-etil)-piperidin-1-carboxílico



Se disolvió 4-((1S)-1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.825 g, 4.98 mmol) en dioxano (10 mL) y se añadió HCl 4N en dioxano (5 mL, 1.3 eq.). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron por evaporación rotatoria para dar el compuesto del título como una sal hidrocloreto (1.3 g). ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.46 (s, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.26 (d, J = 13.57 Hz, 2H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 2.86 - 2.61 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 3H), 1.38 (d, J = 6.33 Hz, 3H), 1.34 - 1.23 (m, 2H). HRMS(C) tR = 1.87 min; MS m/z 263.1760 (M+H)⁺

Intermedio 166: (S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etanamina

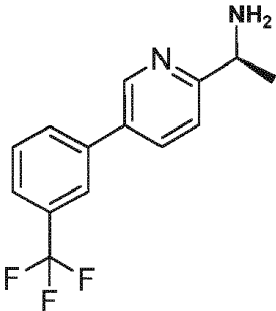
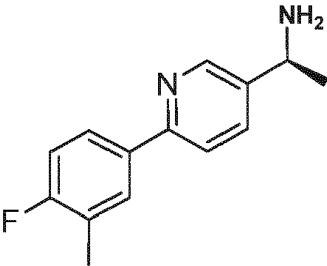
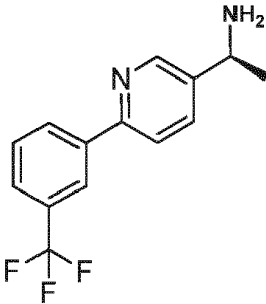
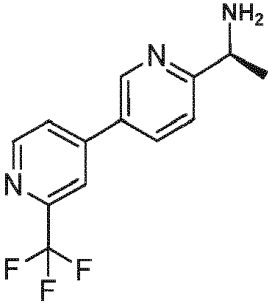
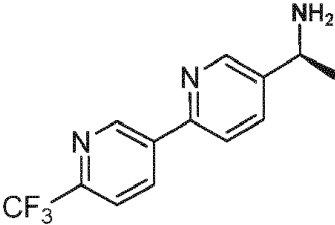
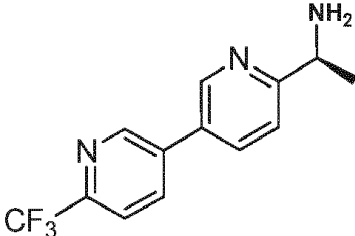
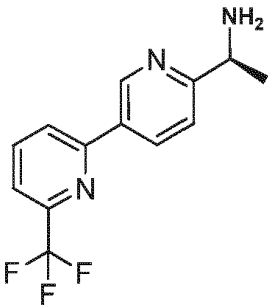
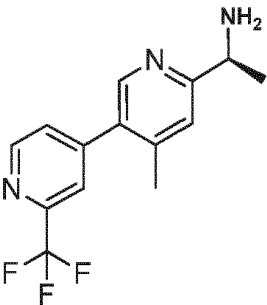
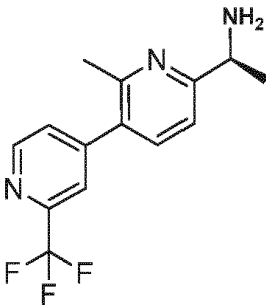


A una solución de (1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo (66 mg, 0.47 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (2 ml, 26 mmol) lentamente a -78°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se concentró y se diluyó con DCM (10 ml). La solución se agitó con 3 equivalentes de resina MP-carbonato (3.28 mmol/g, Biotage) durante 1 hora a temperatura ambiente. La resina se eliminó por filtración y se lavó (2x5 ml) con DCM. El filtrado se concentró y el residuo crudo se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

LCMS tR = 0.97 min; MS m/z 231.1 (M + H).

Los intermedios en la Tabla 9a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 166

Tabla 9a.

Intermedio 167	Intermedio 168	Intermedio 169
		
Intermedio 170	Intermedio 171	Intermedio 172
		
Intermedio 173	Intermedio 174	Intermedio 175
		
Intermedio 176	Intermedio 177	Intermedio 178

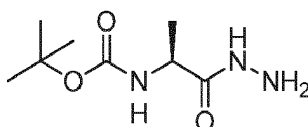
Intermedio 179		

Tabla 9b. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 9a.

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
167: (S)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil)piridin-2-il)etanamina	LCMS tR = 1.12 min; MS m/z 267.7 (M + H).
168: (S)-1-(6-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)etanamina	LCMS tR = 1.05 min; MS m/z 231.4 (M + H).
169: (S)-1-(6-(3-(trifluorometil) fenil)piridin-3-il)etanamina	LCMS tR = 1.14 min; MS m/z 267.4 (M + H).
170: (S)-1-(2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etanamina	LCMS tR = 0.79 min; MS m/z 268.1 (M + H).
171: (S)-1-(6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-5-il)etanamina	LCMS tR = 0.81 min; MS m/z 268.1 (M + H).
172: (S)-1-(6'-(trifluorometil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)etanamina	LCMS tR = 0.81 min; MS m/z 268.1 (M + H).
173: (S)-1-(6-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)etanamina	LCMS tR = 0.89 min; MS m/z 268.1 (M + H).
174: (S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etanamina	LCMS tR = 0.85 min; MS m/z 282.1 (M + H).
175: (S)-1-(2-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etanamina	LCMS tR = 0.86 min; MS m/z 282.1 (M + H).
176: (S)-1-(5-fluoro-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etanamina	LCMS tR = 0.88 min; MS m/z 286.1 (M + H).
177: (S)-1-(5-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etanamina	LCMS tR = 0.89 min; MS m/z 282.1 (M + H).
178: (S)-1-(3-fluoro-4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil) fenil)etanamina	LCMS tR = 0.29 min; MS m/z 280.2 (M + H).

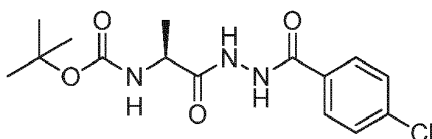
Intermedio: Nombre	Datos analíticos
179: (S)-1-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etanamina	LCMS tR = 0.29 min; MS m/z 273.2 (M + H).

Intermedio 180: (1-hidrazinil-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-tert-butilo



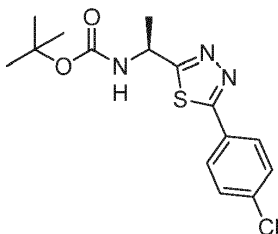
5 Una solución de 2-((tert-butoxicarbonil)amino)propanoato de (S)-metilo (1.00 g, 4.92 mmol) e hidrazina (0.23 mL, 1.5 equiv) en THF (8 mL) fue calentada en un tubo sellado a 72°C por 15 horas. Se añadió hidrazina adicional (0.23 ml, 1.5 equivalentes) y se continuó calentando durante otras 21 horas. La reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró a vacío para dar (1-hidrazinil-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-tert-butilo crudo (1 g, sólido blanco), que se usó sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.20 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 3H).

Intermedio 181: (1-(2-(4-clorobenzoil)hidrazinil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-tert-butilo



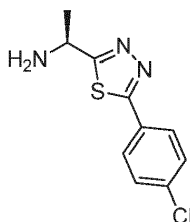
10 Se añadió cloruro de 4-clorobenzoilo (0.63 ml, 4.92 mmol, 1.0 equiv) a una solución de (1-hidrazinil-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-tert-butilo (1.0 g, 4.92 mmol) en DCM (25 mL) a 0°C. Se formó un precipitado blanco. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora y la mezcla de reacción se concentró a continuación a vacío para dar (1-(2-(4-clorobenzoil)hidrazinil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-tert-butilo crudo. (1.55 g), que se usó sin purificación. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H). MS m/z 342.1 (M + H)⁺; Rt-0.69 min.

Intermedio 182: (1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo



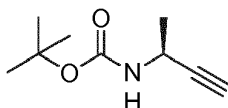
20 Una solución de (1-(2-(4-clorobenzoil)hidrazinil)-1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-tert-butilo (1.0 g, 2.93 mmol) y 2-4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano (1.18 g, 2.93 mmol, 1.0 equiv) en THF (29 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. El lavado de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, usando THF para lavarlo. El filtrado se concentró al vacío. La cromatografía en 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)-tert-butilo (0.600 g, sólido verde claro) con un rendimiento del 60%. ¹H RMN (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). MS m/z 340.1 (M + H)⁺; Rt-0.99 min.

Intermedio 183: (S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etanamina



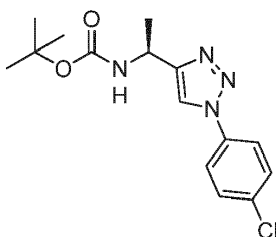
- Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (4.0 M en 1,4-dioxano, 4 ml, 16 mmol, 9 equiv) a una solución de (1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo (600 mg, 1.77 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 3 horas, tiempo en donde se había formado un precipitado blanco. La reacción se concentró a vacío para dar la sal de hidrocloreuro de (S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il) etanamina (480 mg, sólido blanco) con 97% de rendimiento. El material fue utilizado sin purificación. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.10 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS m/z 240.0 (M + H) $^+$; Rt-0.54 min.

Intermedio 184: but-3-in-2-ilcarbamato de (S)-tert-butilo

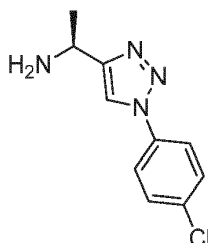


- Una solución de (1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-tert-butilo (500 mg, 2.89 mmol), (1-diazo-2-oxopropil) fosfonato de dimetilo (610 mg, 3.18 mmol, 1.1 equiv), y carbonato de potasio (638 mg, 4.62 mmol, 1.6 equiv) en metanol (14.4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó después 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 Na_2SO_4 , 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)-tert-butilo (0.258 g, sólido blanco) con un rendimiento del 53%. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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 185: (1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)carbamato de (S)-tert-butilo

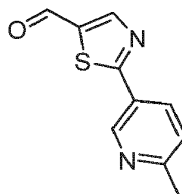


- Una solución de but-3-in-2-ilcarbamato de (S)-tert-butilo (250 mg, 1.48 mmol), 1-azido-4-clorobenceno (227 mg, 1.48 mmol, 1.0 equiv) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.77 ml, 4.43 mmol, 3.0 equiv) se agitó en acetonitrilo anhidro (14.8 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces se añadió yoduro de cobre (I) (563 mg, 2.95 mmol, 2.0 equiv) en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y se diluyó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en 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 blanco) con un rendimiento del 90%. $^1\text{H RMN}$ (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). MS m/z 323.1 (M + H) $^+$; Rt-0.92 min.
- Intermedio 186: (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 donde se había formado un precipitado blanco. La reacción se concentró a vacío para dar la sal hidrocloreuro de (S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il) etanamina (338 mg, sólido blanco) con 99% de rendimiento. El material fue utilizado sin purificación. $^1\text{H RMN}$ (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 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS m/z 223.1 (M + H) $^+$; Rt-0.50 min.

Intermedio 187: 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 equivalentes) en 1,2-dimetoxietano (6.9 ml) se calentó en un reactor de microondas a 110°C durante 20 minutos. La reacción se diluyó a continuación con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc) proporcionó 2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-5-carbaldehído (0.176 g, sólido marrón) con un rendimiento del 41%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). MS *m/z* 205.0 (M + H)⁺; Rt-0.36 min.

Los intermedios en la Tabla 10a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 187.

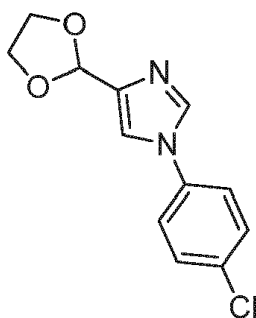
Tabla 10a.

Intermedio 188	Intermedio 189	Intermedio 190

Tabla 10b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada intermedio enumerado en la Tabla 10a.

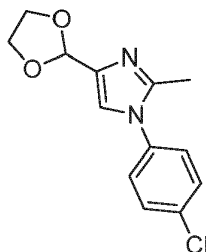
Intermedio: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
188: 2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-5-carbaldehído	10.08 (s, 1H), 9.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H).	MS <i>m/z</i> 205.0 (M + H) ⁺ ; Rt-0.36 min
189: 2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-carbaldehído	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)	MS <i>m/z</i> 259.0 (M + H) ⁺ ; Rt-0.74 min
190: 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)	MS <i>m/z</i> 259.0 (M + H) ⁺ ; Rt-0.76 min

20 Intermedio 191: 1-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-imidazol



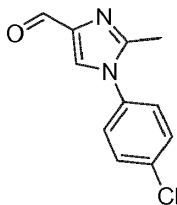
Una solución de etano-1,2-diol (0.081 ml, 1.45 mmol, 1.5 equiv), 1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (200 mg, 0.968 mmol) y ácido canforsulfónico (45 mg, 0.19 mmol, 0.2 equiv) en tolueno (10 ml) se calentó a reflujo con un aparato Dean-Stark durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc con metanol al 7%) proporcionó 1-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-imidazol (0.100 g, sólido de color tostado) con un rendimiento del 41%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 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). MS m/z 251.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; Rt-0.53 min.

10 Intermedio 192: 1-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-1H-imidazol



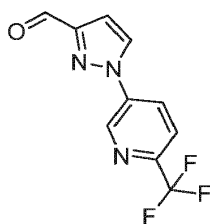
Se añadió una solución de n-butil-litio (1.6 M en hexano, 0.37 ml, 0.60 mmol, 1.5 equiv) a una solución de N,N-diisopropilamina (0.085 ml, 0.60 mmol, 1.5 equiv) en THF (1.5 ml) a -78°C . La solución se agitó a -78°C durante 10 minutos y luego se añadió una solución de 1-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1H-imidazol (100 mg, 0.40 mmol) en THF (1 ml) gota a gota. La solución resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos, y luego se añadió yodometano (0.042 ml, 0.68 mmol, 1.7 equiv). La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se inactivó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml) y el extracto orgánico se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (15 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a vacío para dar 1-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-1H-imidazol crudo. El material se usó sin más purificación. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 2.35 (s, 3H). MS m/z 265.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; Rt-0.57 min.

Intermedio 193: 1-(4-clorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído



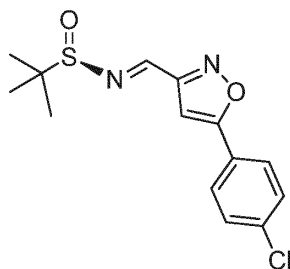
Una solución de 1-(4-clorofenil)-4-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-1H-imidazol (1.05 g, 3.97 mmol) y ácido canforsulfónico (92 mg, 0.40 mmol, 0.1 equiv) en THF (26.5 ml) y agua (13.3 ml) se calentó a 60°C durante 1 hora. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc con metanol al 7%) proporcionó 1-(4-clorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído (0.600 g, sólido de color tostado) con un rendimiento del 69%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). MS m/z 221.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺; Rt-0.47 min.

Intermedio 194: 1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carbaldehído



5 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 equivalentes), yoduro de cobre (I) (0.069 g, 0.36 mmol, 0.05 equiv) y (1R,2R)-N1, N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0.23 ml, 1.46 mmol, 0.2 equiv) en DMF (9.5 mL) se calentó en un recipiente de reacción sellado a 110°C durante 16 horas. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano) proporcionó 1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-carbaldehído (0.470 g, sólido marrón) con un rendimiento del 27%. ¹H RMN (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). MS *m/z* 241.9 (M + H)⁺; Rt-0.78 min.

Intermedio 195: (R,E)-N-((5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfonamida

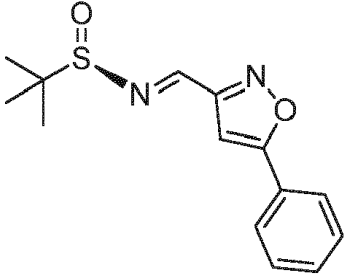
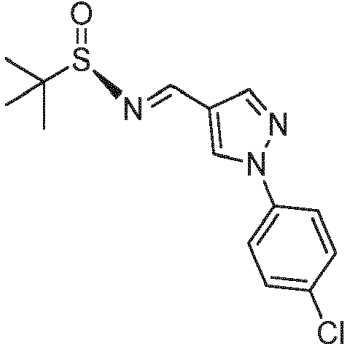
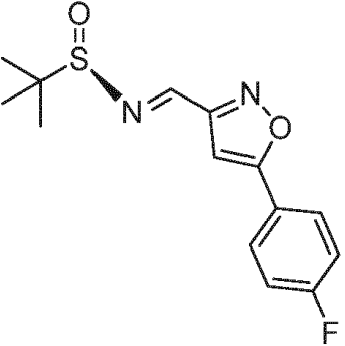
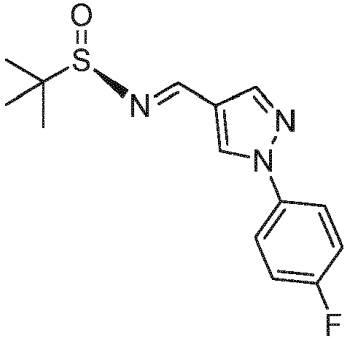
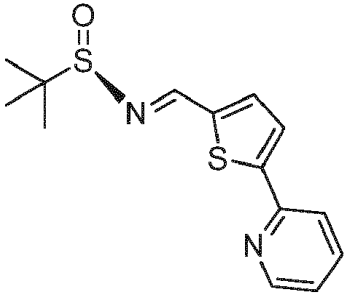
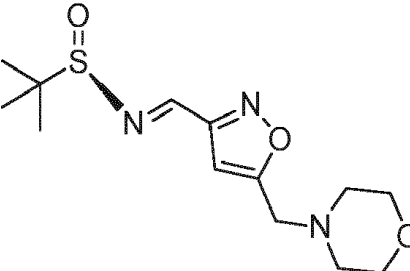
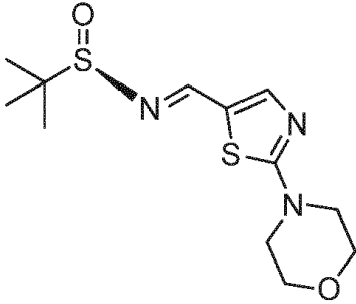
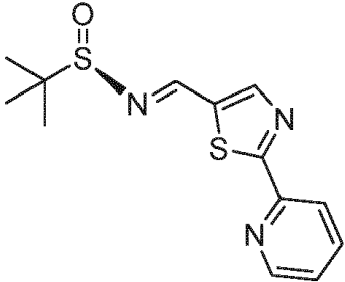
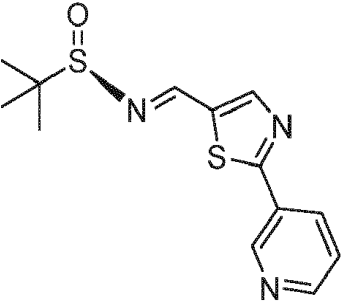


15 Una suspensión de 5-(4-clorofenil)isoxazol-3-carbaldehído (2.00 g, 9.63 mmol), (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1.28 g, 10.6 mmol, 1.1 equiv) y cobre anhidro(II) sulfato (2.31 g, 14.5 mmol, 1.5 equiv) en 1,2-dicloroetano (19 ml) se calentó a 55°C durante 2-18 horas. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite, usando 1,2-dicloroetano para lavar. El filtrado se concentró a vacío para dar (R,E)-N-((5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfonamida crudo en la forma de un sólido verde, que se usó sin más purificación MS *m/z* 311.0 (M + H)⁺; Rt-1.11 min.

20 Los intermedios en la Tabla 11a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 195

Tabla 11a.

Intermedio 196	Intermedio 197	Intermedio 198

Intermedio 199	Intermedio 200	Intermedio 201
		
Intermedio 202	Intermedio 203	Intermedio 204
		
Intermedio 205	Intermedio 206	Intermedio 207
		
Intermedio 208	Intermedio 209	Intermedio 210

Intermedio 211	Intermedio 212	Intermedio 213
Intermedio 214		

Tabla 11b. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 11a.

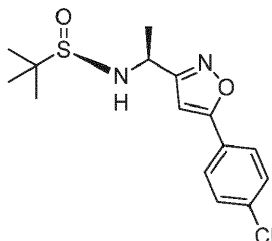
Intermedio: Nombre	Datos analíticos
196: (R,E)-N-((5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfonamida	MS m/z 311.0 (M + H) ⁺ ; Rt-1.11 min

ES 2 665 619 T3

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
197: (R,E)-N-((2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 327.1 (M + H) ⁺ ; Rt-1.13 min
198: (R,E)-2-metil-N-((5-feniltiofen-2-il)metilen)propano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 292.0 (M + H) ⁺ ; Rt-1.05 min
199: (R,E)-2-metil-N-((5-fenilisoxazol-3-il)metilen)propano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 277.1 (M + H) ⁺ ; Rt-1.02 min
200: (R,E)-N-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 310.1 (M + H) ⁺ ; Rt-1.00 min
201: (R,E)-N-((5-(4-fluorofenil)isoxazol-3-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 295.1 (M + H) ⁺ ; Rt-1.00 min
202: (R,E)-N-((1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 294.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.90 min
203: (R,E)-2-metil-N-((5-(piridin-2-il)tiofen-2-il)metilen)propano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 293.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.85 min
204: (R, E)-2-metil-N-((5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)metilen)propano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 300.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.43 min
205: (R, E)-2-metil-N-((2-morfolinotiazol-5-il)metilen)propano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 302.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.69 min
206: (R,E)-2-metil-N-((2-(piridin-2-il)tiazol-5-il)metilen)propano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 294.2 (M + H) ⁺ ; Rt-0.92 min
207: (R,E)-2-metil-N-((2-(piridin-3-il)tiazol-5-il)metilen)propano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 294.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.63 min
208: (R,E)-2-metil-N-((2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)metilen)propano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 294.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.55 min
209: (R,E)-N-((2-(4-(difluorometil) fenil)tiazol-5-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 342.9 (M + H) ⁺ ; Rt-0.86 min
210: (R, E)-2-metil-N-((2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-5-il)metilen)propano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 308.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.58 min
211: (R,E)-2-metil-N-((2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-il)metilen)propano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 362.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.96 min
212: (R,E)-2-metil-N-((2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)tiazol-5-il)metilen)propano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 362.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.97 min
213: (R,E)-2-metil-N-((1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)metilen)propano-2-sulfinamida	MS <i>m/z</i> 345.0 (M + H) ⁺ ; Rt-0.95 min

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
214: (R,E)-N-((1-(4-clorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfenamida	MS <i>m/z</i> 324.0 (M + H) ⁺ ; Rt-0.62 min

Intermedio 215: (R)-N-((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfenamida



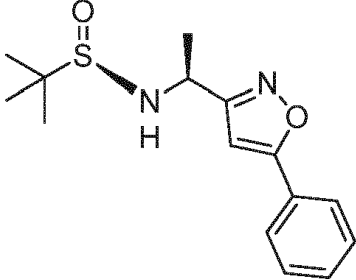
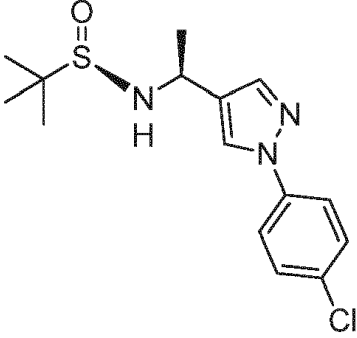
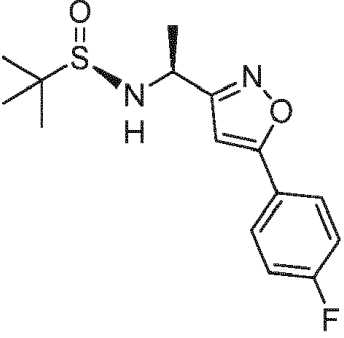
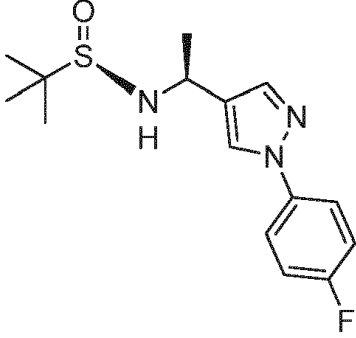
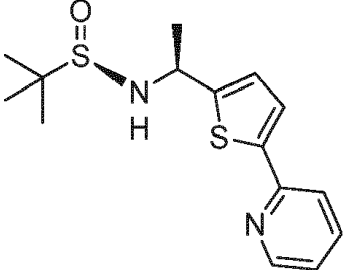
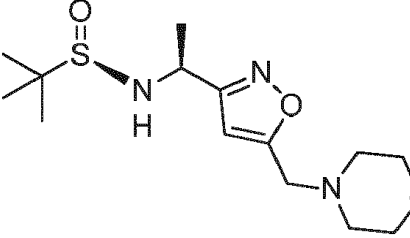
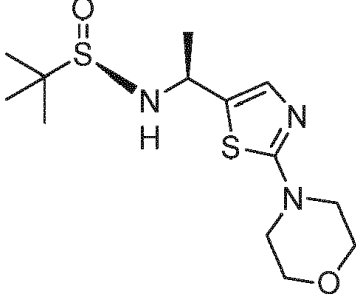
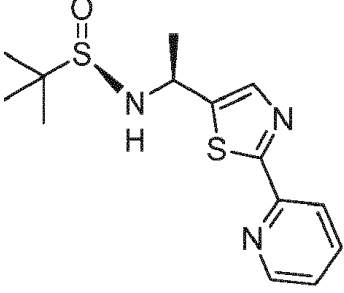
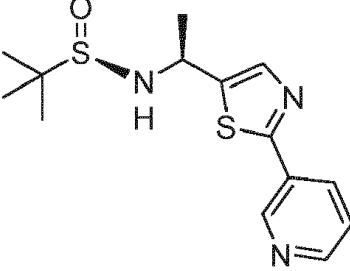
5 Se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio (3.0 M en éter dietílico, 12.8 ml, 38.4 mmol, 4 equivalentes) a una solución de (R,E)-N-((5-(4-clorofenil)isoxazol-3-ilo)metilen)-2-metilpropano-2-sulfenamida (2.98 g, 9.6 mmol) en DCM (96 ml) a 0°C. La solución se volvió naranja, luego se desvaneció a amarillo. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego se inactivó 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 acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron.

10 La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano) proporcionó (R)-N-((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfenamida (1.0 g, sólido blanco) con un rendimiento del 32%. ¹H RMN (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). MS *m/z* 327.0 (M + H)⁺; Rt-0.94 min.

15 Los intermedios en la Tabla 12a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 215.

Tabla 12a.

Intermedio 216	Intermedio 217	Intermedio 218
Intermedio 219	Intermedio 220	Intermedio 221

		
Intermedio 222	Intermedio 223	Intermedio 224
		
Intermedio 225	Intermedio 226	Intermedio 227
		
Intermedio 228	Intermedio 229	Intermedio 230

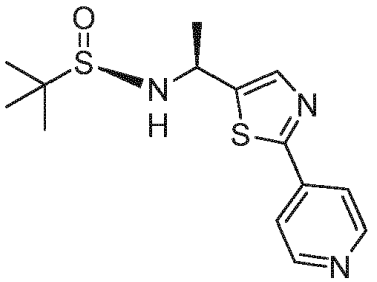
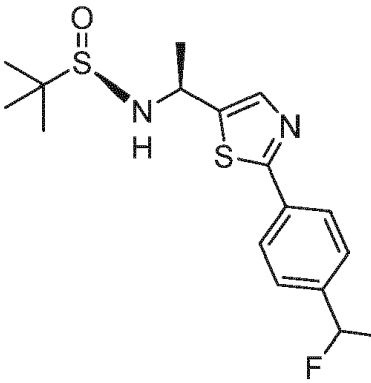
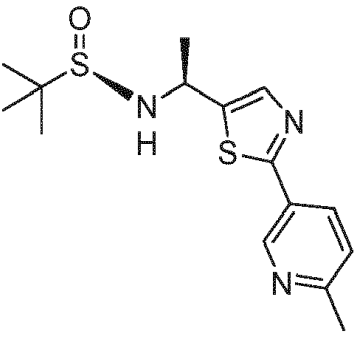
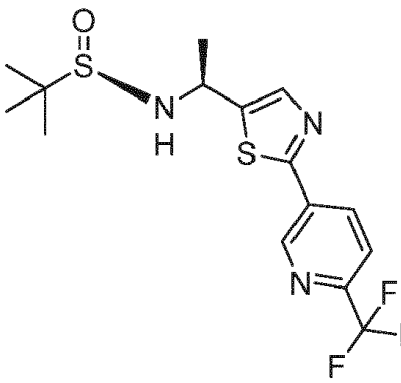
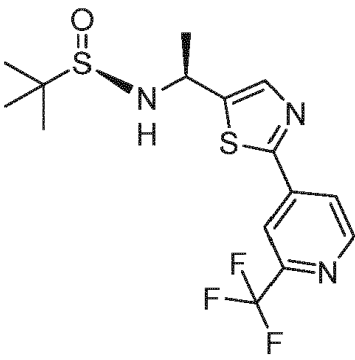
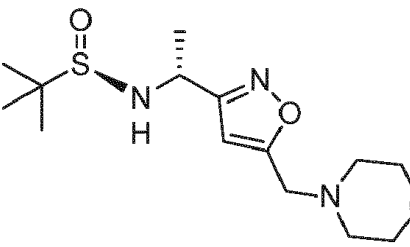
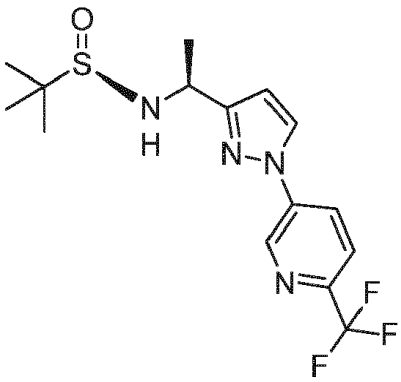
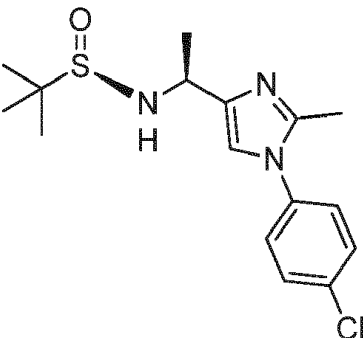
		
Intermedio 231	Intermedio 232	Intermedio 233
		
Intermedio 234	Intermedio 235	
		

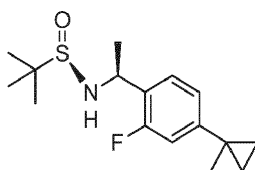
Tabla 12b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada intermedio enumerado en la Tabla 12a.

ES 2 665 619 T3

Intermedio: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
216: (R)-N-((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida	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).	MS m/z 327.0 (M + H) ⁺ ; Rt-0.94 min
217: (R)-N-((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida	CD ₃ OD: 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.83 (m, 1H), 1.71 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H)	MS m/z 343.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.97 min
218: (R)-2-metil-N-((S)-1-(5-feniltiofen-2-il)etil)propano-2-sulfinamida	7.58 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.16 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 1.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.26 (s, 9H)	MS m/z 308.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.95 min
219: (R)-2-metil-N-((S)-1-(5-fenilisoxazol-3-il)etil)propano-2-sulfinamida		MS m/z 293.2 (M + H) ⁺ ; Rt-0.85 min
220: (R)-N-((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida	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)	MS m/z 326.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.89 min
221: (R)-N-((S)-1-(5-(4-fluorofenil)isoxazol-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida	7.77 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.47 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H)	MS m/z 311.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.85 min
222: (R)-N-((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida	7.80 (s, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.14 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.63 (m, 1H), 3.31 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H)	MS m/z 310.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.79 min
223: (R)-2-metil-N-((S)-1-(5-(piridin-2-il)tiofen-2-il)etil)propano-2-sulfinamida	8.53 - 8.59 (m, 1 H), 7.60 - 7.73 (m, 2 H), 7.43 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 7.15 (ddd, J=7.1, 5.0, 1.2 Hz, 1 H), 6.99 (d, J=3.8 Hz, 1 H), 4.84 (quin, J=6.3 Hz, 1 H), 3.43 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 1.70 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.26 (s, 9 H)	MS m/z 309.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.58 min
224: (R)-2-metil-N-((S)-1-(5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)etil)propano-2-sulfinamida		MS m/z 316.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.38 min
225: (R)-2-metil-N-((S)-1-(2-morfolinotiazol-5-il)etil)propano-2-sulfinamida	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)	
226: (R)-2-metil-N-((S)-1-(2-(piridin-2-il)tiazol-5-il)etil)propano-2-sulfinamida	8.60 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 1.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.25 (s, 9H)	MS m/z 310.0 (M + H) ⁺ ; Rt-0.69 min

Intermedio: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
227: (R)-2-metil-N-((S)-1-(2-(piridin-3-il)tiazol-5-il)etil)propano-2-sulfinamida	9.11 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 1.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H)	MS m/z 310.0 (M + H) ⁺ ; Rt-0.50 min
228: (R)-2-metil-N-((S)-1-(2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)etil)propano-2-sulfinamida	8.70 (m, 2H), 7.79 (m, 3H), 4.94 (m, 1H), 1.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	MS m/z 310.2 (M + H) ⁺ ; Rt-0.46 min
229: (R)-N-((S)-1-(2-(4-(difluorometil)fenil)tiazol-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida	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)	MS m/z 359.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.89 min
230: (R)-2-metil-N-((S)-1-(2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-5-il)etil)propano-2-sulfinamida	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)	MS m/z 324.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.49 min
231: (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)	MS m/z 378.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.84 min
232: (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)	MS m/z 378.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.85 min
233: (R)-2-metil-N-((R)-1-(5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)etil)propano-2-sulfinamida		MS m/z 316.2 (M + H) ⁺ ; Rt-0.43 min
234: (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)	MS m/z 361.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.85 min
235: (R)-N-((S)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida	7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.48 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H)	MS m/z 340.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.64 min

Intermedio 236: (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



Etapa 1

5 A un matraz de fondo redondo secado al horno con barra de agitación se añadió 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (5 g, 24.6 mmol), (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (3.28 g, 27.1 mmol) y DCE (49 ml). A esta mezcla se añadió entonces sulfato de cobre (II) (5.90 g, 36.9 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 55°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, lavando los sólidos con CH₂Cl₂. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite amarillo viscoso de (R,E)-N-(4-bromo-2-fluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (7.73 g, 25.2 mmol, rendimiento del 103%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (s, 9 H) 7.31 - 7.42 (m, 2 H) 7.87 (t, *J*=7.87 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H). LCMS *m/z* 307.9 (M + H)⁺, Rt 1.01 min.

Etapa 2

10 A una solución de (R,E)-N-(4-bromo-2-fluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (7.73 g, 25.2 mmol) en CH₂Cl₂ (252 mL), enfriada a 0°C (agua/baño de hielo) bajo nitrógeno, se añadió bromuro de metilmagnesio 3M (33.7 ml, 101 mmol) en Et₂O. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos a 0°C, luego se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y luego se inactivó con la adición lenta de una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 40 a 100%) proporcionó (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (4.93 g, 15.3 mmol, 60% de rendimiento) en la forma de un sólido cristalino blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (s, 9 H) 1.56 (d, *J*=6.70 Hz, 3 H) 3.34 (br. s., 1 H) 4.77 - 4.87 (m, 1 H) 7.19 - 7.31 (m, 3 H). LCMS *m/z* 324.0 (M + H)⁺, Rt 0.90 min.

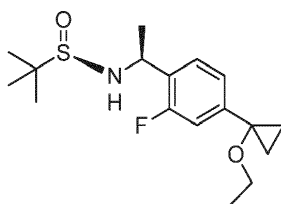
20 Etapa 3

25 A un vial de microondas con barra de agitación se añadió (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2- (1 g, 3.10 mmol), pinacol éster de ácido isopropenilborónico (1.51 ml, 8.07 mmol), DME (8 ml), carbonato de sodio (7.76 ml, 15.5 mmol) (2.0 ac) y PdCl₂(dppf). Aducto de CH₂Cl₂ (0.127 g, 0.155 mmol). El recipiente se tapó y se calentó mediante irradiación de microondas durante 20 minutos a 100°C. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 50 a 100%) proporcionó (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(prop-1-en-2-il) fenil)etilo)-2-metilpropano-2-sulfinamida (830 mg, 2.93 mmol, 94% de rendimiento) en la forma de un sólido cristalino marrón pálido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 1.08 - 1.11 (m, 9 H) 1.47 (d, *J*=6.80 Hz, 3 H) 2.09 (d, *J*=0.54 Hz, 3 H) 4.61 - 4.71 (m, 1 H) 5.14 (t, *J*=1.32 Hz, 1 H) 5.43 (d, *J*=5.58 Hz, 1 H) 5.49 (s, 1 H) 7.24 - 7.30 (m, 1 H) 7.31 - 7.36 (m, 1 H) 7.41 - 7.47 (m, 1 H). LCMS *m/z* 284.0 (M + H)⁺, Rt 0.93 min.

Etapa 4

35 A un matraz de fondo redondo que contenía (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(prop-1-en-2-il) fenil)etil)-2-metilpropano-2- (0.37 g, 1.31 mmol) en DCE (13 ml) a 0°C se añadió en argón dietilzinc (1.0 M en hexanos) (13.1 ml, 13.1 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloroyodometano (0.95 ml, 13.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, después de lo cual se realizó una segunda adición de dietilzinc (1.0 M en hexanos) (13.1 ml, 13.1 mmol) seguido de la adición de cloroyodometano (0.95 ml, 13.1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo y a la mezcla de reacción fría se añadió lentamente una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 20 a 100%) proporcionó un sólido cristalino blanco de (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil) fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (89 mg, 0.299 mmol, rendimiento del 22.92%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.75 - 0.79 (m, 2 H) 0.85 - 0.90 (m, 2 H) 1.20 (s, 9 H) 1.55 (s, 3 H) 1.57 (d, *J*=6.80 Hz, 1 H) 3.34 (d, *J*=5.23 Hz, 1 H) 4.75 - 4.85 (m, 1 H) 6.90 (dd, *J*=12.30, 1.74 Hz, 1 H) 6.97 (dd, *J*=8.05, 1.78 Hz, 1 H) 7.22 (t, *J*=7.97 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 298.1 (M + H)⁺, Rt 1.01 min.

Intermedio 237: (R)-N-((S)-1-(4-(1-etoxiciclopropilo)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



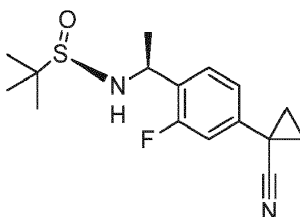
Etapa 1

5 A un vial de microondas con barra de agitación se añadió (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (500 mg, 1.55 mmol) seguido de la adición de tributil(1-etoxivinil)estannano (1.12 g, 3.10 mmol), trietilamina (0.65 ml, 4.65 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (63 mg, 0.078 mmol). A los sólidos se añadió tolueno (10 ml). El vial se tapó y calentó en un baño de arena precalentado a 100°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se cargó en una columna de gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 0 a 10% con regulador NH₄OH al 1%) proporcionó (R)-N-((S)-1-(4-(1-etoxivinil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (498 mg, 1.59 mmol, 102% de rendimiento) en la forma de un aceite viscoso marrón que cristaliza al dejarlo en reposo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (s, 9 H) 1.43 (t, J=6.97 Hz, 3 H) 1.58 (d, J=6.75 Hz, 3 H) 3.35 (d, J=4.74 Hz, 1 H) 3.92 (q, J=6.96 Hz, 2H) 4.23 (d, J=2.79 Hz, 1 H) 4.65 (d, J=2.79 Hz, 1 H) 4.79 - 4.89 (m, 1 H) 7.16 - 7.20 (m, 1 H) 7.29 - 7.34 (m, 1 H) 7.39 (dd, J=8.07, 1.66 Hz, 1 H).

Etapa 2

15 A un matraz de fondo redondo que contenía (R)-N-((S)-1-(4-(1-etoxi-vinil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0.49 g, 1.56 mmol) y cloroyodometano (1.14 ml, 15.6 mmol) en tolueno (15 ml) a 0°C bajo argón se añadió dietilzinc (1.0 M en hexanos) (15.6 ml, 15.6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo y a la mezcla de reacción fría se añadió lentamente una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ 0 a 10%) proporcionó (R)-N-((S)-1-(4-(1-etoxiciclopropil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (145 mg, 0.44 mmol, 28% de rendimiento) en la forma de un aceite marrón viscoso. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.93 - 0.99 (m, 2 H) 1.14 - 1.20 (m, 3 H) 1.21 (s, 9 H) 1.22 - 1.27 (m, 2 H) 1.57 - 1.61 (m, 4 H) 3.35 (d, J=4.98 Hz, 1 H) 3.45 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 4.77 - 4.87 (m, 1 H) 6.98 (dd, J=7.58, 1.43 Hz, 3 H) 7.00 - 7.03 (m, 4 H) 7.28 - 7.32 (m, 1 H). LCMS *m/z* 328.1 (M + H)⁺, Rt 0.95 min.

25 Intermedio 238: (R)-N-((S)-1-(4-(1-cianociclopropil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida



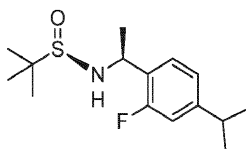
Etapa 1

30 A un vial de microondas con una barra de agitación se añadió (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (300 mg, 0.93 mmol), éster de pinacol del ácido 4-isoxazolborónico (218 mg, 1.12 mmol), aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (76 mg, 0.09 mmol), fluoruro de potasio (2.7 ml, 1.0 M en agua, 2.79 mmol) y finalmente DMSO (9 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno burbujeante (3 min) y el vial se tapó y calentó en un baño de aceite precalentado a 130°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptanos 40 a 100%) proporcionó (R)-N-((S)-1-(4-(cianometil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (136 mg, 0.48 mmol, 52% de rendimiento) en la forma de un aceite marrón viscoso. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.19 (s, 9 H) 1.57 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 3.39 (d, J=4.35 Hz, 1 H) 3.74 (s, 2 H) 4.81 - 4.88 (m, 1 H) 7.04 (d, J=10.66 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=7.97 Hz, 1 H) 7.38 (t, J=7.73 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 283.0 (M + H)⁺, Rt 0.72 min.

Etapa 2

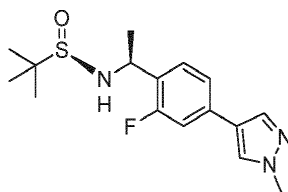
A un vial de centelleo que contenía (R)-N-((S)-1-(4-(cianometil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2- (86 mg, 0.31 mmol) y una barra de agitación, se añadió tolueno (2 ml). A esta mezcla se añadió luego bromuro de tetrabutilamonio (19 mg, 0.06 mmol) seguido de la adición de NaOH (1.52 ml, 1.0 M (acuoso), 1.52 mmol) y 1,2-dibromoetano (0.11 ml, 1.22 mmol). Se tapó el vial y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se añadieron 1,2-dibromoetano (0.11 ml, 1.22 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (19 mg, 0.06 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 horas adicionales. Se añadió una tercera adición de 1,2-dibromoetano (0.11 ml, 1.22 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas adicionales en una bandeja de aluminio precalentada. La mezcla de reacción se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Los compuestos orgánicos se combinaron y se lavaron dos veces con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El material crudo se hizo pasar a través de un pequeño tapón de gel de sílice usando 10% de MeOH:90% de DCM para eluir el producto. La solución se concentró para proporcionar un aceite viscoso naranja de (R)-N-((S)-1-(4-(1-cianociclopropil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (23 mg, 0.08 mmol, 24% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (s, 9 H) 1.38 - 1.44 (m, 2 H) 1.56 (d, J=6.75 Hz, 3 H) 1.73 - 1.79 (m, 2 H) 3.37 (d, J=4.45 Hz, 1 H) 4.78 - 4.88 (m, 1 H) 6.94 (dd, J=11.35, 1.91 Hz, 1 H) 7.09 (dd, J=8.07, 1.91 Hz, 1 H) 7.34 (t, J=7.90 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 309.2 (M + H)⁺, Rt 0.83 min.

Intermedio 239: (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-isopropilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



A un matraz de fondo redondo que contenía (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(prop-1-en-2-il) fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (204 mg, 0.72 mmol) y una barra de agitación se añadió MeOH (7.2 ml). A esta solución se añadió paladio sobre carbono (77 mg, 10%, 0.07 mmol) en MeOH (1 ml). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, en cuyo momento se añadió más paladio sobre carbono (300 mg) en MeOH (5 ml). Se volvió a insertar una atmósfera de hidrógeno y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró para proporcionar un aceite viscoso de color marrón claro de (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-isopropilfenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (149 mg, 0.52 mmol, 73% de rendimiento) que cristaliza al reposar. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (s, 9 H) 1.24 (d, J=5.87 Hz, 6 H) 1.58 (d, J=6.70 Hz, 3 H) 2.89 (dt, J=13.79, 6.90 Hz, 1 H) 3.35 (d, J=5.04 Hz, 1 H) 4.76 - 4.85 (m, 1 H) 6.90 (dd, J=12.03, 1.52 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J=7.90, 1.54 Hz, 1 H) 7.24 (t, J=7.97 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 286.3 (M + H)⁺, Rt 1.01 min.

Intermedio 240: (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



A dos viales de microondas con barras de agitación se les añadió (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.5 g, 4.65 mmol), éster de pinacol del 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 de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (190 mg), 0.23 mmol) dividido entre los dos viales. Los viales se taparon y se calentaron mediante irradiación de microondas durante 20 minutos a 100°C, respectivamente. Las mezclas de reacción se combinaron, se diluyeron con una solución saturada de NH₄Cl y EtOAc. Las fases se sometieron a partición y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 40 a 100%) proporcionó una naranja cristalina de (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.07 g, 3.31 mmol, 71% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.21 (s, 9 H) 1.60 (d, J=6.80 Hz, 3 H) 3.36 (d, J=4.25 Hz, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.79 - 4.91 (m, 1 H) 7.13 (dd, J=11.69, 1.61 Hz, 1 H) 7.23 (dd, J=8.00, 1.64 Hz, 1 H) 7.30 - 7.37 (m, 1 H) 7.60 (s, 1 H) 7.74 (s, 1 H). LCMS *m/z* 324.0 (M + H)⁺, Rt 0.74 min.

Los intermedios en la Tabla 13a se prepararon por un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 240.

Tabla 13a.

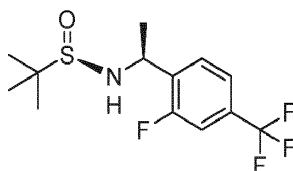
Intermedio 241	Intermedio 242

Tabla 13b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada intermedio enumerado en la Tabla 13.

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

5

Intermedio 243: (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil) fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaamida



Etapa 1

10 A un matraz de fondo redondo secado al horno con barra de agitación se añadió 2-fluoro-4-(trifluorometil) benzaldehído (5 g, 26.0 mmol), (R)-2-metilpropano-2-sulfinaamida (3.47 g, 28.6 mmol) y DCE (52 ml). A esta mezcla se añadió entonces sulfato de cobre (II) (6.23 g, 39.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 55°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, lavando los sólidos con DCE. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite verde viscoso de (R,E)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)encilideno)-2-metilpropano-2-sulfinaamida (7.3 g, 24.7 mmol, rendimiento del 95%). El material se tomó en la siguiente etapa sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.29 (s, 9 H) 7.44 (d, *J*=10.08 Hz, 1 H) 7.51 (d, *J*=8.27 Hz, 1 H) 8.13 (t, *J*=7.46 Hz, 1 H) 8.92 (s, 1 H). LCMS *m/z* 296.0 (M + H)⁺, Rt 1.02 min.

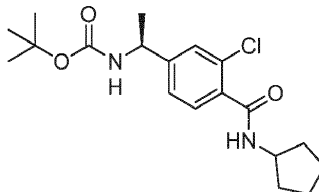
Etapa 2

20 A una solución de (R,E)-N-(2-fluoro-4-(trifluorometil)encilideno)-2-metilpropano-2-sulfinaamida (7.3 g, 24.7 mmol) en CH₂Cl₂ (247 mL) enfriado a 0°C (agua/baño de hielo) bajo nitrógeno, se añadió bromuro de metilmagnesio 3M (33 ml, 99 mmol) en Et₂O. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos a 0°C, luego se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y luego se inactivó con la adición lenta de una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 40 a 100%) proporcionó (R)-N-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil) fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaamida (4.68 g, 15.0 mmol, 61% de

25

rendimiento) en la forma de un sólido cristalino blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (s, 9 H) 1.60 (d, $J=6.80$ Hz, 3 H) 3.38 (d, $J=4.01$ Hz, 1 H) 4.87 - 4.97 (m, 1 H) 7.33 (d, $J=10.32$ Hz, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 7.49 - 7.55 (m, 1 H). LCMS m/z 312.0 (M + H) $^+$, Rt 0.92 min.

Intermedio 244: 1-(3-cloro-4-(ciclopentilcarbamoil) fenil)etilo carbamato de (S)-tert-butilo



5

Etapa 1

A un matraz de fondo redondo con barra de agitación se añadió sal de HCl del ácido 4-((S)-1-aminoetil-2-clorobenzoico (1.05 g, 4.45 mmol) seguido de la adición de THF (40 ml). A esta solución se añadió DIEA (1.86 ml, 10.7 mmol). La mezcla de reacción se vuelve de color blanco opaco seguido de la adición de dicarbonato de di-tert-butilo (1.07 g, 4.89 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se calentó entonces a 60°C durante 2 horas en un baño de aceite. Se añadieron a continuación dicarbonato de di-tert-butilo (1.07 g, 4.89 mmol) y NMP (20 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas a 60°C. Se eliminaron los volátiles. El aceite resultante se diluyó con una solución saturada de NH_4Cl y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar una viscosidad aceite amarillo de ácido (S)-4-(1-(tert-butoxicarbonilamino)etil)-2-clorobenzoico (2.32 g, 6.19 mmol, 139% rendimiento) que contiene algo de exceso de dicarbonato de di-tert-butilo y NMP. LCMS m/z 284.9 (M + H) $^+$ (fragmento de ácido carboxílico + aducto CH_3CN), Rt 0.75 min.

10

15

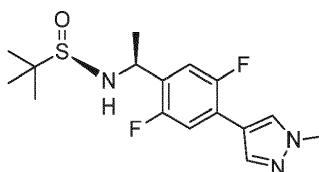
Etapa 2

A un matraz de fondo redondo con barra de agitación se añadió ácido (S)-4-(1-(tert-butoxicarbonilamino)etil)-2-clorobenzoico (450 mg, 1.20 mmol), ciclopentilamina (355 μL , 3.60 mmol), HCl EDC (460 mg, 2.40 mmol), 1-hidroxi-7-aza-benzotriazol (229 mg, 1.68 mmol) y DMF (6 ml). A esta mezcla se añadió después DIEA (629 μL , 3.60 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron hasta obtener un sólido cristalino marrón de 1-(3-cloro-4-(ciclopentilcarbamoil) fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (476 mg, 1.17 mmol, 97% de rendimiento). LCMS m/z 367.0 (M + H) $^+$, Rt 0.90 min.

20

25

Intermedio 245: (R)-N-((S)-1-(2,5-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida



Etapa 1

A un matraz de fondo redondo con barra de agitación se añadió 4-bromo-2,5-difluorobenzaldehído (5.3 g, 24.0 mmol), (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (3.2 g, 26.4 mmol) y DCE (80 ml). A esta mezcla se añadió entonces 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 verde viscoso de (R,E)-N-(4-bromo-2,5-difluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (7.2 g, 22.2 mmol, 93% de rendimiento). El material se tomó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS m/z 326.0 (M + H) $^+$, Rt 1.04 min.

35

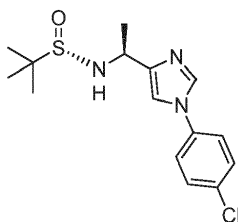
Etapa 2

- 5 A una solución de (R,E)-N-(4-bromo-2,5-difluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (7.2 g, 22.2 mmol en CH₂Cl₂ (200 mL) enfriado a 0°C (agua/baño de hielo) bajo nitrógeno, se añadió bromuro de metilmagnesio 3M (29.6 ml, 89 mmol) en Et₂O. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 horas a 0°C y luego se inactivó con la lenta adición de una solución saturada de NH₄Cl acuosa ajustado a pH 8 con HCl (1N) y extraído con DCM. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas en gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 30 al 100%) proporcionó (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (6.86 g, 20.2 mmol, 91% de rendimiento) LCMS *m/z* 342.1 (M + H)⁺, Rt 0.96 min.

Etapa 3

- 10 A dos viales de microondas con barras de agitación se les añadió (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (500 mg, 1.47 mmol), éster de pinacol del ácido 1-metil-4-1H-pirazolborónico, (917 mg, 4.41 mmol), DME (6 ml), Na₂CO₃ (3.67 ml, 7.35 mmol) (2.0 M acuoso) y aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (60.0 mg, 0.07 mmol) divididos uniformemente entre los dos recipientes. Los recipientes fueron tapados y calentados por irradiación de microondas durante 20 minutos a 100°C. Las mezclas de reacción se combinaron, se diluyeron con una solución saturada de NH₄Cl y EtOAc. Las fases fueron sometidas a partición. 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 en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 60 a 100%) proporcionó (R)-N-((S)-1-(2,5-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenilo)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (370 mg, 1.08 mmol, 73.7% de rendimiento). ¹H RMN (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). LCMS *m/z* 342.1 (M + H)⁺, Rt 0.77 min.

Intermedio 246: (S)-N-((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



Etapa 1

- 25 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-dimetilciclohexano-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 añadió DMF (50 ml). La reacción se selló y se calentó a 110°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl. Se desarrolló un sólido marrón. Se recogió sólido, se lavó con agua y se secó al aire. El material sólido se disolvió después en MeOH al 10%:solución de DCM al 90% y se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para proporcionar un 1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído de color marrón oscuro (8.55 g, 41.4 mmol, 107% de rendimiento). Material utilizado sin más purificación. LCMS *m/z* 207.1 (M + H)⁺, Rt 0.58 min.

Etapa 2

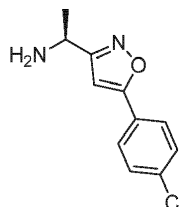
- 35 A una suspensión de (S)-(-)-tert-butanosulfinamida (2.35 g, 19.4 mmol) y 1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (4 g, 19.4 mmol) en DCE (39 ml) se añadió CuSO₄ (4.63 g, 29.0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 18 horas en un baño de aceite. Resultó una suspensión de color marrón oscuro. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite, se enjuagó con DCM. La solución se concentró a continuación sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 100%) proporcionó (S,E)-N-((1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.69 g, 5.45 mmol, 28.2% de rendimiento) en la forma de un sólido marrón claro. LCMS *m/z* 310.0 (M + H)⁺, Rt 0.75 min.

Etapa 3

- 45 A una solución de (S,E)-N-((1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.69 g, 5.45 mmol) en DCM (27 ml), se enfrió a -40°C (acetona/hielo seco) en N₂, se añadió MeMgBr 3M (7.27 ml, 21.8 mmol) en éter dietílico. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora a -40°C. La mezcla de reacción se inactivó con la adición lenta de una solución saturada de NH₄Cl y se diluyó con EtOAc. Las fases se sometieron a partición, la fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron

(Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/MeOH:EtOAc 0 a 5%) proporcionó (S)-N-((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1.11 g, 3.41 mmol, 62% de rendimiento). ¹H RMN (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). LCMS *m/z* 326.1 (M + H)⁺, Rt 0.59 min.

Intermedio 247: (S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etanamina

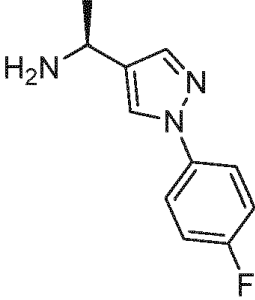
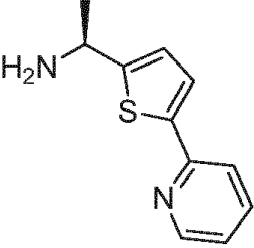
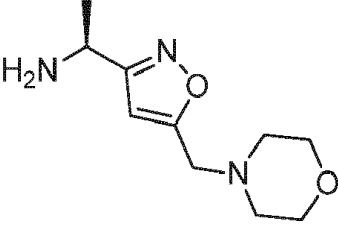
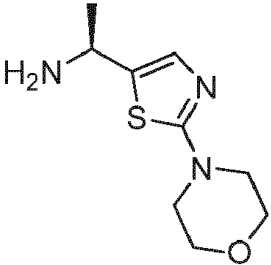
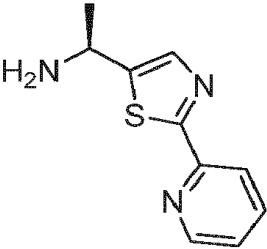
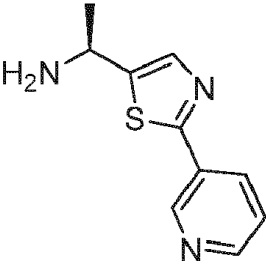
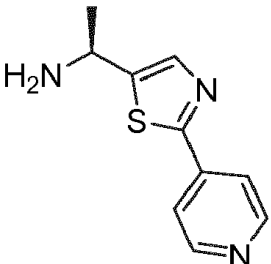
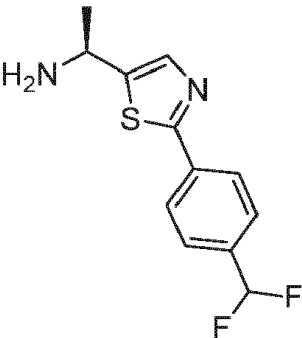
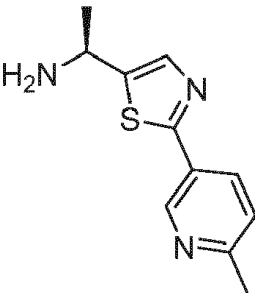
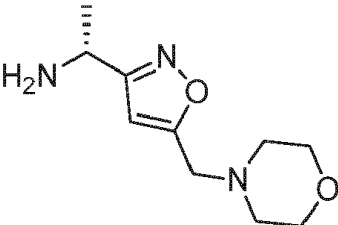


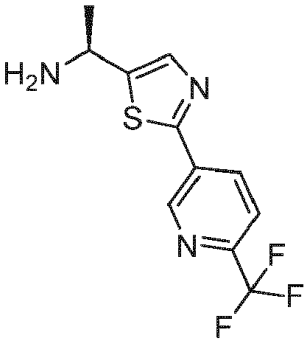
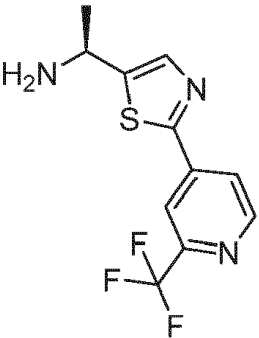
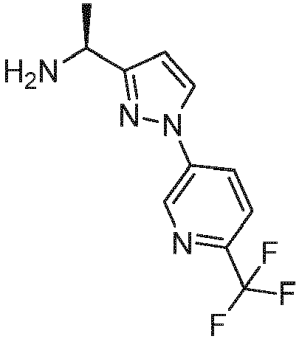
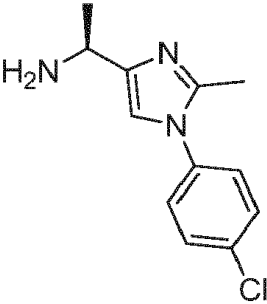
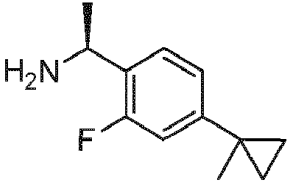
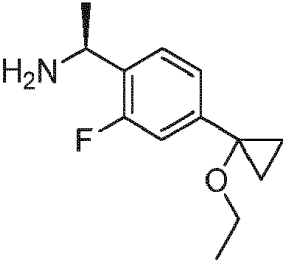
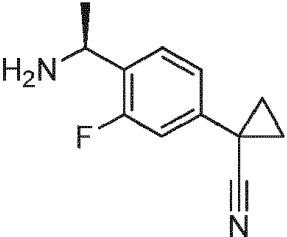
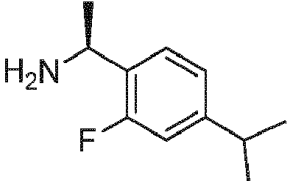
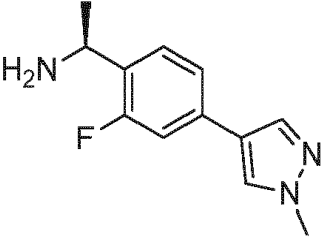
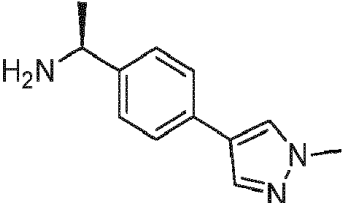
Se añadió una solución de ácido clorhídrico (4.0 M en 1,4-dioxano, 2.1 ml, 8.2 mmol, 2 equiv) a una solución de (R)-N-((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1.34 g, 4.1 mmol) en 1,4-dioxano a temperatura ambiente. Se formó un precipitado. La suspensión se agitó durante 1 hora y luego se concentró a vacío para dar la sal de hidrocloreto de (S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etanamina (1.1 g, sólido amarillo claro), que fue usado sin purificación ¹H RMN (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 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z* 223.1 (M + H)⁺; Rt-0.59 min.

Los intermedios en la Tabla 14a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 247.

Tabla 14a.

Intermedio 248	Intermedio 249	
Intermedio 250	Intermedio 251	Intermedio 252
Intermedio 253	Intermedio 254	Intermedio 255

		
Intermedio 256	Intermedio 257	Intermedio 258
		
Intermedio 259	Intermedio 260	Intermedio 261
		
Intermedio 262	Intermedio 263	Intermedio 264
		

		
Intermedio 265	Intermedio 266	
		
Intermedio 267	Intermedio 268	Intermedio 269
		
Intermedio 270	Intermedio 271	Intermedio 272
		
Intermedio 273	Intermedio 274	Intermedio 275

Intermedio 276	Intermedio 277	

Tabla 14b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada intermedio enumerado en la Tabla 14a.

Intermedio: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm	LCMS
248: (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)	MS m/z 239.9 (M + H) ⁺ ; Rt-0.59 min
249: (S)-1-(5-feniltiofen-2-il) etanamina	7.29 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.99 (m, 2H), 6.89 (dd, J = 3.8, 0.6 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	MS m/z 187.1 (M - NH ₂) ⁺ ; Rt-0.59 min
250: (S)-1-(5-fenilisoxazol-3-il) etanamina	7.87 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 4.72 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	MS m/z 189.2 (M + H) ⁺ ; Rt-0.50 min
251: (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 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	MS m/z 223.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.54 min
252: (S)-1-(5-(4-fluorofenil)isoxazol-3-il) etanamina	7.92 (dd, J = 9.0, 5.2 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 4.71 (q, 7.0 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 7.0 Hz, 3H)	MS m/z 207.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.51 min
253: (S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il) etanamina	8.39 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 9.2, 4.6 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 9.1, 8.4 Hz, 2H), 4.60 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	MS m/z 207.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.46 min

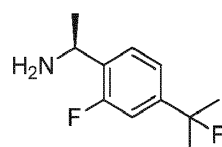
ES 2 665 619 T3

Intermedio: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm	LCMS
254: (S)-1-(5-(piridin-2-il)tiofen-2-il)etanamina	8.73 - 8.78 (m, 1 H), 8.57 (td, J=8.0, 1.6 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 7.92 (ddd, J=7.5, 6.0, 1.1 Hz, 1 H), 7.50 (dd, J=4.0, 0.6 Hz, 1 H), 4.91 - 4.98 (m, 1 H) 1.80 (d, J=6.8 Hz, 3 H)	MS m/z 206.0 (M + H) ⁺ ; Rt-0.35 min
255: (S)-1-(5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)etanamina	6.97 (s, 1H), 4.72 (m, 3H), 3.96 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H)	MS m/z 212.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.14 min
256: (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)	MS m/z 197.0 (M - NH ₂) ⁺ ; Rt-0.26 min
257: (S)-1-(2-(piridin-2-il)tiazol-5-il)etanamina	8.68 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 4.99 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	MS m/z 189.0 (M - NH ₂) ⁺ ; Rt-0.39 min
258: (S)-1-(2-(piridin-3-il)tiazol-5-il)etanamina	9.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.14 (m, 1H), 8.96 (m, 1H), 8.23 (ddd, J = 8.3, 5.8, 0.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 5.04 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	MS m/z 189.0 (M - NH ₂) ⁺ ; Rt-0.25 min
259: (S)-1-(2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)etanamina	8.97 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.62 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.29 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 5.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	MS m/z 189.0 (M - NH ₂) ⁺ ; Rt-0.24 min
260: (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)	MS m/z 256.0 (M + H) ⁺ ; Rt-0.56 min
261: (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 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	MS m/z 220.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.27 min
262: (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 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	MS m/z 274.0 (M + H) ⁺ ; Rt-0.51 min
263: (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 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	MS m/z 274.0 (M + H) ⁺ ; Rt-0.51 min
264: (R)-1-(5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)etanamina	7.01 (s, 1H), 4.74 (m, 3H), 4.00 - 3.86 (br m, 4H), 3.45 - 3.37 (br m, 4H), 1.70 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	MS m/z 212.2 (M + H) ⁺ ; Rt-0.14 min
265: (S)-1-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)etanamina	9.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.68 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 6.9 Hz, 3H)	MS m/z 257.0 (M + H) ⁺ ; Rt-0.12 min
266: (S)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il)etanamina	7.83 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 4.75 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.79 (d, J = 7.0 Hz, 3H)	MS m/z 236.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.45 min

ES 2 665 619 T3

Intermedio: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm	LCMS
267: (S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil) fenil)etanamina		MS m/z 194.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.60 min.
268: (S)-1-(4-(1-etoxiciclopropil)-2-fluorofenil)etanamina	(D ₂ O) 0.98 (s, 1 H) 1.03 - 1.08 (m, 2 H) 1.14 (t, J=7.09 Hz, 1 H) 1.25 - 1.30 (m, 2 H) 1.64 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 3.45 - 3.59 (m, 2 H) 7.16 (dd, J=5.58, 1.47 Hz, 1 H) 7.17 - 7.21 (m, 1 H) 7.40 - 7.48 (m, 1 H)	MS m/z 224.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.56 min.
269: (S)-1-(4-(1-aminoetil)-3-fluorofenil) ciclopropanocarbonitrilo		MS m/z 205.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.44 min.
270: (S)-1-(2-fluoro-4-isopropilfenil) etanamina		MS m/z 182.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.59 min.
271: (S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil)etanamina		MS m/z 220.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.43 min.
272: (S)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil)etanamina		MS m/z 185.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.41 min.
273: (S)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il) fenil)etanamina	(D ₂ O) 1.66 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 4.76 - 4.82 (m, 1 H) 7.39 - 7.52 (m, 3 H) 8.16 (s, 2 H)	MS m/z 206.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.37 min.
274: (S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil) fenil)etanamina	(D ₂ O) 1.67 (d, J=6.94 Hz, 3 H) 4.84 (q, J=6.94 Hz, 1 H) 7.54 - 7.70 (m, 3 H)	MS m/z 208.0 (M + H) ⁺ , Rt 0.51 min.
275: (S)-4-(1-aminoetil)-2-cloro-N-ciclopentilbenzamida		MS m/z 267.0 (M + H) ⁺ , Rt 0.50 min.
276: (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 (q, J=7.11 Hz, 1 H) 3.91 (s, 3 H) 7.28 (dd, J=11.10, 6.26 Hz, 1 H) 7.44 (dd, J=11.18, 6.24 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.06 (d, J=1.86 Hz, 1 H)	MS m/z 239.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.45 min.
277: (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, 1 H) 7.61 (q, J=9.00 Hz, 4 H) 8.00 (s, 1 H) 9.04 (s, 1 H)	MS m/z 222.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.44 min.

Intermedio 278: (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-metilpropano-2-sulfonamida (1.02 g, 3.60 mmol) se añadió dioxano (7 ml). A esta solución homogénea se añadió luego HCl en dioxano (1.80 ml, 7.20 mmol, 4M). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los volátiles fueron eliminados. Se añadió Et₂O y la mezcla se sometió a sonicación brevemente. Los volátiles fueron eliminados de nuevo. Se añadió Et₂O y el sólido se recogió y se lavó con Et₂O para proporcionar una sal blanca de HCl de (S)-1-(2-fluoro-4-(prop-1-en-2-il) fenil)etanamina (742 mg, 3.44 mmol, 96% de rendimiento). ¹H RMN (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). LCMS *m/z* 163.2 (fragmento desamino) (M + H)⁺, Rt 0.56 min.

10 Etapa 2

15 A un RBF que contenía (S)-1-(2-fluoro-4-(prop-1-en-2-il) fenil)etanamina (742 mg, 3.44 mmol) se añadió NMP (7 ml). A esta solución se añadió entonces TEA (959 µl, 6.88 mmol) seguido de la adición de dicarbonato de di-*tert*-butilo (976 mg, 4.47 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptanos 0 a 100%) proporcionó de (S)-*tert*-butilo (1-(2-fluoro-4-(prop-1-en-2-il) fenil)etil)carbamato (1.28 g), 4.58 mmol, 133% de rendimiento) en la forma de un sólido cristalino blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.40 - 1.48 (m, 12 H) 2.12 (d, *J*=0.44 Hz, 3 H) 4.98 (br. s., 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). LCMS *m/z* 163.0 (fragmento desamino) (M + H)⁺, Rt 1.13 min.

20 Etapa 3

25 A un matraz de fondo redondo que contenía (1-(2-fluoro-4-(prop-1-en-2-il) fenil)etil)carbamato de (S)-*tert*-butilo (1.28 g, 4.58 mmol) se añadió DCM (23 ml). La solución homogénea se enfrió a -70°C en un baño de acetona/hielo seco. Luego, se hizo burbujear suavemente ozono (g) a través de la solución durante 25 minutos, momento en el cual la solución adquirió un color azul pálido. Luego 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 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua. Las fases fueron sometidas a partición. Fase acuosa extraída con DCM. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 60%) proporcionó de (S)-*tert*-butilo (1-(4-acetil-2-fluorofenil)etil)carbamato (296 mg, 1.05 mmol, 23% de rendimiento) como aceite incoloro que cristaliza por reposo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 - 1.49 (m, 12 H) 2.59 (s, 3 H) 5.01 (br. s., 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). LCMS *m/z* 267.1 (fragmento de ácido carboxílico + CH₃CN) (M + H)⁺, Rt 0.89 min.

Etapa 4

35 A una solución de (1-(4-acetil-2-fluorofenil)etil)carbamato de (S)-*tert*-butilo (296 mg, 1.05 mmol) en DCM (5.2 mL), enfriada a 0°C (agua/baño de hielo) bajo N₂, se añadió 3M de MeMgBr (1.4 ml, 4.21 mmol) en éter dietílico. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 minutos a 0°C. Luego, gradualmente, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y luego se inactivó con la adición lenta de una solución saturada de NH₄Cl y se diluyó con DCM. Las fases se sometieron a partición, la fase acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar (1-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il) fenil)etil) carbamato de (S)-*tert*-butilo (288 mg, 0.97 mmol, 92% de rendimiento) en la forma de un aceite incoloro que cristaliza lentamente al dejarlo en reposo. ¹H RMN (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).

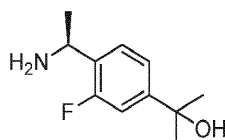
Etapa 5

45 A un RBF que contenía de (S)-*tert*-butilo (1-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il) fenil)etil)carbamato (288 mg, 0.97 mmol) se añadió DCM (5 ml) del la solución incolora resultante se enfrió a -70°C en un baño de hielo seco/acetona. A esta solución fría bajo N₂ se añadió entonces DAST (0.26 ml, 1.94 mmol), la mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 1 hora a -70°C. A la solución fría se añadió hielo y la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con DCM, las fases se sometieron a partición y la fase acuosa se extrajo con DCM. Se combinaron las capas orgánicas, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 50%) proporcionó (1-(2-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il) fenil)etil)carbamato de (S)-*tert*-butilo (126 mg, 0.42 mmol, 44% de rendimiento) en la forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.39 - 1.49 (m, 12 H) 1.66 (d, *J*=21.52 Hz, 6 H) 4.97 (br. s., 1 H) 7.04 - 7.12 (m, 2 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H). LCMS *m/z* 285.1 (fragmento de ácido carboxílico + CH₃CN) (M + H)⁺, Rt 1.06 min.

Etapa 6

5 A un matraz de fondo redondo que contenía (1-(2-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il) fenil)etil)carbamato de (S)-tert-butilo (126 mg, 0.42 mmol) se añadió HCl en dioxano (2.1 mL, 8.42 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles fueron eliminados. Luego se añadió Et₂O y la mezcla se sometió a sonicación brevemente. Los volátiles se eliminaron una vez más para proporcionar una sal de HCl de (S)-1-(2-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il) fenil)etanamina (104 mg, 0.44 mmol, rendimiento del 105%) como sólido blanco. ¹H RMN (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). LCMS *m/z* 200.1 (M + H)⁺, Rt 0.54 min.

Intermedio 279: (S)-2-(4-(1-aminoetil)-3-fluorofenil)propan-2-ol



Etapa 1

15 A un vial de microondas con barra de agitación se añadió (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1 g, 3.10 mmol) seguido de la adición de tributil(1-etoxivinil)estannano (2.24 g, 6.21 mmol), TEA (1.3 ml, 9.31 mmol) y el aducto de PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ (0.127 g, 0.155 mmol). A los sólidos se añadió luego tolueno (10 ml). El vial se tapó y calentó por irradiación de microondas a 100°C durante 30 min. A esta mezcla de reacción se añadieron 1 ml de TFA para intentar convertir el éter de vinilo en la cetona que no tuvo éxito. La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó luego con una solución saturada de NaHCO₃ a pH 8. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 40 a 100%) proporcionó (R)-N-((S)-1-(4-(1-etoxivinil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (0.60 g, 1.91 mmol, 62% de rendimiento) como un residuo viscoso amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (s, 9 H) 1.43 (t, *J*=6.94 Hz, 3 H) 1.56 - 1.63 (m, 5 H) 3.36 (d, *J*=3.13 Hz, 1 H) 3.92 (q, *J*=6.96 Hz, 2 H) 4.23 (br. s., 1 H) 4.65 (s, 1 H) 4.79 - 4.91 (m, 1 H) 7.30 (s, 2 H) 7.40 (d, *J*=8.02 Hz, 1 H).

Etapa 2

25 A un matraz de fondo redondo que contenía (R)-N-((S)-1-(4-(1-etoxivinil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (600 mg, 1.91 mmol) se añadió MeOH (19 ml). A esta solución homogénea se añadió luego HCl (ac) (3.2 ml, 19.1 mmol, 3M). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los volátiles fueron luego eliminados. El residuo se trituró con Et₂O para proporcionar (S)-1-(4-(1-aminoetil)-3-fluorofenil)etanona (0.43 g, 1.98 mmol, 103% de rendimiento) como una sal de HCl. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 1.67 (d, *J*=6.99 Hz, 3 H) 2.64 (s, 3 H) 4.80 - 4.87 (m, 1 H) 7.61 (t, *J*=7.73 Hz, 1 H) 7.77 (dd, *J*=11.30, 1.66 Hz, 1 H) 7.87 (dd, *J*=8.09, 1.64 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 182.0 (M + H)⁺, Rt 0.36 min.

Etapa 3

35 A un matraz de fondo redondo con barra de agitación se añadió (S)-1-(4-(1-aminoetil)-3-fluorofenil)etanona (0.43 g, 1.98 mmol) seguido de la adición de NMP (9.9 ml). A esta solución se añadió luego DIEA (0.83 ml, 4.74 mmol) y dicarbonato de di-tert-butilo (0.95 g, 4.35 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 100%) proporcionó 1-(4-acetil-2-fluorofenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (369 mg, 1.31 mmol, 66.4% de rendimiento) en la forma de un aceite incoloro que cristaliza por reposo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 - 1.49 (m, 12 H) 2.59 (s, 3 H) 5.01 (br. s., 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). LCMS *m/z* 267.1 (fragmento de ácido carboxílico + CH₃CN) (M + H)⁺, Rt 0.89 min.

Etapa 4

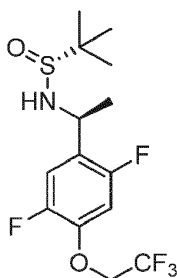
45 A una solución de (1-(4-acetil-2-fluorofenil)etil)carbamato de (S)-tert-butilo (200 mg, 0.71 mmol) en DCM (7.1 mL), enfriado a 0°C (agua/baño de hielo) en N₂, se añadieron 3M de MeMgBr (10.95 ml, 2.84 mmol) en éter dietílico. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 5 minutos a 0°C. Luego, gradualmente, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y luego se inactivó con la lenta adición de una solución saturada de NH₄Cl y se diluyó con DCM. Las fases se sometieron a partición, la fase acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar (1-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il) fenil)etil)carbamato de (S)-tert-butilo (184 mg, 0.62 mmoles, 87% de rendimiento) en la forma de un aceite incoloro que cristaliza

lentamente al dejarlo en reposo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 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

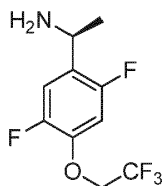
5 A un matraz de fondo redondo que contenía (1-(2-fluoro-4-(2-hidroxiopropan-2-il) fenil)etil)carbamato de (S)-tert-butilo (184 mg, 0.62 mmol) y una barra de agitación se añadió dioxano (2 ml). A esta mezcla de reacción se añadió luego HCl en dioxano (0.93 ml, 3.71 mmol, 4.0 M). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Los volátiles fueron luego eliminados. El residuo se trituró con Et_2O para producir (S)-2-(4-(1-aminoetil)-3-fluorofenil)propan-2-ol (142 mg, 0.61 mmol, 98% de rendimiento) como una sal de HCl. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 1.53 (s, 6 H) 1.64 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 3.73 (s, 1 H) 7.28 - 7.37 (m, 2 H) 7.42 - 7.48 (m, 1 H). LCMS m/z 198.1 (M + H) $^+$, Rt 0.37 min.

Intermedio 280: (R)-N-((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



15 A una mezcla de 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (58.0 mg, 0.341 mmol), (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (580 mg, 1.705 mmol), Cs_2CO_3 (1555 mg, 4.77 mmol), yoduro de cobre (I) (32.5 mg, 0.170 mmol), se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (871 μl , 11.93 mmol). La reacción se selló y se calentó a 78°C durante 24 horas. La LCMS indicó la conversión completa al producto. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 ml). La mezcla se filtró a través de un lecho de celite y el lecho se enjuagó con EtOAc (20 ml). El producto orgánico se lavó con agua (2x15 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo luego se filtró a través de un lecho de gel de sílice (30 g) con EtOAc/heptano (1:3) para dar (R)-N-((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0.601 g). LCMS (B) m/z 360.1 (M + H) $^+$

Intermedio 281: (S)-1-(2,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etanamina



25 A una solución de (R)-N-((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0.601g), 1.672 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió gota a gota HCl (0.836 ml, 3.34 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La LCMS indicó la conversión completa al producto. La mezcla de reacción se concentró y se añadió DCM (20 ml) y solución saturada de NaHCO_3 (10 ml) al residuo. La mezcla se agitó durante 10 minutos y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo luego con DCM (2x10 ml) y la combinación orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el producto crudo. LCMS (B) m/z 256.2 (M + H) $^+$

30 Los intermedios en la Tabla 15a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 281.

Tabla 15a.

Intermedio 282	Intermedio 283	Intermedio 284

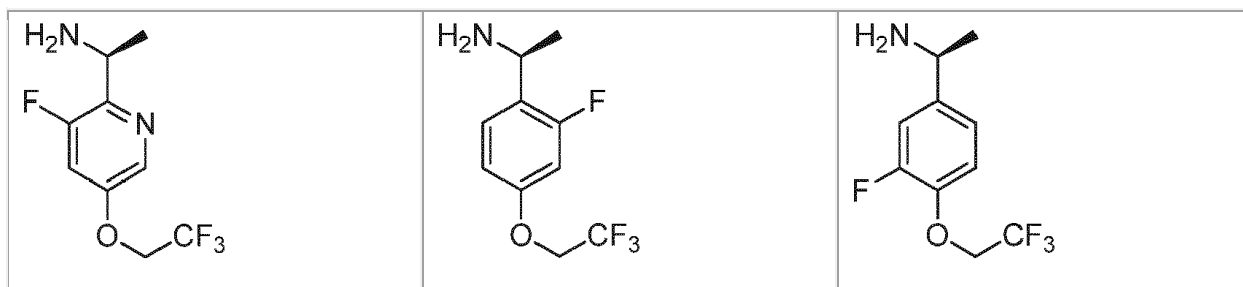
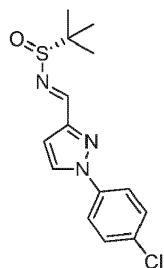


Tabla 15b. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 15a.

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
282: (S)-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)etanamina	LCMS m/z (M + H) ⁺ 239.2, RT 0.52 min.
283: (S)-1-(2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etanamina	LCMS m/z (M + H) ⁺ 238.3, RT 0.57 min.
284: (S)-1-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etanamina	LCMS m/z (M + H) ⁺ 238.3, RT 0.58 min.

Intermedio 285: (R,E)-N-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida



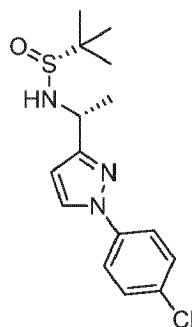
5

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-dimetilciclohexano-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 añadió tolueno (20 ml). La reacción se selló y se calentó a 110°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). La combinación orgánica se secó a continuación (Na₂SO₄) y se concentró para dar 1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-carbaldehído crudo (1.86 g, 9.0 mmol), a lo que se añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1.20 g, 9.90 mmol), CuSO₄ (2.155 g, 13.50 mmol) y DCE (30 ml). La reacción se selló, se calentó a 60°C durante 18 horas. Resultó una suspensión de color verde oscuro. La mezcla de reacción se enfrió luego a 20°C, se filtró a través de un lecho de celite, se enjuagó con DCM. La solución se concentró a continuación para dar el producto crudo final en la forma de un aceite verde claro. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Heptano). LCMS (B) m/z 310.3 (M + H)⁺

10

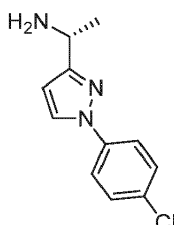
15

Intermedio 286: (R)-N-((R)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



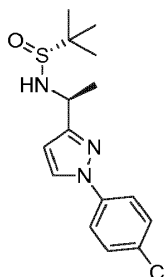
- 5 A una solución de (R,E)-N-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinaida (2.12 g, 6.84 mmol) en DCM (40 ml) a -40°C se añadió bromuro de metilmagnesio (9.12 ml, 27.4 mmol). La reacción se agitó a -40°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó luego con una solución saturada de NH₄Cl (20 ml). La capa acuosa se ajustó a pH=8 con HCl (1M) y se extrajo con DCM (2x200 ml). La combinación orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó a continuación mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar (R)-N-((R)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida (1.11 g). LCMS (B) *m/z* 326.3 (M + H)⁺

Intermedio 287: (R)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etanamina



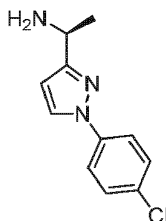
- 10 A una solución de (R)-N-((R)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida (0.98 g, 3.01 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió gota a gota HCl (1.504 ml, 6.01 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La LCMS indicó la conversión completa al producto. La mezcla de reacción se concentró y se añadió DCM (20 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) al residuo. La mezcla se agitó durante 10 minutos y las fases se separaron. Después, la capa acuosa se extrajo con DCM (2x10 ml) y la fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto (0.556 g). LCMS (B) *m/z* 222.2 (M + H)⁺

- 15 Intermedio 288: (R)-N-((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida



- 20 A una solución de (R,E)-N-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinaida (2.12 g, 6.84 mmol) en DCM (40 ml) a -40°C se añadió bromuro de metilmagnesio (9.12 ml, 27.4 mmol). La reacción se agitó a -40°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó luego con una solución saturada de NH₄Cl (20 ml). La capa acuosa se ajustó a pH=8 con HCl (1M) y se extrajo con DCM (2x200 ml). La combinación orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/heptano) para dar (R)-N-((R)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida (1.01 g). LCMS (B) *m/z* 326.3 (M + H)⁺

Intermedio 289: (S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etanamina



- 25 A una solución de (R)-N-((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinaida (0.98 g, 3.01 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió gota a gota HCl (1.504 ml, 6.01 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La LCMS indicó la conversión completa al producto. La mezcla de reacción se concentró y se añadió DCM (20 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) al residuo. La mezcla se agitó durante 10 minutos y las fases se separaron. Después, la capa acuosa se extrajo con DCM (2x10 ml) y la fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto crudo (0.501 g). LCMS (B) *m/z* 222.2 (M + H)⁺

Los intermedios en la Tabla 16a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 289.

Tabla 16a.

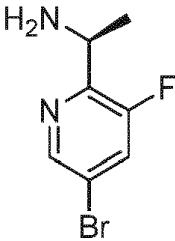
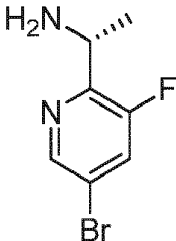
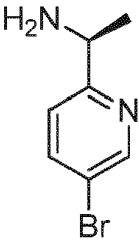
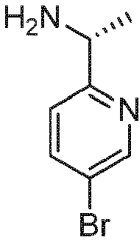
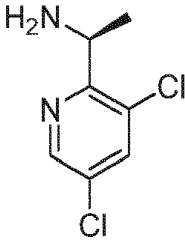
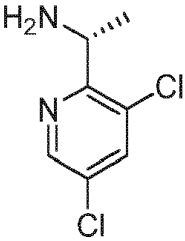
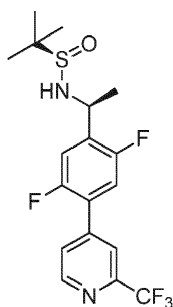
Intermedio 290	Intermedio 291	Intermedio 292
		
Intermedio 293	Intermedio 294	Intermedio 295
		

Tabla 16b. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 16a.

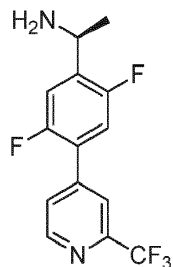
Intermedio: Nombre	Datos analíticos
290: (S)-1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)etanamina	LCMS(B) m/z (M + H) ⁺ 219.0, 221.0, RT 0.37 min.
291: (R)-1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)etanamina	LCMS(B) m/z (M + H) ⁺ 219.0, 221.0, RT 0.38 min.
292: (S)-1-(5-bromopiridin-2-il)etanamina	LCMS(B) m/z (M + H) ⁺ 201.0, 203.0, RT 0.37 min.
293: (R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etanamina	LCMS(B) m/z (M + H) ⁺ 201.0, 203.0, RT 0.40 min.
294: (S)-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)etanamina	LCMS(B) m/z (M + H) ⁺ 191.1, RT 0.45 min.
295: (R)-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)etanamina	LCMS(B) m/z (M + H) ⁺ 191.1, RT 0.44 min.

5 Intermedio 296: (R)-N-((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il) fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida



5 A una solución de (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (230 mg, 0.676 mmol) en dioxano/H₂O (5 ml/1 ml) se añadió 2'-(diciclohexilfosfino)-2,6-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-sulfonato de sodio (34.7 mg, 0.068 mmol), ácido (2-(trifluorometil)piridin-4-il) borónico (194 mg, 1.014 mmol), K₂CO₃ (234 mg, 1.690 mmol) seguido de Pd₂dba₃ (31.0 mg, 0.034 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 110°C y se agitó durante 2 horas. La LCMS muestra la conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo luego con EtOAc (2x20 ml). La fase orgánica combinada se concentró a continuación. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano al 50% en EtOAc hasta MeOH al 10% en EtOAc) para dar el producto. (0.25 g). LCMS (B) *m/z* 407.6 (M + H)⁺

10 Intermedio 297: (S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il) fenil) etanamina



15 A una solución de (R)-N-((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0.98 g, 3.01 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió gota a gota HCl (1.504 ml, 6.01 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La LCMS indicó la conversión completa al producto. La mezcla de reacción se concentró y se añadió DCM (20 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) al residuo. La mezcla se agitó durante 10 minutos y las fases se separaron. Después, la capa acuosa se extrajo con DCM (2x10 ml) y la fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto crudo (0.501 g). LCMS (B) *m/z* 303.2 (M + H)⁺

Los compuestos intermedios en la Tabla 17a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 297.

20

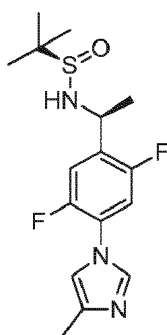
Tabla 17a.

Intermedio 298	Intermedio 299	Intermedio 300

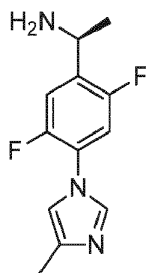
Tabla 17b. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 17a.

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
298: (S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-metilpiridin-4-il) fenil)etanamina	LCMS(B) m/z (M + H) ⁺ 249.2, RT 0.34 min.
299: (S)-1-(2,5-difluoro-4-(6-metilpiridin-3-il) fenil)etanamina	LCMS(B) m/z (M + H) ⁺ 249.1, RT 0.32 min.
300: (S)-1-(2,5-difluoro-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) fenil) etanamina	LCMS(B) m/z (M + H) ⁺ 303.2, RT 0.64 min.

Intermedio 301: (R)-N-((S)-1-(2,5-difluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida

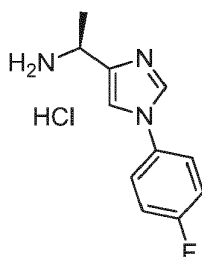


- 5 A una solución de di-tert-butil (2',4',6'-triisopropil-3,4,5,6-tetrametil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (80 mg, 0.166 mmol) en tolueno/dioxano (8 ml/2 ml) se añadió Pd₂dba₃ (60 mg, 0.066 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 120°C y se agitó durante 5 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 4-metil-1H-imidazol (157 mg, 1.910 mmol), (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (500 mg, 1.470 mmol) y K₃PO₄ (624 mg, 2.94 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se selló y se calentó a 120°C durante 2
- 10 horas. La LCMS muestra la conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo luego con EtOAc (2x20 ml). La fase orgánica combinada se concentró a continuación. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50% de heptano en EtOAc hasta 10% de MeOH en EtOAc) para dar (S)-1-(2,5-difluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil)etanamina (500 mg). LCMS (B) m/z 342.6 (M + H)⁺
- 15 Intermedio 302: (S)-1-(2,5-difluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil)etanamina



- 20 A una solución de (R)-N-((S)-1-(2,5-difluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida se añadió (500 mg) en MeOH (10 ml) gota a gota de HCl (732 µl, 2.93 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La LCMS indicó la conversión completa al producto. La mezcla de reacción se concentró y se añadió DCM (20 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (10 ml) al residuo. La mezcla se agitó durante 10 minutos y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo luego con DCM (2x10 ml) y la combinación orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar (S)-1-(2,5-difluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil)etanamina (330 mg). LCMS (B) m/z 238.1 (M + H)⁺

Intermedio 303: hidrocloreto de (S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina



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

5 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 añadió DMAP (100 mg, 0.819 mmol). La reacción se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se diluyó después con solución saturada de NaHCO₃/EtOAc (100 ml/100 ml). La fase acuosa se extrajo luego con EtOAc (2x100 ml) y la fase orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto crudo (19.9 g). LCMS (B) m/z 197.2 (M + H)⁺

Etapa 2: Preparación de 4-(((tert-butilsulfinil)imino)metil)-1H-imidazol-1-carboxilato de (S,E)-tert-butilo

10 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 añadió (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (13.52 g, 112 mmol). La reacción se calentó a 65°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta 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. El residuo se pasó luego a través de un lecho de gel de sílice con heptano/EtOAc (3:1) como eluyente. El filtrado se concentró para dar 4-(((tert-butilsulfinil)imino)metil)-1H-imidazol-1-carboxilato de (S,E)-tert-butilo (22 g). LCMS (B) m/z 300.2 (M + H)⁺

15 Etapa3: Preparación de (S,E)-N-((1H-imidazol-4-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida

20 A 4-(((tert-butilsulfinil)imino)metil)-1H-imidazol-1-carboxilato de (S,E)-tert-butil (18.61 g, 62.2 mmol) en DCM (250 mL) a -70°C se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (83 ml, 249 mmol) en Et₂O. La reacción se agitó a -70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se calentó luego a -40°C y se agitó durante una hora. La reacción se inactivó luego con la adición cuidadosa de HCl (1N). Se retiró el baño frío y, mientras se agitaba, la capa acuosa se ajustó a pH=8. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (3x100 ml). El compuesto orgánico combinado se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto crudo como una mezcla de 4-((S)-1-((S)-1,1-dimetiletilsulfinamido)etil)-1H-imidazol-1 de carboxilato de tert-butilo y (S,E)-N-((1H-imidazol-4-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida, a lo que se añadió DCM (300 ml) a 0°C y ácido fórmico (100 ml, 2651 mmol). El baño frío se retiró y la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida para eliminar DCM y ácido fórmico. El residuo se diluyó con DCM (400 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (2x200 ml). La combinación acuosa se extrajo con DCM (2x200 ml). La combinación orgánica se secó a continuación (Na₂SO₄) y se concentró para dar (S,E)-N-((1H-imidazol-4-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida (12.5 g). LCMS (B) m/z 216.1 (M + H)⁺

Etapa4: Preparación de hidrocloreto de (S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina

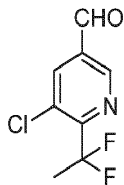
30 A 200 ml de RBF se añadió tolueno/dioxano (80 ml/20 ml). El matraz se enfrió a 0°C y la mezcla de disolventes se evacuó a alto vacío durante 2 minutos y luego se recargó con argón. El proceso se repitió tres veces más. Este disolvente se usó luego para la reacción.

35 Un vial que contenía 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 luego se recargó con argón. El proceso se repitió tres veces más y se añadió el disolvente tolueno/dioxano (10 ml) preparado como se indicó anteriormente, seguido por el complejo de paladio/ligando preparado como se indicó anteriormente se añadió luego al vial de reacción que contenía los otros materiales de partida. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 120°C y se agitó durante 5 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente.

40 Se cargó un vial de reacción separado con (S,E)-N-((1H-imidazol-4-il)metilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida (500 mg, 2.322 mmol), 1-bromo-4-fluorobenceno (447 mg, 2.55 mmol) y K₃PO₄ (986 mg, 4.64 mmol). El vial se evacuó a alto vacío durante 1 minuto y luego se recargó con argón. El proceso se repitió tres veces más y el complejo de paladio/ligando preparado como se indicó anteriormente se añadió luego al vial de reacción que contenía los otros materiales de partida. La reacción se selló y se calentó a 120°C durante 18 horas. La LCMS muestra la conversión completa. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de celite. El sólido se enjuagó con EtOAc (30 ml). El filtrado luego se lavó con agua (2x20 ml). La capa acuosa se extrajo después con EtOAc (20 ml). La fase orgánica combinada se concentró a continuación. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/Heptano 70%-100% con MeOH al 5% para dar (S)-N-((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida. LCMS (B) m/z 310,2 (M + H)⁺

Al producto intermedio anterior se añadió MeOH (5 ml) y HCl (4M en dioxano, 1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una hora y la LCMS mostró conversión completa. La mezcla se concentró para dar hidrocloreto de (S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina (300 mg) . LCMS (B) m/z 206.0 (M + H)⁺

Intermedio 304: 5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)nicotinaldehído



5

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 añadió clorotrimetilsilano (132 ml, 1042 mmol). La reacción se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró a continuación y se diluyó con EtOAc (500 ml), y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó a continuación (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo final (21.25 g). LCMS m/z 220.1 (M + H)⁺, Rt 0.94 min.

10

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 añadió tributil(1-etoxivinil)estannano (9.50 g, 26.3 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0.671 g, 0.956 mmol). La reacción se selló, se calentó a 80°C durante 5 horas. Resultó una solución transparente de color oscuro. La mezcla de reacción se enfrió después a 20°C, se concentró y se diluyó con EtOAc (200 ml), y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó a continuación (Na₂SO₄) y se concentró para dar 5-cloro-6-(1-etoxivinil)nicotinato de etilo crudo. El residuo se disolvió a continuación en THF (100 ml) y se añadió HCl (20 ml, 3M en H₂O). La mezcla de reacción se agitó a 20°C durante 5 horas, y se añadió una solución saturada de NaHCO₃ hasta pH=8. La mezcla luego se diluyó con EtOAc (200 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el producto deseado (3.56 g). LCMS m/z 228.5 (M + H)⁺, Rt 0.83 min.

15

20

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

A una solución de 6-acetil-5-cloronicotinato de etilo (3.01 g, 13.22 mmol) en CHCl₃ (7 ml) se añadió DAST (5.20 ml, 39.7 mmol) y etanol (0.061 g, 1.32 mmol). La reacción se selló, se calentó a 60°C durante 24 horas. Resultó una solución transparente de color oscuro. La mezcla de reacción se enfrió luego a 20°C, y se añadió cuidadosamente con solución acuosa concentrada de NaHCO₃ fría (50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x100 ml). La combinación orgánica se secó a continuación (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (0-20% de EtOAc-Hexanos) para proporcionar el producto deseado en la forma de un aceite amarillo (2.88 g). LCMS m/z 250.1 (M + H)⁺, Rt 0.99 min.

25

30

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

A una solución de 5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)nicotinato de etilo (2.68 g, 10.74 mmol) en Et₂O (40 ml) se 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 calentó a reflujo a 40°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C y se inactivó con HCl (1M) hasta pH=2 para la fase acuosa. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x50 ml). La fase orgánica se secó a continuación (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo final (2.12 g). LCMS m/z 208.0 (M + H)⁺, Rt 0.63 min.

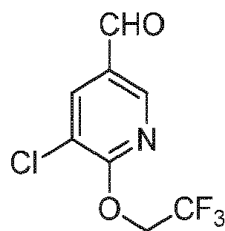
35

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

A una solución de (5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)metanol (2.12 g, 10.21 mmol) en DCM (100 ml) se añadió PCC (3.30 g, 15.32 mmol). La reacción se agitó a 20°C durante 3 horas. Resultó una suspensión de color oscuro. La LCMS mostró una conversión limpia al producto. La mezcla de reacción se filtró después a través de un lecho de celite, y se lavó con DCM (200 ml). El filtrado se concentró a continuación para dar el producto crudo (1.78 g). LCMS m/z 224.0 (M + H₂O + H)⁺, Rt 0.72 min.

40

Intermedio 305: 5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinaldehído



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

5 A una solución de 5,6-dicloronicotinato de etilo (6.28 g, 28.5 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (2.71 ml, 37.1 mmol) en THF (90 ml) a -73°C se añadió NaHMDS (37.1 ml, 37.1 mmol). La reacción se agitó a -73°C durante 30 minutos, luego a 0°C durante 5 horas. La reacción se inactivó con 30 ml de solución saturada de NH₄Cl. La mezcla de reacción se vertió luego en 50 ml de salmuera y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice con 100% de heptano a 30% de EtOAc en heptano proporcionó el producto final (7.51 g). LCMS *m/z* 284.1 (M + H)⁺, Rt 1.07 min.

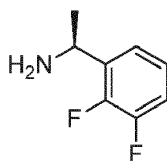
Etapa 2: Preparación de (5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanol

10 A una solución de 5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de etilo (7.51 g, 26.5 mmol) en Et₂O (200 ml) se añadió LiBH₄ (0.865 g, 39.7 mmol), seguido de adición gota a gota de metanol (1.611 ml, 39.7 mmol). La reacción se calentó a reflujo a 40°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0°C y se inactivó con HCl (1M) hasta pH=2 para la fase acuosa. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3x200 ml). La fase orgánica se secó a continuación (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para dar el producto crudo final (6.31 g). LCMS *m/z* 242.1 (M + H)⁺, Rt 0.77 min.

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

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

Intermedio 306: (S)-1-(2,3-difluorofenil)etanamina



Etapa 1

25 A un matraz de fondo redondo secado al horno con barra de agitación se añadió 2,3-difluorobenzaldehído (0.5 g, 3.52 mmol), (R,E)-N-(2,3-difluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0.469 g, 3.87 mmol) y DCE (7.04 ml). A esta mezcla se añadió sulfato de cobre (II) (0.842 g, 5.28 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 55°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite lavando los sólidos con DCE. El filtrado combinado se concentró para proporcionar un aceite viscoso de color amarillo de (R,E)-N-(2,3-difluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0.8007 g, 3.26 mmol, 93% de rendimiento). MS *m/z* 246.1 (M + H)⁺; Rt-0.91 min.

30 Etapa 2

35 A una solución de (R,E)-N-(2,3-difluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0.800 g, 3.26 mmol) en DCM (32.6 ml), enfriada a 0°C (agua/baño de hielo) en N₂, se añadieron 3M de MeMgBr (4.35 ml, 13.05 mmol) en dietil éter. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 min a 0°C. Luego, gradualmente, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y luego se inactivó con la adición lenta de una solución saturada de NH₄Cl y se diluyó con EtOAc. Las fases se dividieron en fase acuosa, se extrajeron con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar (R)-N-((S)-1-(2,3-difluorofenil) etilo)-

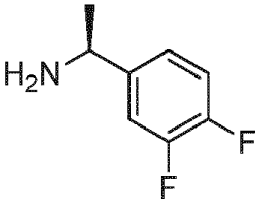
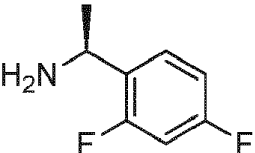
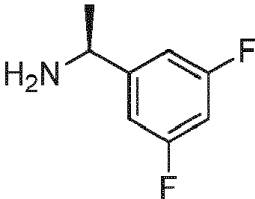
2-metilpropano-2-sulfinamida (0.7868 g, 3.01 mmol, 92% de rendimiento) en la forma de un sólido amarillo. MS m/z 262,0 (M + H)⁺; Rt-0.70 min.

Etapa 3

- 5 A un matraz de fondo redondo que contenía (R)-N-((S)-1-(2,3-difluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (786.8 mg, 3.01 mmol) se añadió dioxano (10.000 ml). A esta solución se añadió HCl en dioxano 4.0M (1.505 ml, 6.02 mmol) y la solución se dejó en agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en Et₂O 10 ml y se concentró de nuevo. Se añadió Et₂O nuevamente y la mezcla resultante se sometió a sonificación y se filtró y se secó un material sólido para proporcionar (S)-1-(2,3-difluorofenil)etanamina (0.4213 g, 2.176 mmol, 72.3% de rendimiento) como una sal de HCl cristalina blanca. ¹H RMN (400 MHz, $\langle d_2o \rangle$) δ ppm 1.55 (d, J = 6.99 Hz, 3 H) 4.71 (q, J = 6.96 Hz, 1 H) 7.10 - 7.26 (m, 3 H); MS m/z 158,0 (M + H)⁺; Rt-0.37 min.
- 10

Los intermedios en la Tabla A se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 306

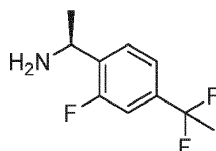
Tabla 18a.

Intermedio 307	Intermedio 308	Intermedio 309
		

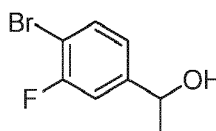
- 15 Tabla 18b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 18a.

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
307: (S)-1-(3,4-difluorofenil) etanamina	¹ H RMN (400 MHz, $\langle cd_3od \rangle$) δ ppm 1.61 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 4.47 (q, J=6.90 Hz, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 7.32 - 7.46 (m, 2 H) LCMS m/z 158.1.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.39 min.
308: (S)-1-(2,4-difluorofenil) etanamina	¹ H RMN (400 MHz, $\langle cd_3od \rangle$) δ ppm 1.65 (d, J=1.00 Hz, 3 H) 4.71 (q, J=6.91 Hz, 1 H) 7.05 - 7.15 (m, 2 H) 7.51 - 7.61 (m, 1 H) LCMS m/z 158.1.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.37 min.

Intermedio 310: (S)-1-(4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etanamina



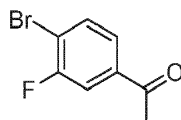
- 20 Etapa 1: Preparación de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanol



Se añadió bromuro de metilmagnesio (3M en éter dietílico, 6.77 ml, 20.31 mmol) gota a gota durante ~15 minutos a una solución de 4-bromo-3-fluorobenzaldehído (3.1 g, 15.27 mmol) en THF (50 ml) en atmósfera de argón a una temperatura de -60°C a -50°C. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó ~20 h. La mezcla de reacción se diluyó lentamente/se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se diluyó adicionalmente con agua (10 ml). La capa acuosa separada se extrajo con acetato de etilo (2x40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanol crudo en la forma de un aceite amarillo pálido, que se usó directamente sin purificación adicional.

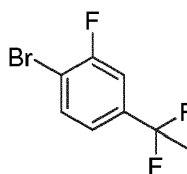
LCMS m/z 201.0 (M - H₂O)⁺, Rt 0.75 min.

10 Etapa 2: Preparación de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanona



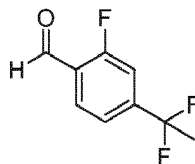
15 A una solución de aceite de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanol crudo (de la Etapa 1) en DCM (100 ml) se añadió dicromato de piridinio (8.96 g, 23.82 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla se añadió celite, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se enjuagó varias veces con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂, 40 g, heptano/acetato de etilo] proporcionando 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanona (3.08 g) en la forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 Mhz, CDCl₃) δ Ppm 7.72 - 7.58 (m, 3 H), 2.59 (s, 3 H).

Etapa 3: Preparación de 1-bromo-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenceno



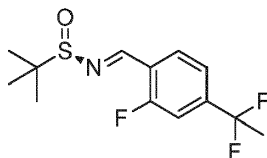
20 A una solución de 1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanona (3.08 g, 14.19 mmol) en cloroformo (15 ml) se añadió DAST (5.62 ml, 42.6 mmol) y etanol (0.083 ml, 1.42 mmol). La solución naranja se calentó a 60°C durante 24 horas en un recipiente sellado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ~20°C y a la mezcla se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (75 ml). La agitación se continuó hasta que cesó la liberación de gas (~15 min). La capa acuosa separada se diluyó con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada adicional (25 ml) y se mezcló cuidadosamente. La capa acuosa básica se extrajo con DCM (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂, heptano/acetato de etilo] proporcionando 1-bromo-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenceno (2.1 g) en la forma de un aceite incoloro ligeramente turbio. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.73 (dd, J = 7.2, 8.1 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J = 2.0, 9.4 Hz, 1 H), 7.29 (m, J = 1.0 Hz, 1 H), 1.92 (t, J = 18.4 Hz, 3 H).

30 Etapa 4: Preparación de 4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenzaldehído



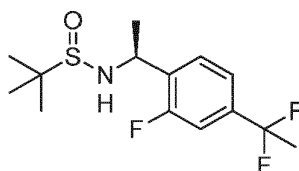
35 A una solución de 1-bromo-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenceno (2.1 g, 8.79 mmol) en THF (30.3 ml) se añadió *n*-butilitio (1.6 M en hexanos, 5.60 ml) durante ~ 20 min a -78°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C y se añadió DMF (1.02 ml, 13.18 mmol) gota a gota durante aproximadamente 4 minutos. La agitación se continuó durante 1 hora, la mezcla se diluyó/inactivó con HCl acuoso 1N/MeOH (2/1, 15 ml) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó adicionalmente con agua (50 ml) y se extrajo con dietiléter (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N (50 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂, 40 g, heptano/acetato de etilo] proporcionando 4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenzaldehído (699 mg) en la forma de un aceite amarillo volátil oscuro, que se contaminó con 1-bromo-4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenceno. ¹H RMN (400 Mhz, CDCl₃) δ ppm 10.40 (s, 1 H), 7.95 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.39 - 7.47 (m, 2 H), 7.35 (d, J=10.6 Hz, 1 H), 1.94 (t, J=18.2 Hz, 4 H) 7.73 (dd, J = 7.2, 8.1 Hz, 1 H).

Etapas 5: Preparación de (R,E)-N-(4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida



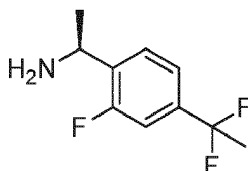
5 A una mezcla de 4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobenzaldehído (693 mg, del Etapa 4) y (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (513 mg, 4.24 mmol) en DCE (12.9 ml) se añadió sulfato de cobre (II) (882 mg, 5.52 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un baño de aceite precalentado (55°C) y se calentó durante ~2 días. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite y se enjuagó con DCE. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂, 24 g, heptano/acetato de etilo] proporcionando (R,E)-N-(4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida. (497 mg) en la forma de un aceite amarillo. LCMS *m/z* 292.1 (M + H)⁺, Rt 0.97 min.

10 Etapas 6: Preparación de N-((S)-1-(4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida



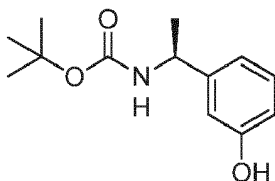
15 A una solución de (R,E)-N-(4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorobencilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (497 mg, 1.706 mmol) en DCM (9.59 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (3M en dietiléter, 1.20 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora a 0°C, se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C, se añadió bromuro de metilmagnesio adicional (3M en dietiléter, 0.5 ml) y se continuó la agitación durante 30 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (6 ml) y se diluyó con agua (20 ml). La fase acuosa separada se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna [SiO₂, 24 g, heptano/acetato de etilo] proporcionando N-((S)-1-(4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (349 mg) en la forma de un sólido blanco. LCMS *m/z* 308.2 (M + H)⁺, Rt 0.91 min.

Etapas 7: Preparación de (S)-1-(4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etanamina



25 A N-((S)-1-(4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (349 mg, 1.135 mmol) se añadió HCl 4M en dioxano (3.01 ml) para dar una solución púrpura. A la mezcla se añadió dietiléter (20 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a ~10°C. La mezcla se concentró a presión reducida hasta ~2 ml de volumen y se añadió dietiléter (20 ml). Los sólidos se separaron por filtración, se enjuagaron con dietiléter (4x10 ml) y se secaron a presión reducida proporcionando (S)-1-(4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etanamina (244 mg) en la forma de un sólido blanco (sal de HCl). LCMS *m/z* 204.1 (M + H)⁺, Rt 0.42 min.

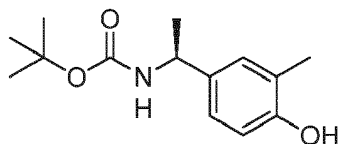
30 Intermedio 311: 1-(3-hidroxifenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo



35 Una suspensión de (S)-3-(1-aminoetil)fenol (1.188 g, 6.84 mmol) y Boc₂O (1.747 mL, 7.53 mmol) en DCM (17.10 mL) se agitó a temperatura ambiente bajo N₂ mientras se agrega lentamente DIEA (1.434 mL, 8.21 mmol). Los materiales de partida inicialmente insolubles se disuelven lentamente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se concentró. El residuo oleoso se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ saturado, seguido de salmuera. La capa acuosa original se volvió a extraer con EtOAc, que luego se lavó con salmuera y se combinó

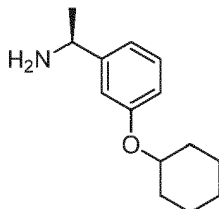
5 con el lote de EtOAc anterior. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para obtener 2.4 g de aceite amarillento transparente crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 30%), produciendo 1-(3-hidroxifenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo en la forma de un aceite transparente incoloro, que se solidifica al asentarse (1.79 g, 7.55 mmol, 110% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (br. s., 12 H) 4.08 - 4.18 (m, 1 H) 4.76 (br. s., 1 H) 6.72 (dd, *J*=7.46, 1.83 Hz, 1 H) 6.78 (br. s., 1 H) 6.88 (br. s., 1 H) 7.16 - 7.24 (m, 1 H). LCMS *m/z* 223.0/182.0 (predecesor no observado, solo los fragmentos Boc) (M + H)⁺, Rt 0.71 min.

Intermedio 312: 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo



10 Se hizo como se indicó anteriormente el Intermedio 195: 1-(4-hidroxi-3-metilfenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo, aceite transparente incoloro. (1.27 g, 5.05 mmol, 103% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (s, 9 H) 1.54 (s, 3 H) 2.24 (s, 3 H) 4.70 (br. s., 1 H) 6.72 (d, *J*=8.22 Hz, 1 H) 7.01 (d, *J*=9.00 Hz, 1 H) 7.05 (s, 1 H). LCMS *m/z* 252.2 (M + H)⁺, Rt 0.80 min.

Intermedio 313: clorhidrato de (S)-1-(3-(ciclohexiloxi)fenil)etanamina



15

Etapa 1

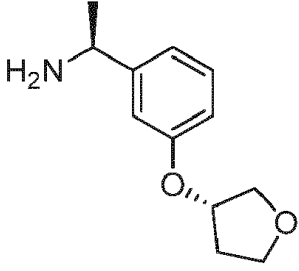
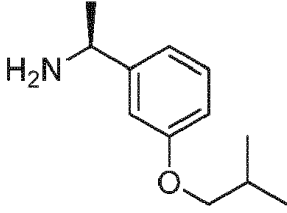
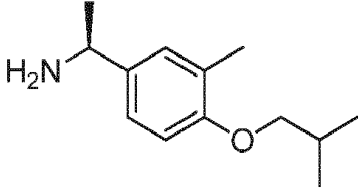
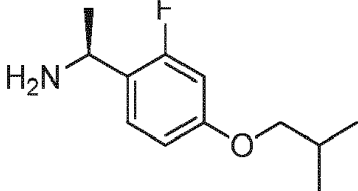
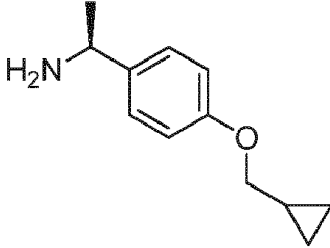
A una solución de 1-(3-hidroxifenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (100 mg, 0.421 mmol), ciclohexanol (0.180 ml, 1.686 mmol) y PPh₃ (221 mg, 0.843 mmol) en THF (2 ml), se añadió DEAD (0.133 ml, 0.843 mmol) gota a gota, bajo N₂, a temperatura ambiente. La solución amarilla resultante se agitó durante 3 horas, punto en el cual se añadió a temperatura ambiente otro lote de ciclohexanol (0.180 ml, 1.686 mmol), PPh₃ (221 mg, 0.843 mmol) y 10 minutos más tarde DEAD (0.133 ml, 0.843 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas y luego se concentró. El aceite transparente crudo se volvió a disolver en DMSO y se purificó por HPLC en fase reversa. Las fracciones del producto combinado se desalaron mediante la adición de una cantidad igual de EtOAc y aproximadamente 250 mg de Na₂CO₃ en un embudo de decantación. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir 1-(3-(ciclohexiloxi)fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (74.1 mg, 0.232 mmol, 55.0% de rendimiento) como una película incolora clara. LCMS *m/z* 305.0/264.0 (predecesor no observado, solo los fragmentos Boc) (M + H)⁺, Rt 1.12 min.

Etapa 2

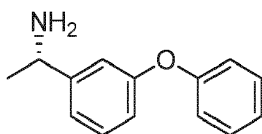
30 Se disolvió 1-(3-(ciclohexiloxi)fenil)etilcarbamato de (S)-tert-butilo (74.1 mg, 0.232 mmol) en HCl 4M en dioxano (1 ml, 4.00 mmol) y la mezcla resultante se dejó reposar durante 1 hora, luego se concentró para producir (S)-1-(3-(ciclohexiloxi)fenil)etanamina como una sal de HCl (rendimiento supuesto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

Los Intermedios en la Tabla 19 se prepararon usando el método descrito para la preparación del Intermedio 313.

Tabla 19

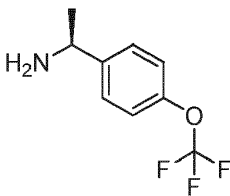
Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
314: (S)-1-(3-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)fenil)etanamina		MS m/z 208.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.41 min.
315: (S)-1-(3-isobutoxifenil)etanamina		MS m/z 194.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.61 min.
316: (S)-1-(4-isobutoxi-3-metilfenil)etanamina		MS m/z 191.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.70 min.
317: (S)-1-(2-fluoro-4-isobutoxifenil)etanamina		MS m/z 195.2 (M + H) ⁺ , Rt 0.64 min.
318: (S)-1-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)etanamina		MS m/z 175.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.53 min.

Intermedio 319: (S)-1-(3-fenoxifenil)etanamina



5 En un vial de microondas de 20 ml se pesó el ligando 1-(piridin-2-il)propan-2-ona (90 mg, 0.665 mmol), fenol (407 mg, 4.32 mmol), CuBr (47.7 mg, 0.332 mmol) y Cs₂CO₃ (2166 mg, 6.65 mmol). A la mezcla se añadieron DMSO (5 ml) y (S)-1-(3-bromofenil) etanamina (0.5 ml, 3.32 mmol). El tubo se lavó abundantemente con N₂, se tapó y la mezcla negra se calentó en el baño de aceite a 90°C durante 18 horas. La mezcla heterogénea se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un embudo sinterizado de vidrio, eluyendo con EtOAc y otros 5 ml de DMSO. Los volátiles se eliminaron a continuación en vacío y el líquido marrón crudo se filtró a través de un filtro de PTFE de 1 µm y se purificó por HPLC en fase reversa. Las fracciones del producto combinado se desalaron mediante la adición de una cantidad igual de EtOAc y aproximadamente 250 mg de Na₂CO₃ en un embudo de decantación. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir (S)-1-(3-fenoxifenil)etanamina (361.5 mg, 1.678 mmol, rendimiento del 50.5%) en la forma de un aceite ámbar. LCMS *m/z* 214.1 (M + H)⁺, Rt 0.61 min.

Intermedio 320: (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil) etanamina



15 Etapa 1

A una solución turbia de 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (5 g, 26.3 mmol) y (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (3.51 g, 28.9 mmol) en DCE (52 ml), bajo N₂, se añadió sulfato de cobre (II) (6.30 g, 39.4 mmol), y la mezcla resultante se calentó en un baño de aceite precalentado a 55°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, eluyendo con DCM. El filtrado se concentró para proporcionar un aceite amarillo viscoso de (R,E)-2-metil-N-(4-(trifluorometoxi)benzilideno)propano-2-sulfonamida (7.9 g, 26.9 mmol, rendimiento del 102%). El material se tomó en la siguiente etapa sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.27 (s, 9 H) 7.32 (d, *J*=8.07 Hz, 2 H) 7.91 (d, *J*=8.75 Hz, 2 H) 8.59 (s, 1 H). LCMS *m/z* 294.1 (M + H)⁺, Rt 1.01 min.

Etapa 2

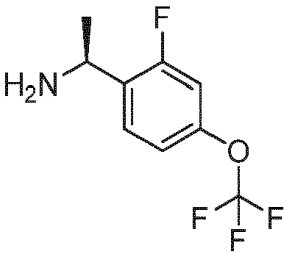
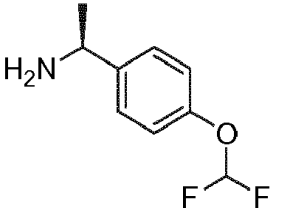
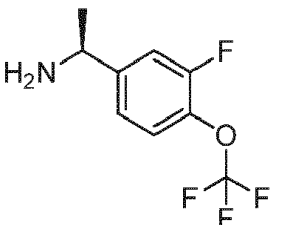
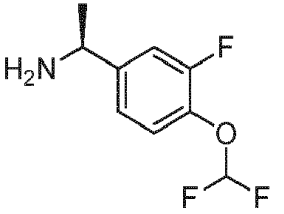
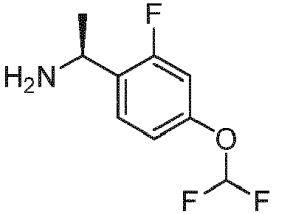
25 A una solución de (R,E)-2-metil-N-(4-(trifluorometoxi)benzilideno)propano-2-sulfonamida (7.7 g, 26.3 mmol) en CH₂Cl₂ (150 mL), enfriada a 0°C (agua/baño de hielo), bajo nitrógeno, se añadió bromuro de metilmagnesio 3M (35 ml, 105 mmol) en Et₂O. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se inactivó con la lenta adición de una solución saturada de NH₄Cl. La mezcla bifásica se diluyó con DCM y agua y la acuosa se extrajo con DCM dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron hasta obtener 11.5 g de un sólido blanco crudo. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 30%) proporcionó (R)-2-metil-N-((S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)propano-2-sulfonamida (5.08 g, 16.2 mmol, 62% de rendimiento) en la forma de un sólido cristalino blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (s, 9 H) 1.53 (d, *J*=6.70 Hz, 3 H) 3.31 (d, *J*=2.74 Hz, 1 H) 4.59 (qd, *J*=6.67, 3.37 Hz, 1 H) 7.18 (d, *J*=8.02 Hz, 2 H) 7.36 (d, *J*=8.66 Hz, 2 H). LCMS *m/z* 310.2 (M + H)⁺, Rt 0.90 min.

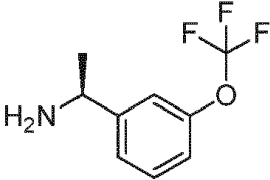
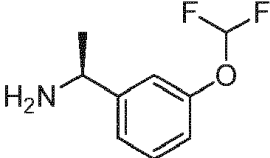
35 Etapa 3

40 Se disolvió (R)-2-metil-N-((S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)propano-2-sulfonamida (5.08 g, 16.4 mmol) por turbulencia en HCl 4M en dioxano (16.4 ml, 65.6 mmol), a temperatura ambiente. La solución se dejó reposar durante 1 hora con remolinos ocasionales. A la solución transparente se añadieron 45 ml de éter y la solución turbia resultante se sometió a sonicación durante 1 minuto, momento en donde el producto sólido blanco precipitó. El sólido se filtró a través de un embudo Buchner, se lavó 5 veces con ~20 ml de éter y se dejó secar al aire. Obtenido (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina (3.2 g, 13.2 mmol, 80% de rendimiento), ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1.64 (d, *J*=6.90 Hz, 3 H) 4.52 (q, *J*=6.88 Hz, 1 H) 7.38 (d, *J*=8.02 Hz, 2 H) 7.57 (d, *J*=8.71 Hz, 2 H). LCMS *m/z* 206.1 (M + H)⁺, Rt 0.52 min.

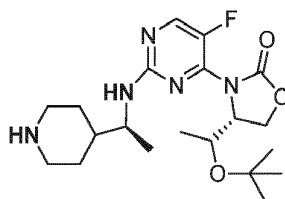
Los Intermedios en la Tabla 20 se prepararon usando el método descrito para la preparación del Intermedio 320.

Tabla 20

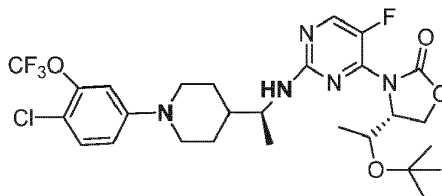
Intermedio: Nombre	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD), LCMS
321: (S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina		δ ppm 1.66 (d, $J=6.94$ Hz, 3 H) 4.75 (q, $J=6.94$ Hz, 1 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.60 - 7.68 (m, 1 H). MS m/z 224.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.54 min.
322: (S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)etanamina		δ ppm 1.63 (d, $J=6.90$ Hz, 3 H) 4.48 (q, $J=6.88$ Hz, 1 H) 6.63 - 7.10 (m, 1 H) 7.24 (d, $J=8.71$ Hz, 2 H) 7.50 (d, $J=8.66$ Hz, 2 H). MS m/z 171.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.43 min.
323: (S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina		δ ppm 1.64 (d, $J=6.90$ Hz, 3 H) 4.54 (q, $J=6.88$ Hz, 1 H) 7.39 (dt, $J=8.52, 1.56$ Hz, 1 H) 7.46 - 7.59 (m, 2 H). MS m/z 224.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.55 min.
324: (S)-1-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)etanamina		δ ppm 1.62 (d, $J=6.90$ Hz, 3 H) 4.49 (q, $J=6.83$ Hz, 1 H) 6.67 - 7.10 (m, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 1 H) 7.35 - 7.44 (m, 2 H). MS m/z 206.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.46 min.
325: (S)-1-(4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)etanamina		δ ppm 1.65 (d, $J=6.94$ Hz, 3 H) 4.71 (q, $J=6.94$ Hz, 1 H) 6.71 - 6.97 (m, 1 H) 7.05 - 7.14 (m, 2 H) 7.55 (t, $J=8.68$ Hz, 1 H). MS m/z 206.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.46 min.

Intermedio: Nombre	Estructura	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD), LCMS
326: (S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etanamina		δ ppm 1.63 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 4.53 (q, J=6.86 Hz, 1 H) 7.35 (ddt, J=8.21, 2.27, 1.09, 1.09 Hz, 1 H) 7.41 (s, 1 H) 7.47 (d, J=7.82 Hz, 1 H) 7.54 - 7.61 (m, 1 H). MS m/z 206.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.51 min.
327: (S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etanamina		δ ppm 1.63 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 4.49 (q, J=6.88 Hz, 1 H) 6.64 - 7.08 (m, 1 H) 7.21 (dd, J=8.19, 1.83 Hz, 1 H) 7.26 (t, J=2.03 Hz, 1 H) 7.33 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.45 - 7.53 (m, 1 H). MS m/z 188.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.43 min.

Intermedio 328 (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(piperidin-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



- 5 A un matraz Parshaker se añadieron 4-((S)-1-((4-((R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-2-oxoxazolidin-3-ilo)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)etil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (850 mg, 1.56 mmoles) y 20% de Pd(OH)₂ en carbono activado (880 mg, 1.25 mmoles), luego se añadió MeOH (100 mL) bajo gas nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 50 psi de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. La torta de celita se lavó con MeOH y el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en columna instantánea
- 10 (alúmina básica, 40 g) eluyendo con 0-20% de MeOH/DCM para proporcionar el producto del título en la forma de un sólido blanco (230 mg). ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.18 (d, J = 2.87 Hz, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.71 - 4.63 (m, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 1H), 3.16 (d, J = 12.34 Hz, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 1.85 - 1.66 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.40 - 1.26 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.60 Hz, 3H), 1.18 (s, 9H), 1.10 (d, J = 6.46 Hz, 3H). HRMS(C) tR = 2.36 min; MS m/z 410.2571 (M+H)⁺
- 15 Intermedio 329 (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenilo)piperidin-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



- 20 Una solución turbia de (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(piperidin-4-il)etilo)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (32 mg, 0.078 umol), 4-bromo-1-cloro-2-(trifluorometioxi)benceno (26 mg, 0.094 mmol), Pd(OAc)₂ (2 mg, 8 umol), BINAP (5 mg, 8 umol) y Cs₂CO₃ (51 mg, 0.156 mmol) en 6 ml de tolueno se calentó a 90°C durante 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La torta de celite se enjuagó con 5 ml de EtOAc. El filtrado se vertió en 5 ml de agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron por evaporación rotatoria. El producto crudo se disolvió en una mezcla de MeOH (1 ml) y DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC en fase reversa. Las fracciones seleccionadas se recogieron y se concentraron mediante evaporación rotatoria para proporcionar el producto del título
- 25 en la forma de un aceite incoloro (34 mg). (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.19 (d, J = 2.95 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.85 Hz, 1H),

6.87 - 6.80 (m, 2H), 5.05 (br s, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 2H), 4.25 - 4.13 (m, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 2H), 2.00 - 1.79 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 1H), 1.54 - 1.36 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.87$ Hz, 3H), 1.15 (s, 9H), 1.09 (d, $J = 6.44$ Hz, 3H), HRMS(C) $t_R = 5.61$ min; MS m/z 604.2328 (M+H)⁺

5 Los intermedios en la Tabla 21 se prepararon con procedimientos similares a los utilizados para preparar el Intermedio 301.

Tabla 21.

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

Los intermedios en la Tabla 22 se prepararon con procedimientos similares a los utilizados para preparar el Intermedio 302

10

Tabla 22.

Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
332: (S)-1-(5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)etanamina		MS m/z 221.1 (M + H) ⁺ , R_t 0.50 min.
333: (S)-1-(5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etanamina		MS m/z 255.1 (M + H) ⁺ , R_t 0.62 min.

Los intermedios en la Tabla 23a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 306.

Tabla 23a.

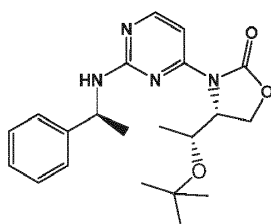
Intermedio 334	Intermedio 335	Intermedio 336
Intermedio 337	Intermedio 338	Intermedio 339
Intermedio 340	Intermedio 341	

Tabla 23b. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 23a.

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
334: (S)-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)etanamina	LCMS m/z (M + H) ⁺ 236.0, RT 0.5 min.
335: (S)-1-(4-bromo-2,3-difluorofenil)etanamina	LCMS m/z (M + H) ⁺ 238.1, RT 0.55 min.
336: (S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanamina	LCMS m/z (M + H) ⁺ 218.0, 220.1, RT 0.47 min.
337: (S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanamina	LCMS m/z (M + H) ⁺ 174.2, RT 0.47 min.
338: (S)-1-(4-bromo-3-fluorofenil)etanamina	LCMS m/z (M + H) ⁺ 218.1, 220.1, RT 0.52 min.

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
339: (S)-1-(3,4-diclorofenil)etanamina	LCMS m/z (M + H) ⁺ 190.0, RT 0.57 min.
340: (S)-1-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)etanamina	LCMS m/z (M + H) ⁺ 175.2, RT 0.37 min.
341: (S)-1-(5,6-dicloropiridin-3-il)etanamina	LCMS m/z (M + H) ⁺ 191.1, RT 0.42 min.

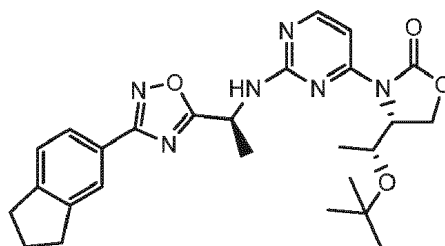
Intermedio 342: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((S)-1-feniletil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



5 Una solución de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (112 mg, 0.40 mmol), (S)-1-feniletanamina (58 mg, 0.48 mmol, 1.2 equiv) y DIPEA (153 mg, 1.2 mmol, 3.0 equiv) en DMSO (4.0 ml) se calentó a 100°C durante 90 min. La mezcla de reacción se vertió en 5 ml de agua, se extrajo con EA (2x10 ml) y el disolvente se eliminó para dar el producto crudo. La cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano 10 a 50%) proporcionó el producto puro (142 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 93%. HRMS m/z 385.2231 HRMS m/z 385.2231 (M + H)⁺, RT=3.35 min.

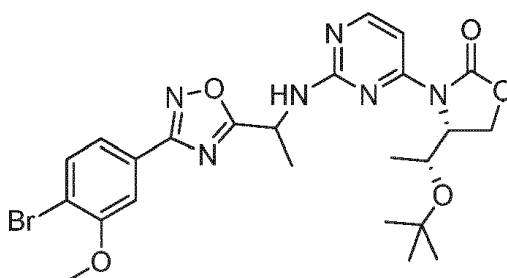
10 Los siguientes compuestos intermedios se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 342 o el Ejemplo 3

Intermedio 343: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



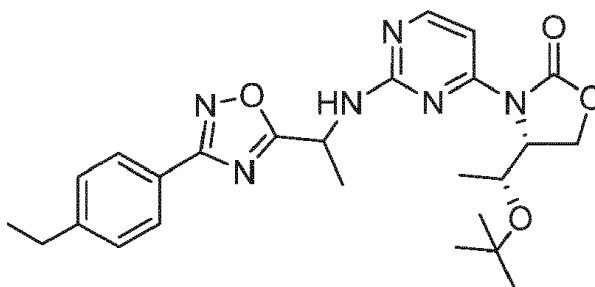
15 HRMS(B) tR = 3.54 min; m/z 492.2485

Intermedio 344 (4R)-3-(2-((1-(3-(4-bromo-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil) oxazolidin-2-ona



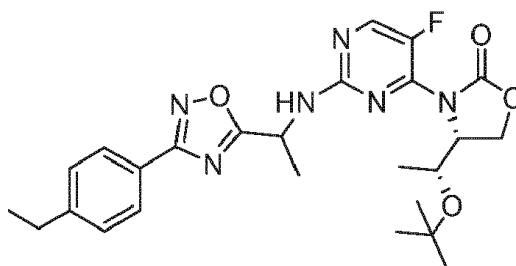
HRMS(C) tR = 1.76 min; MS m/z 561.43

20 Intermedio 345 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((1-(3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



HRMS(C) tR = 1.94 min; m/z 480.2485

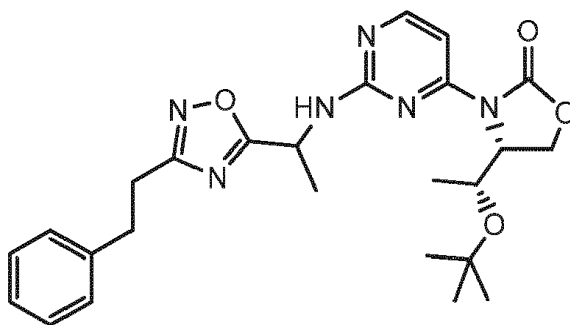
Intermedio 346 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



5

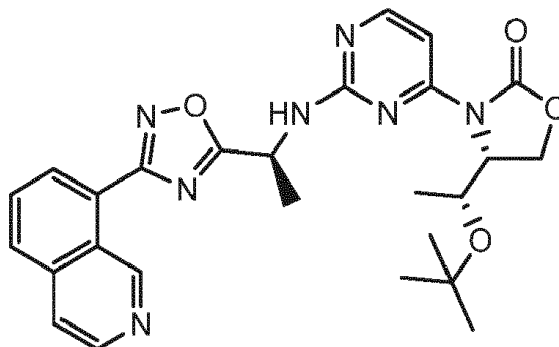
HRMS(C) tR = 1.78 min; m/z 498.2391

Intermedio 347 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-phenetil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



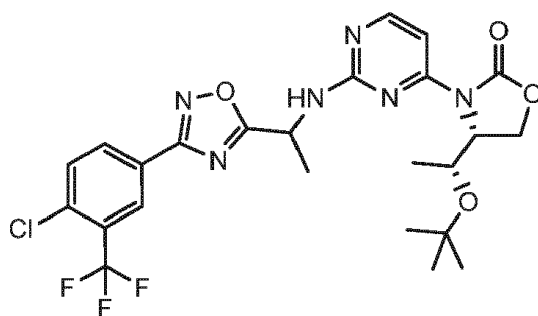
10 HRMS(C) tR = 1.71 min; m/z 480.2485

Intermedio 348 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(isoquinolin-8-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



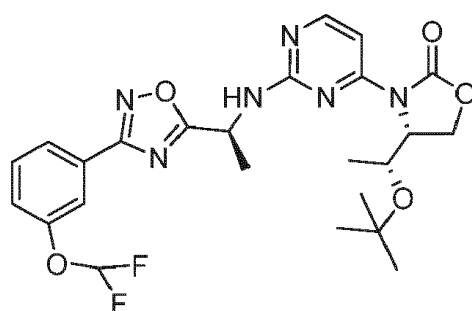
495] HRMS(B) tR = 2.77 min; m/z 504.2337 (M+H)

15 Intermedio 349 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



HRMS(C) tR = 1.96 min; m/z 554.1656

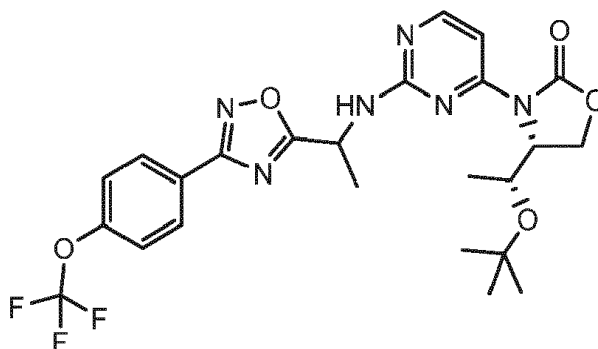
Intermedio 350 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



5

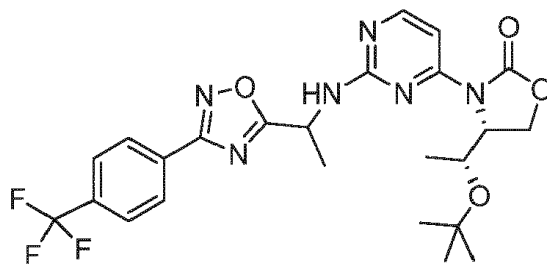
HRMS(B) tR = 3.13 min; m/z 518.2089

Intermedio 351 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((1-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



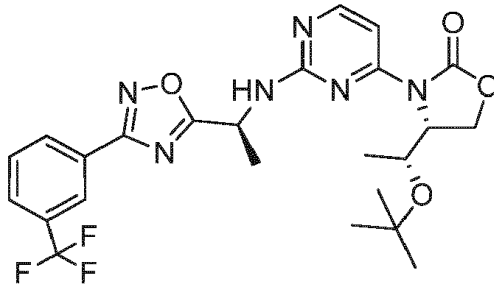
10 HRMS(C) tR = 1.97 min; m/z 536.1995

Intermedio 352 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((1-(3-(4-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



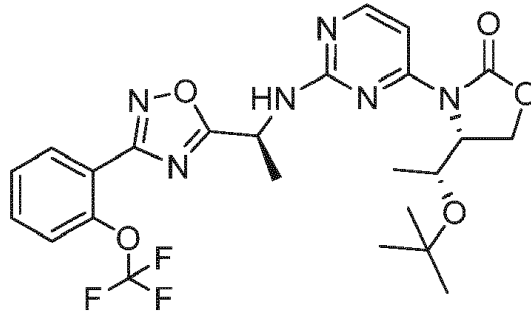
HRMS(C) tR = 1.91 min; m/z 520.2046

Intermedio 353 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



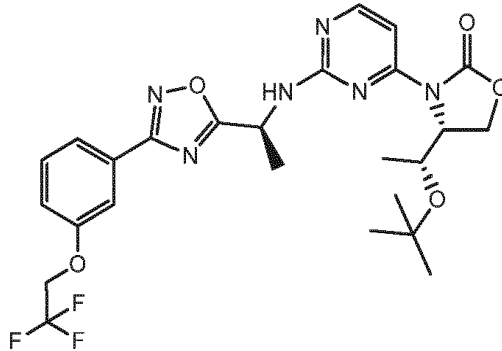
HRMS(C) tR = 1.87 min; m/z 520.2046

5 Intermedio 354 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



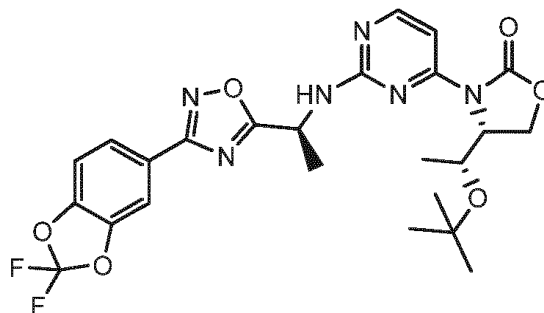
HRMS(C) tR = 1.76 min; m/z 536.1995

10 Intermedio 355 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



HRMS(C) tR = 1.76 min; m/z 550.2151

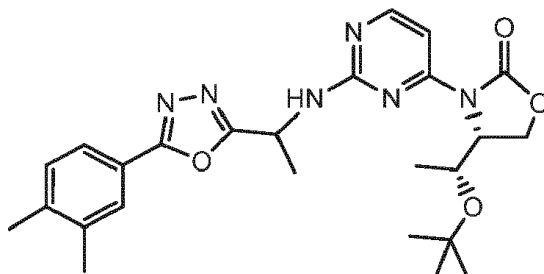
Intermedio 356 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



15

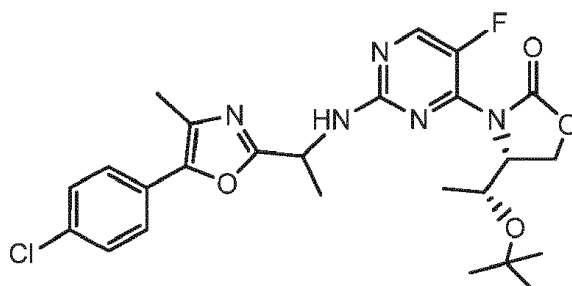
HRMS(B) tR = 3.38 min; m/z 532.1882

Intermedio 357 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(5-(3,4-dimetilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



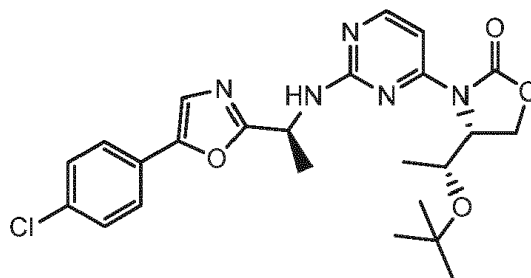
5 HRMS(C) tR = 1.63 min; m/z 480.2485

Intermedio 358 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



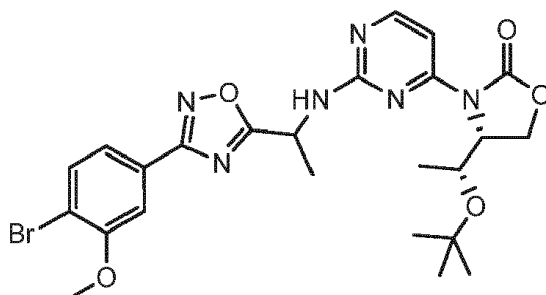
HRMS(B) tR = 1.65 min; MS m/z 518.1 (M+H)

10 Intermedio 359 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



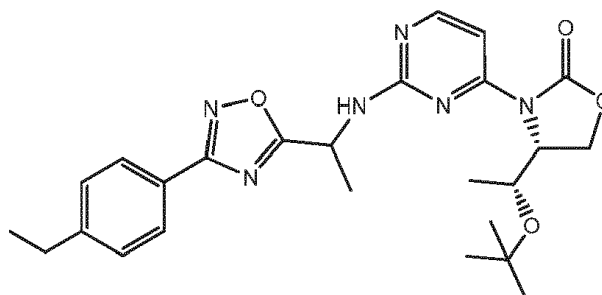
HRMS(B) tR = 1.59 min; MS m/z 486.2

15 Intermedio 360 (4R)-3-(2-((1-(3-(4-bromo-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil) oxazolidin-2-ona



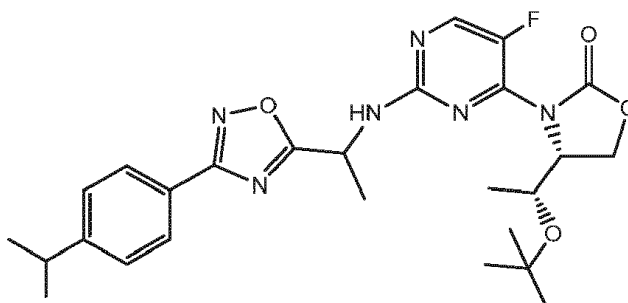
HRMS(C) tR = 1.76 min; MS m/z 561.43

Intermedio 361 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



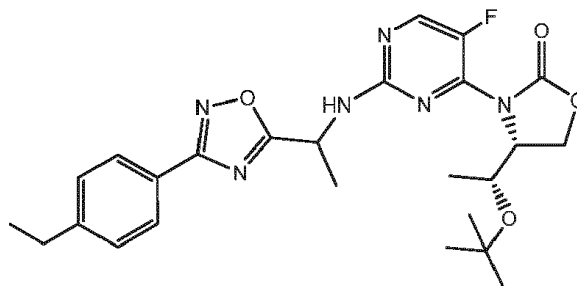
HRMS(C) tR = 1.94 min; m/z 480.2485

5 Intermedio 362 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(5-fluoro-2-((1-(3-(4-isopropilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



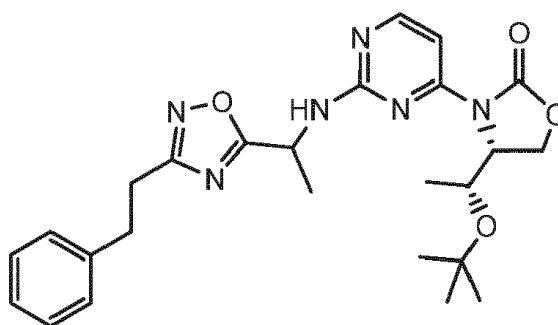
HRMS(C) tR = 1.96 min; m/z 512.2548

10 Intermedio 363 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



HRMS(C) tR = 1.78 min; m/z 498.2391

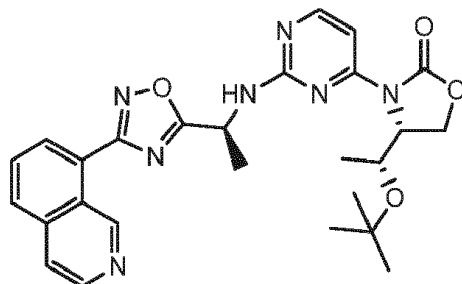
Intermedio 364 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-phenetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



15

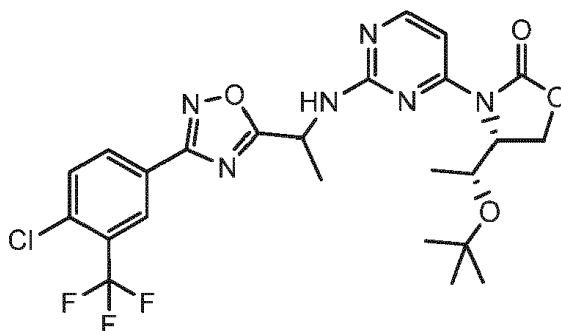
HRMS(C) tR = 1.71 min; m/z 480.2485

Intermedio 365 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(isoquinolin-8-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



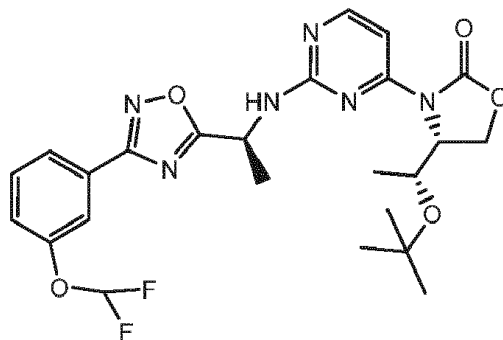
HRMS(B) tR = 2.77 min; m/z 504.2337 (M+H)

5 Intermedio 366 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



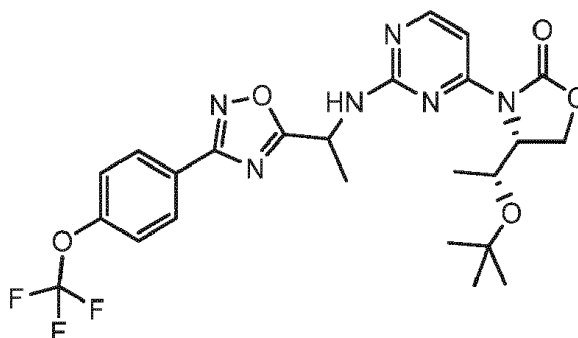
HRMS(C) tR = 1.96 min; m/z 554.1656

10 Intermedio 367 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



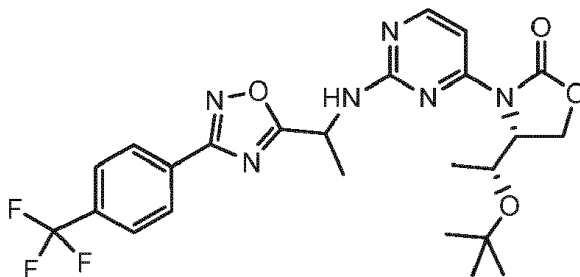
HRMS(B) tR = 3.13 min; m/z 518.2089

Intermedio 368 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((1-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



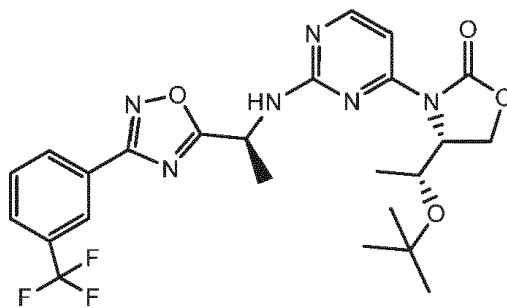
HRMS(C) tR = 1.97 min; m/z 536.1995

Intermedio 369 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((1-(3-(4-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



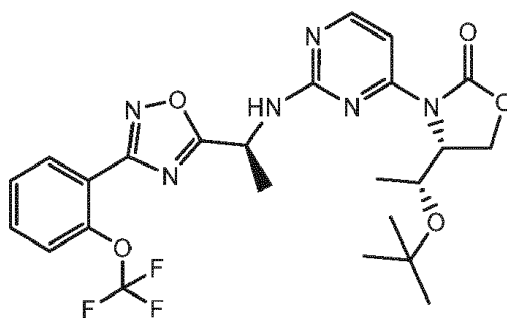
5 HRMS(C) tR = 1.91 min; m/z 520.2046

Intermedio 370 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



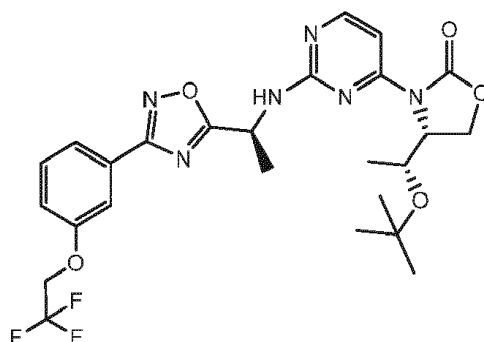
HRMS(C) tR = 1.87 min; m/z 520.2046

10 Intermedio 371 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



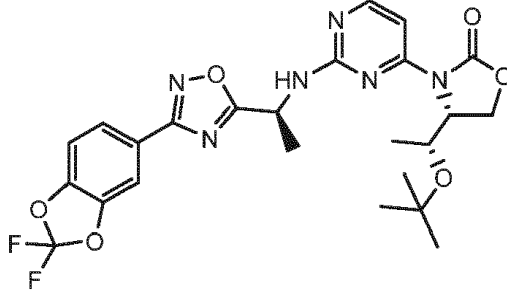
HRMS(C) tR = 1.76 min; m/z 536.1995

15 Intermedio 372 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



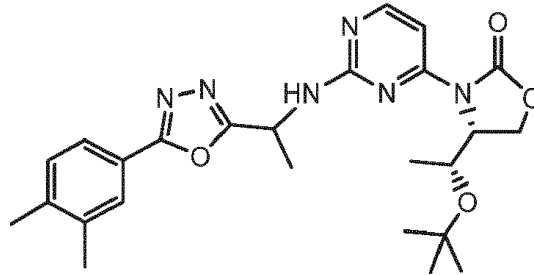
HRMS(C) tR = 1.76 min; m/z 550.2151

Intermedio 373 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



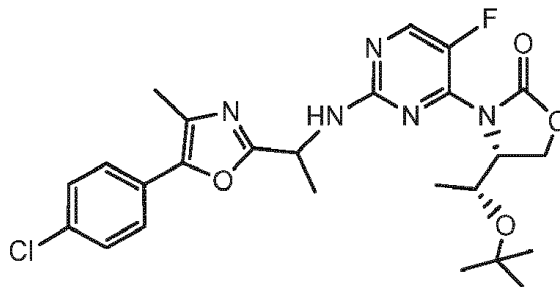
5 HRMS(B) tR = 3.38 min; m/z 532.1882

Intermedio 374 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(5-(3,4-dimetilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



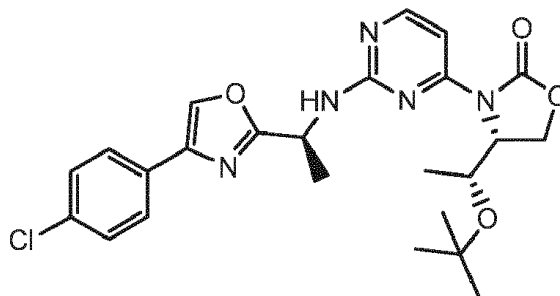
HRMS(C) tR = 1.63 min; m/z 480.2485

10 Intermedio 375 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



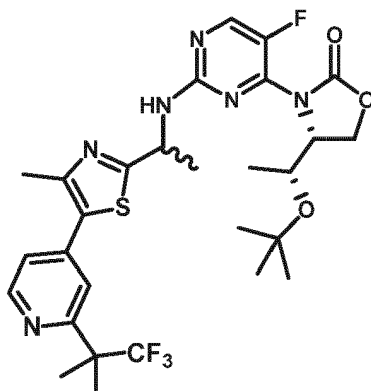
HRMS(B) tR = 1.65 min; MS m/z 518.1 (M+H)

15 Intermedio 376 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(4-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



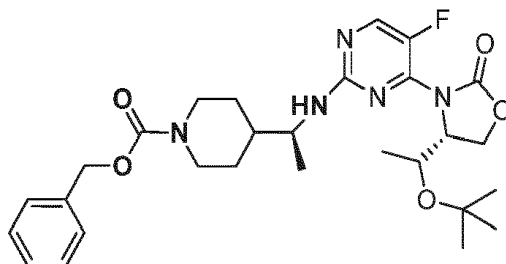
HRMS(B) tR = 1.59 min; MS m/z 486.2

Intermedio 377: (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(5-fluoro-2-((1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



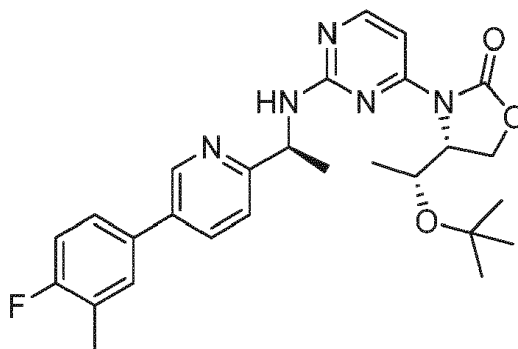
TR en RP-HPLC analítica = 1.69 min; MS m/z 611.1 (M + H)+.

5 Intermedio 378 4-((S)-1-((4-((R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)etil)piperidine-1-carboxilato de bencilo



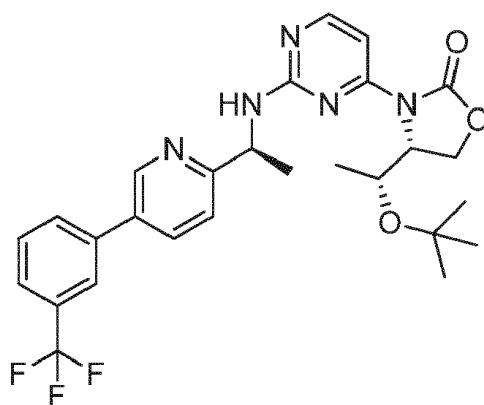
10 ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.18 (s, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 5.03 (br s, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 2H), 4.30 - 4.12 (m, 3H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 2.77 (br s, 2H), 1.87 - 1.57 (m, 3H), 1.36 - 1.24 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.44$ Hz, 3H), 1.16 (s, 9H), 1.09 (d, $J = 5.91$ Hz, 3H). HRMS(C) tR = 4.46 min; MS m/z 544.2964 (M+H)+

Intermedio 379: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



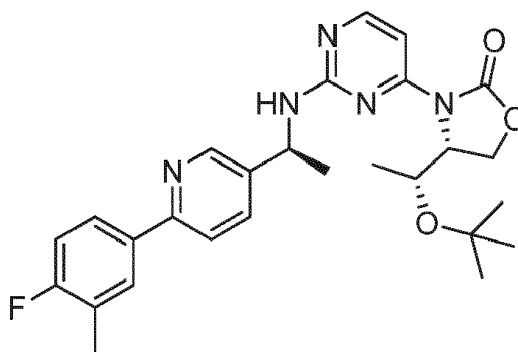
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 3H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 5.28 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.75 (dt, $J = 8.1, 3.5$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 9.4, 3.1$ Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.34 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.35 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.60 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.25 (s, 12H), 1.01 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H); MS m/z 492.6 (M - H).

Intermedio 380: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil)piridin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



LCMS tR = 1.86 min; MS m/z 528.5 (M - H)+.

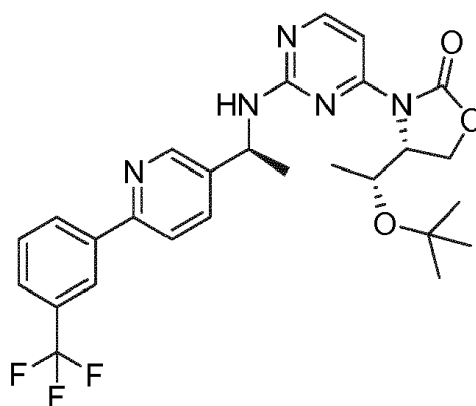
Intermedio 381: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(6-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



5

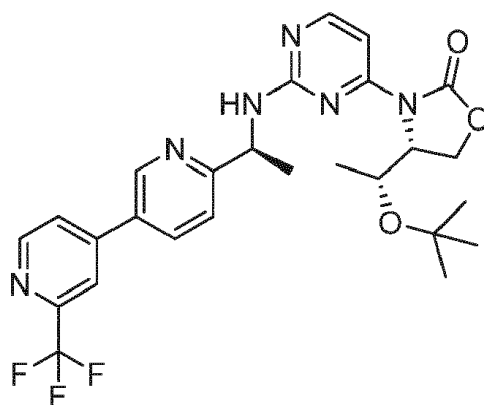
LCMS tR = 1.69 min; MS m/z 494.0 (M + H)+.

Intermedio 382: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(6-(3-(trifluorometil) fenil)piridin-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



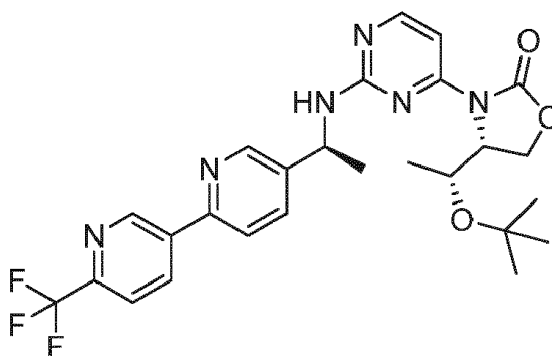
10 LCMS tR = 1.74 min; MS m/z 530.0 (M + H)+.

Intermedio 383: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



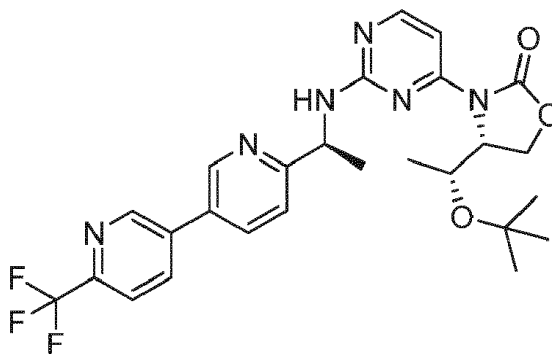
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.86 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 5.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.37 - 5.79 (m, 1H), 5.33 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 4.74 (ddd, $J = 8.2, 4.6, 3.0$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J = 9.3, 3.0$ Hz, 1H), 4.43 (qd, $J = 6.4, 4.2$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 1.67 (br s, 1H), 1.62 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.26 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H); MS m/z 531.3 (M + H).

Intermedio 384: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



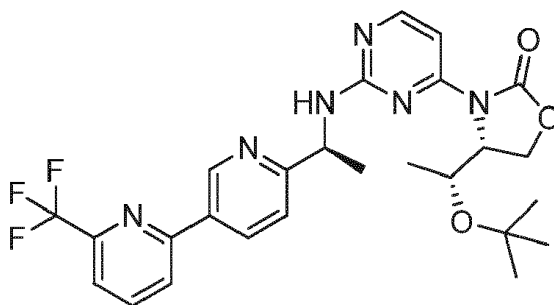
10 LCMS $t_R = 1.51$ min; MS m/z 531.1 (M + H).

Intermedio 385: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(6'-(trifluorometil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



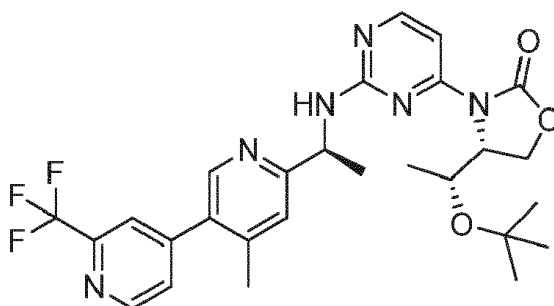
LCMS $t_R = 1.51$ min; MS m/z 531.3 (M + H).

15 Intermedio 386: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(6-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



LCMS tR = 1.59 min; MS m/z 531.2 (M + H).

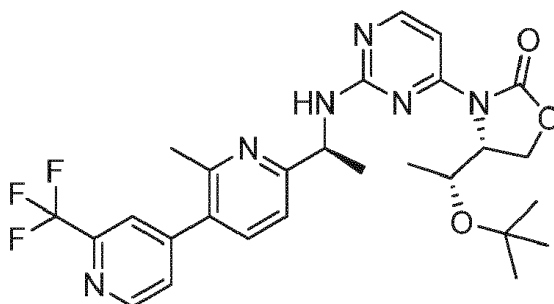
Intermedio 387: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



5

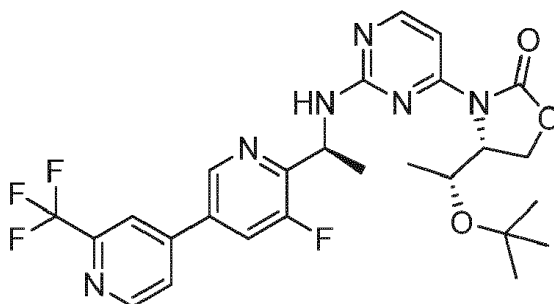
LCMS tR = 1.60 min; MS m/z 545.2 (M + H).

Intermedio 388: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



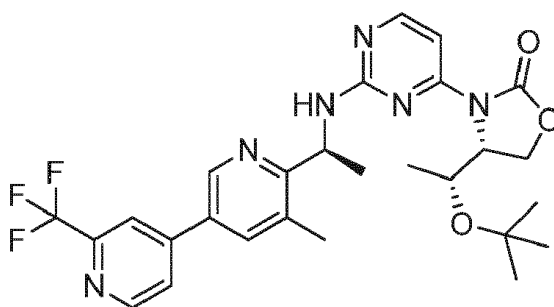
10 LCMS tR = 1.65 min; MS m/z 545.2 (M + H).

Intermedio 389: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(5-fluoro-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



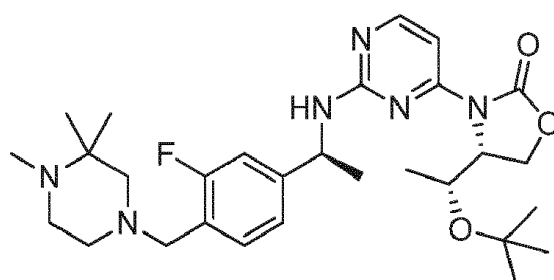
LCMS tR = 1.65 min; MS m/z 549.2 (M + H).

15 Intermedio 390: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(5-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



LCMS tR = 1.65 min; MS m/z 545.6 (M + H).

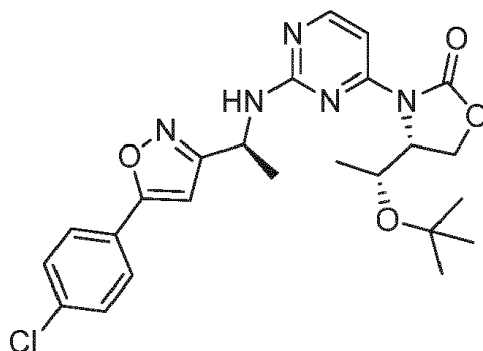
Intermedio 391: (R)-4-((S)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-((S)-1-(3-fluoro-4-((3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil) fenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



5

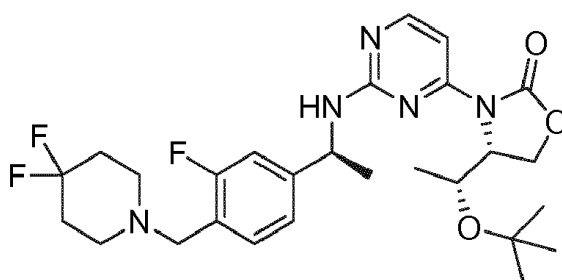
LCMS tR = 1.63 min; MS m/z 543.5 (M + H).

Intermedio 392: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



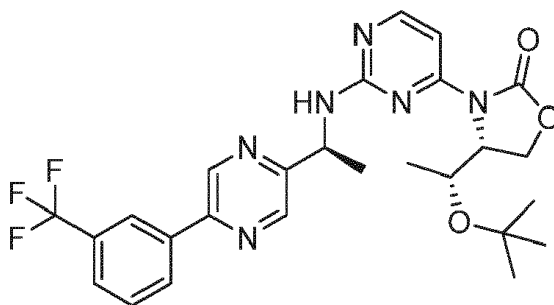
10 LCMS tR = 0.94 min; MS m/z 486.0 (M - H).

Intermedio 393: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-((S)-1-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etil-amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



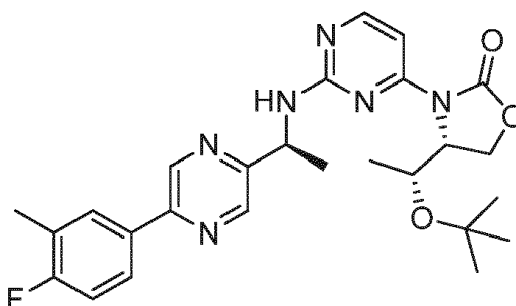
LCMS tR = 1.81 min; MS m/z 534.5 (M - H).

15 Intermedio 394: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil)pirazin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



LCMS tR = 1.74 min; MS m/z 531.0 (M + H).

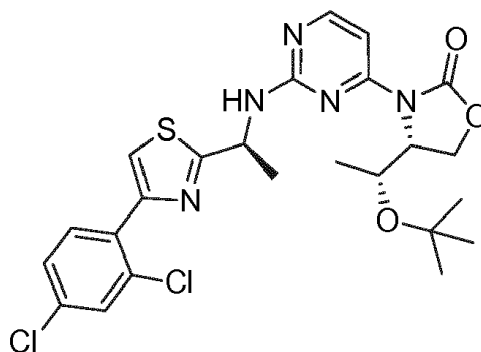
Intermedio 395: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirazin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



5

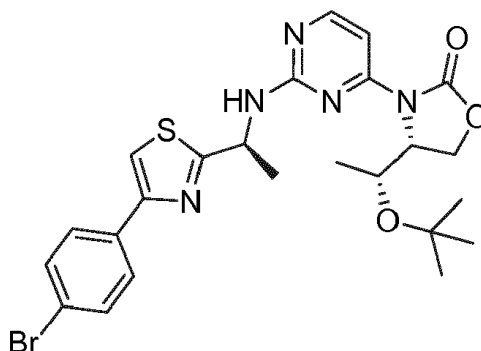
LCMS tR = 1.71 min; MS m/z 495.0 (M + H).

Intermedio 396: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



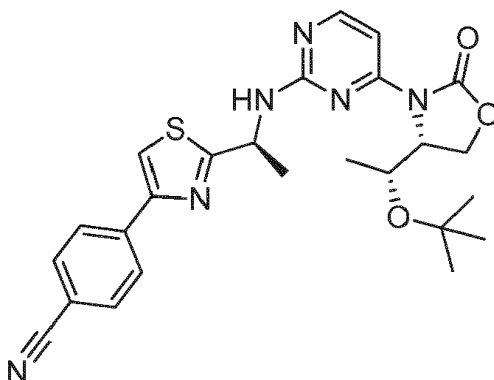
10 LCMS tR = 1.84 min; MS m/z 536.0 (M + H).

Intermedio 397: (R)-3-(2-(((S)-1-(4-(4-bromofenil)tiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil) oxazolidin-2-ona



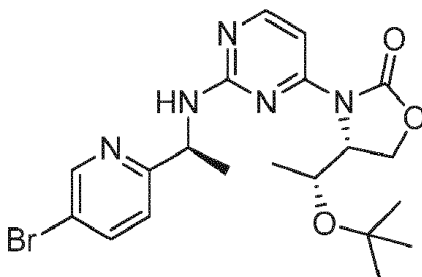
LCMS tR = 1.77 min; MS m/z 548.0 (M + H).

Intermedio 398: 4-(2-((S)-1-((4-((R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-2-oxooxazolidin-3-il) pirimidin-2-il)amino)etil)tiazol-4-il)benzonitrilo



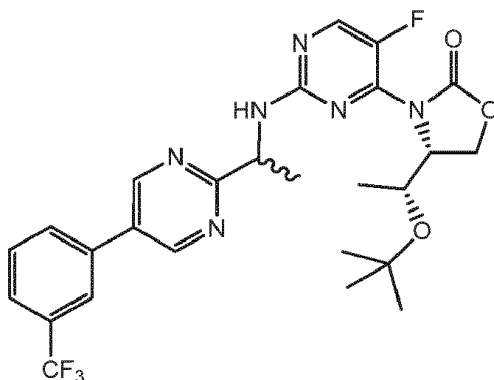
LCMS tR = 1.55 min; MS m/z 493.1 (M + H).

5 Intermedio 399: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil) oxazolidin-2-ona



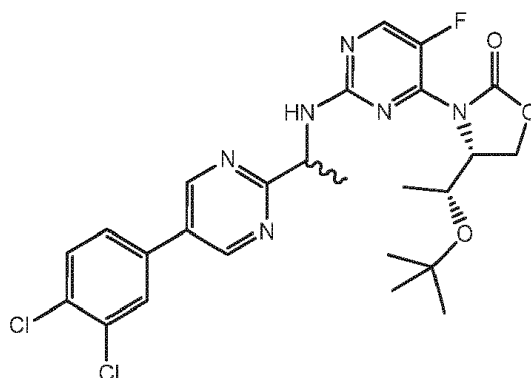
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.22 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.72 (ddd, J = 8.3, 4.7, 3.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.00 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS m/z 466.2 (M + H).

10 Intermedio 400: (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(5-fluoro-2-((1-(5-(3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



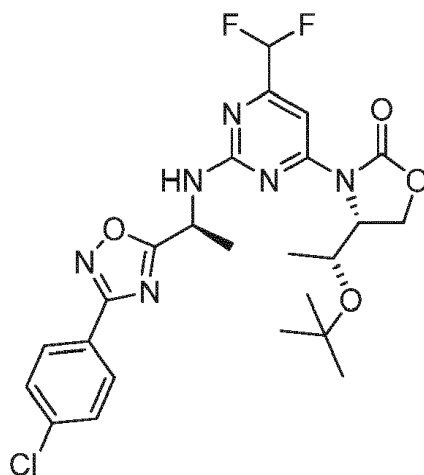
TR en RP-HPLC analítica = 1.54, 1.56 min (Columna = Acquity BEH C18 1.7μm 2.1x50mm. Columna Temperatura = 50°C. Eluyentes =A: Agua (Formiato de amonio 3.75 mM, 2% ACN); B: ACN (Formiato de amonio 3.75 mM, 5% Agua);. Rata de flujo = 1 mL/min. Gradiente = 2% a 98% B en 1.70 min.; MS m/z 549.3 (M + H)+.

15 Intermedio 401: (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(5-(3,4-diclorofenil) pirimidin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



TR en RP-HPLC analítica = 1.69 min; MS m/z 549.4 (M + H)+.

Intermedio 402: (R)-4-((R)-1-tert-butoxiethyl)-3-(2-((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)-6-(difluorometil)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona

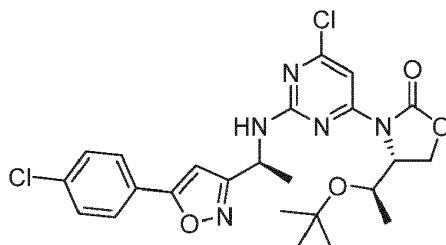


5

Una solución de (R)-4-((R)-1-tert-butoxiethyl)-3-(6-(difluorometil)-2-(metilsulfonil)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (0.146 g, 0.371 mmol), (S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (91 mg, 0.41 mmol, 1.1 equiv), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.097 ml, 0.56 mmol, 1.5 equiv) en DMSO (2.0 ml) se calentó a 85°C durante 18 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (20 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 20% a 60%) proporcionó (R)-4-((R)-1-tert-butoxiethyl)-3-(2-((S)-1-(3-(4)-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)-6-(difluorometil)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona en la forma de un sólido aceitoso amarillo con un rendimiento del 37%. MS m/z 537.2 (M + H)+; Rt-1.22 min.

10

Intermedio 403: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



Una solución de (R)-4-((R)-1-tert-butoxiethyl)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (70 mg, 0.209 mmol), (S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etanamina (60 mg, 0.23 mmol, 1.1 equiv), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.091 ml, 0.52 mmol, 2.5 equivalentes) en DMSO (1.0 mL) se calentó a 85-110°C durante 3-5 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y cloruro de sodio acuoso diluido (30 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona, que se usó sin purificación adicional. MS m/z 520.2 (M + H)+; Rt-1.31 min.

20

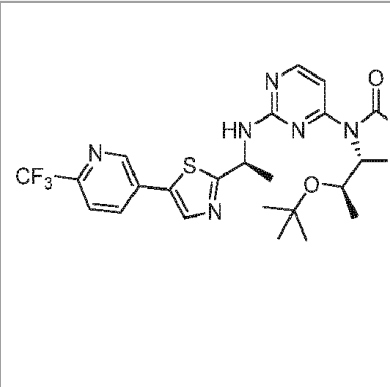
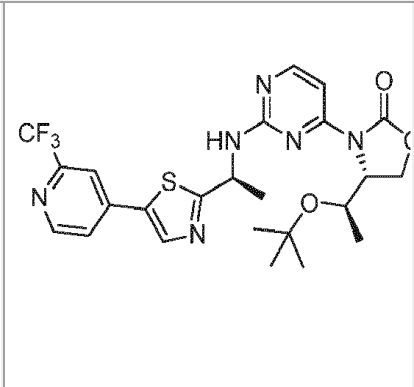
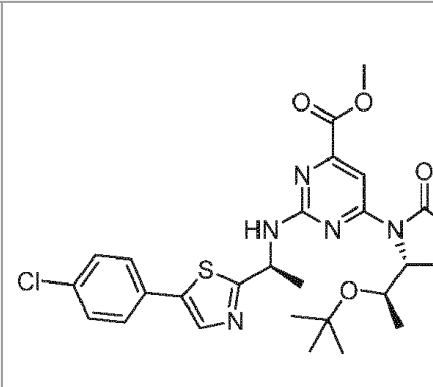
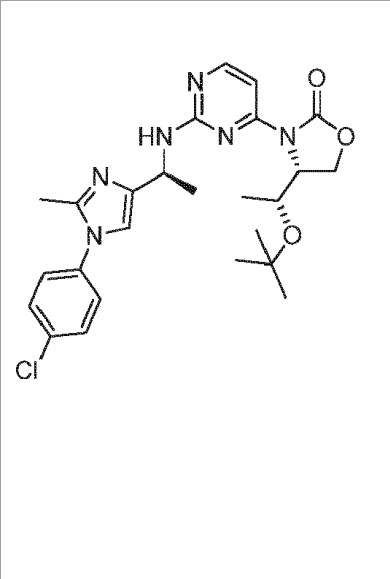
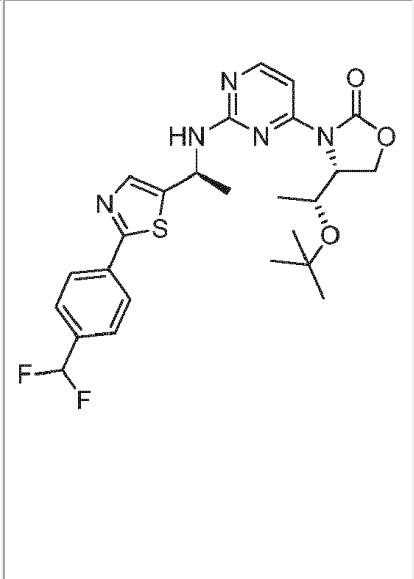
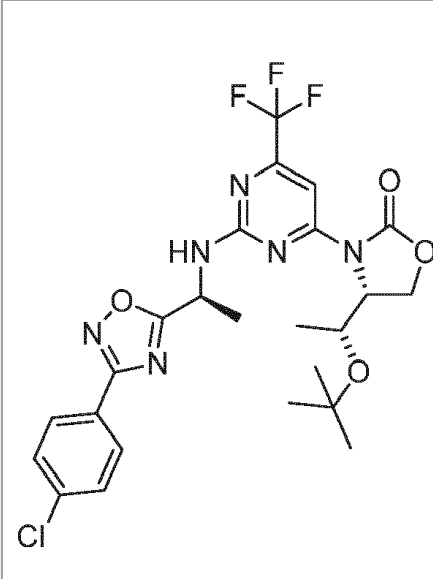
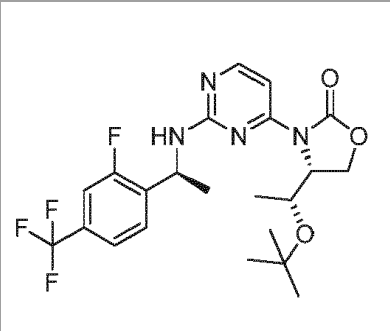
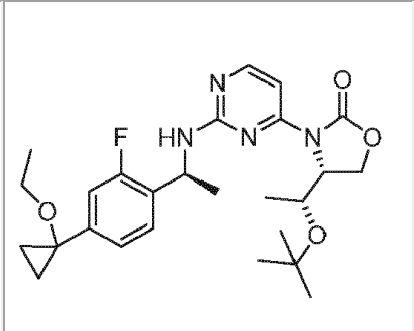
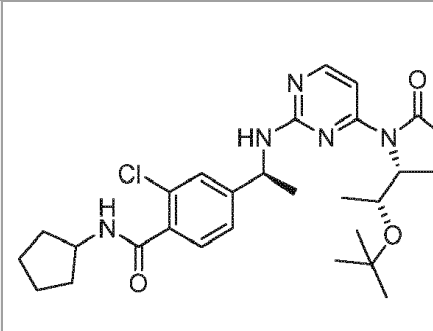
Los intermedios en la Tabla 24a se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 403.

Tabla 24a.

Intermedio 405	Intermedio 406	
Intermedio 407	Intermedio 408	Intermedio 409
Intermedio 410	Intermedio 411	Intermedio 412
Intermedio 413	Intermedio 414	Intermedio 415

Intermedio 416	Intermedio 417	Intermedio 418
Intermedio 419	Intermedio 420	Intermedio 421
Intermedio 422	Intermedio 423	Intermedio 424
Intermedio 425	Intermedio 426	Intermedio 427
Intermedio 428	Intermedio 429	Intermedio 430

Intermedio 431	Intermedio 432	Intermedio 433
Intermedio 434	Intermedio 435	Intermedio 436
Intermedio 437	Intermedio 438	Intermedio 439
Intermedio 440	Intermedio 441	Intermedio 442

		
Intermedio 443	Intermedio 444	Intermedio 445
		
Intermedio 446	Intermedio 447	Intermedio 448
		
Intermedio 449	Intermedio 450	Intermedio 451

<p>Intermedio 452</p>	<p>Intermedio 453</p>	<p>Intermedio 454</p>
<p>Intermedio 455</p>	<p>Intermedio 456</p>	<p>Intermedio 457</p>
<p>Intermedio 458</p>	<p>Intermedio 459</p>	<p>Intermedio 460</p>
<p>Intermedio 461</p>	<p>Intermedio 462</p>	<p>Intermedio 463</p>

<p>Intermedio 464</p>	<p>Intermedio 465</p>	<p>Intermedio 466</p>
<p>Intermedio 467</p>	<p>Intermedio 468</p>	<p>Intermedio 469</p>
<p>Intermedio 470</p>		

ES 2 665 619 T3

Tabla 24b. Nombre químico y datos analíticos para cada intermedio enumerado en la Tabla 24a.

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
405: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 521.1 (M + H) ⁺ ; Rt-1.29 min
406: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 505.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.29 min
407: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 517.2 (M + H) ⁺ ; Rt-1.13 min
408: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 535.2 (M + H) ⁺ ; Rt-1.14 min
409: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(5-fenilisoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 486.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.25 min
410: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 537.2 (M + H) ⁺ ; Rt-1.33 min
411: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 520.2 (M + H) ⁺ ; Rt-1.16 min
412: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 504.2 (M + H) ⁺ ; Rt-1.16 min
413: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 537.2 (M + H) ⁺ ; Rt-1.28 min
414: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 519.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.30 min
415: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 503.4 (M + H) ⁺ ; Rt-1.11 min
416: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)-6-(fluorometil) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 518.2 (M + H) ⁺ ; Rt-1.18 min
417: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)-6-(fluorometil) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 534.2 (M + H) ⁺ ; Rt-1.21 min
418: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 502.2 (M + H) ⁺ ; Rt-0.99 min
419: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 485.4 (M + H) ⁺ ; Rt-0.93 min
420: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 520.2 (M + H) ⁺ ; Rt-1.30 min
421: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 504.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.13 min

ES 2 665 619 T3

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
422: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(5-(4-fluorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 504.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.22 min
423: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 509.4 (M + H) ⁺ ; Rt-0.80 min
424: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((R)-1-(5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 509.4 (M + H) ⁺ ; Rt-0.83 min
425: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 499.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.98 min
426: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-(piridin-2-il)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 503.2 (M + H) ⁺ ; Rt-1.19 min
427: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-(piridin-3-il)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 503.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.92 min
428: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 503.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.89 min
429: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 500.4 (M + H) ⁺ ; Rt-1.02 min
430: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 516.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.04 min
431: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 499.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.76 min
432: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 501.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.04 min
433: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 499.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.02 min
434: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 500.2 (M + H) ⁺ ; Rt-0.88 min
435: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 520.2 (M + H) ⁺ ; Rt-1.14 min
436: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 486.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.87 min
437: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 481.4 (M + H) ⁺ ; Rt-0.94 min
438: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 533.4 (M + H) ⁺ ; Rt-0.96 min

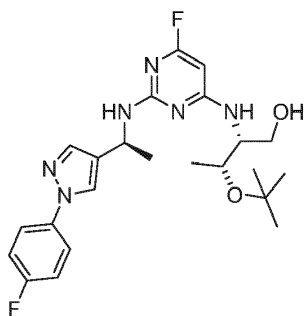
ES 2 665 619 T3

Intermedio: Nombre	Datos analíticos
439: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-metil-2-(((S)-1-(2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 497.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.63 min
440: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 537.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.95 min
441: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 537.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.80 min
442: 6-((R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)-2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidine-4-carboxilato de metilo	MS m/z 560.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.20 min
443: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 499.2 (M + H) ⁺ ; Rt-0.77 min
444: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-(difluorometil) fenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 518.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.89 min
445: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)-6-(trifluorometil) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 499.2 (M + H) ⁺ ; Rt-1.27 min.
446: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil) fenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 471.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.01 min
447: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-((S)-1-(4-(1-etoxiciclopropil)-2-fluorofenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 487.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.02 min
448: 4-((S)-1-(4-((R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-2-oxooxazolidin-3-il) pirimidin-2-ilamino)etil)-2-cloro-N-ciclopentilbenzamida	MS m/z 530.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.91 min
449: 1-(4-((S)-1-(4-((R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-2-oxooxazolidin-3-il) pirimidin-2-ilamino)etil)-3-fluorofenil)ciclopropanocarbonitrilo	MS m/z 468.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.91 min
450: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 483.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.86 min
451: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-((S)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 465.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.83 min
452: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il) fenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 469.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.80 min
453: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil) fenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 489.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.15 min
454: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil) fenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 457.4 (M + H) ⁺ ; Rt-1.06 min
455: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-isopropilfenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS m/z 445.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.05 min

ES 2 665 619 T3

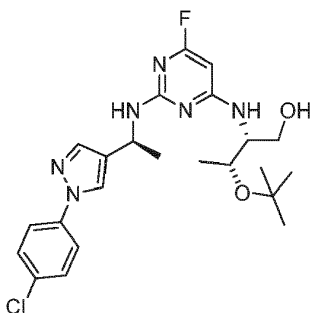
Intermedio: Nombre	Datos analíticos
456: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS <i>m/z</i> 501.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.98 min
457: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil)fenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS <i>m/z</i> 475.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.20 min
458: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il)fenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS <i>m/z</i> 487.2 (M + H) ⁺ ; Rt-0.90 min
459: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-isopropilfenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS <i>m/z</i> 463.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.20 min
460: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(2-hidroxi)propan-2-il)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS <i>m/z</i> 461.3 (M + H) ⁺ ; Rt-1.14 min
461: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS <i>m/z</i> 519.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.98 min
462: (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS <i>m/z</i> 502.3 (M + H) ⁺ ; Rt-0.95 min
463: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil-3-(2-(((S)-1-(4-isobutoxifenil)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS <i>m/z</i> 457.4 (M + H) ⁺ ; Rt 1.04 min
464: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS <i>m/z</i> 451.3 (M + H) ⁺ ; Rt 1.03 min
465: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil-3-(2-(((S)-1-(2,3-difluorofenil)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS <i>m/z</i> 421.2 (M + H) ⁺ ; Rt = 0.91 min
466: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil-3-(2-(((S)-1-(2,3-difluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS <i>m/z</i> 439.2 (M + H) ⁺ ; Rt = 1.05 min;
467: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil-3-(2-(((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS <i>m/z</i> 439.2 (M + H) ⁺ ; Rt = 1.03 min;
468: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil-3-(2-(((S)-1-(2,4-difluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS <i>m/z</i> 439.3 (M + H) ⁺ ; Rt = 1.04 min;
469: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil-3-(2-(((S)-1-(3,5-difluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS <i>m/z</i> 439.2 (M + H) ⁺ ; Rt = 1.04 min;
470: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil-3-(5-cloro-2-(((S)-1-(5-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	MS <i>m/z</i> 565.4 (M + H) ⁺ ; Rt = 0.98 min;

Intermedio 473: (2R,3R)-3-(tert-butoxi)-2-((6-fluoro-2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)amino)butan-1-ol

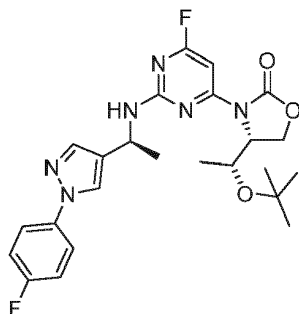


- Una solución de (S)-4,6-difluoro-N-(1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil) pirimidin-2-amina (80 mg, 0.25 mmol), (2R, 3R)-2-amino-3-(tert-butoxi)butan-1-ol (55 mg, 0.28 mmol, 1.1 equiv), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.11 mL, 0.63 mmol, 2.5 equivalentes) en DMSO (1.3 ml) se calentó a 85°C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y cloruro de sodio acuoso diluido (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano) proporcionó (2R,3R)-3-(tert-butoxi)-2-((6-fluoro-2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)amino)butan-1-ol (0.058 g, sólido blanco) con un rendimiento del 50%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.13 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.30 - 5.14 (m, 2H), 5.04 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS m/z 461.3 (M + H)⁺; Rt-0.88 min.

Intermedio 474 (2R,3R)-3-(tert-butoxi)-2-((2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fluoropirimidin-4-il)amino)butan-1-ol



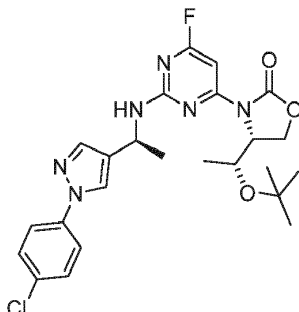
- (2R,3R)-3-(tert-butoxi)-2-((2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fluoropirimidin-4-il)amino)butan-1-ol se preparó usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 473. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.71 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.21 (s, 9H), 1.14 (d, J = 5.9 Hz, 3H). MS m/z 477.3 (M + H)⁺; Rt-0.96 min
- Intermedio 475: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-fluoro-2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona



- Se añadió trifosgeno (18 mg, 0.062 mmol, 0.5 equiv) a una solución de (2R,3R)-3-(tert-butoxi)-2-((6-fluoro-2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)amino)butan-1-ol (57 mg, 0.12 mmol) en DCM (1.2 ml) a -78°C, seguido de la adición gota a gota de 2,6-lutidina (0.058 ml, 0.49 mmol, 4 equiv). La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se calentó a 35°C durante 30 minutos. La reacción se enfrió luego hasta 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 se concentró para dar (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-fluoro-2-

((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona, que se usó sin purificación adicional. MS m/z 487.4 (M + H)⁺; Rt-1.12 min.

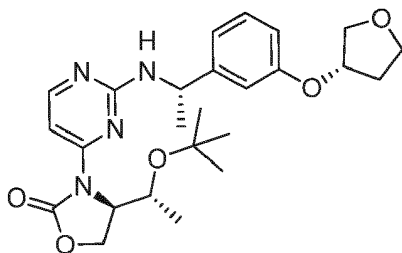
Intermedio 476: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



5 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona se preparó usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 475. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.62 (dd, J = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.13 (br s, 9H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H). MS m/z 503.3 (M + H)⁺; Rt-1.21 min.

10

Intermedio 477



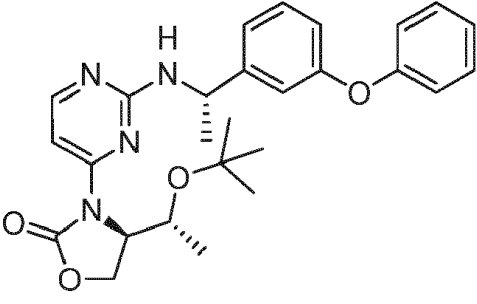
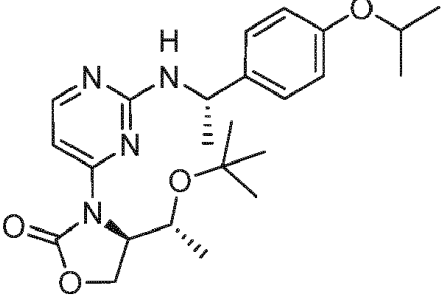
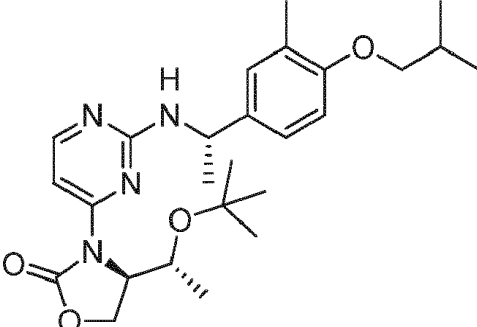
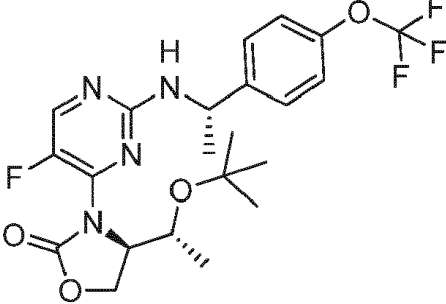
15 A un vial de microondas con una barra de agitación se añadió (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-cloropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (43.6 mg, 0.145 mmol) y (S)-1-(3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)etanamina (25.1 mg, 0.121 mmol), seguido de DMSO (605 ul) y DIEA (63.5 ul, 0.363 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 110°C durante 21 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío doméstico para proporcionar (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona, como una película sólida marrón, (rendimiento supuesto

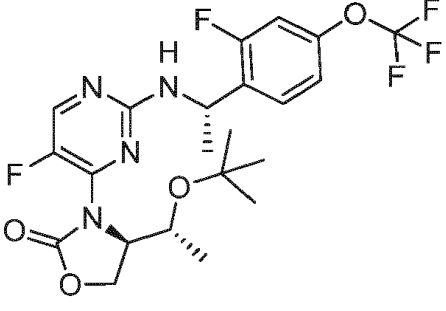
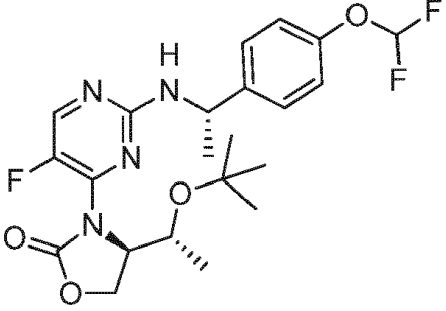
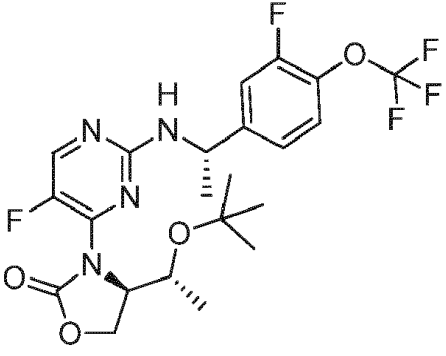
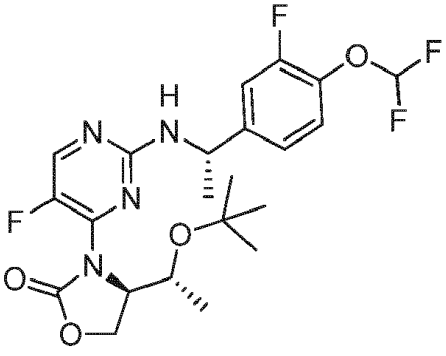
20 cuantitativo). LCMS m/z 471.4 (M + H)⁺, Rt 0.85 min.

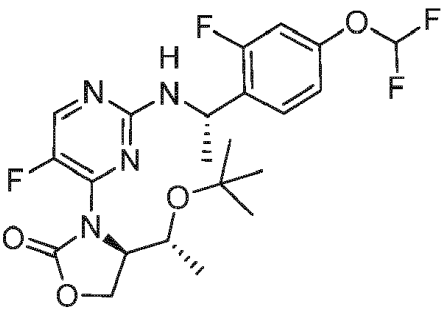
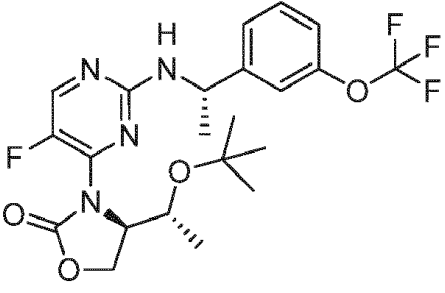
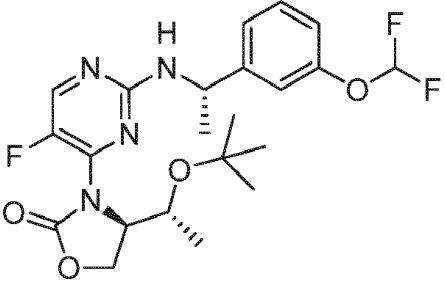
Los compuestos en la Tabla 25 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Intermedio 477.

Tabla 25.

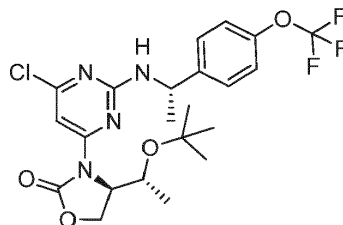
Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
478: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-isobutoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 457.4 (M + H) ⁺ , Rt 1.04 min.

Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
479: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-((S)-1-(3-fenoxifenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 477.3 (M + H) ⁺ , Rt 1.00 min.
480: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-((S)-1-(4-isopropoxifenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 443.4 (M + H) ⁺ , Rt 0.94 min.
481: (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-((S)-1-(4-isobutoxi-3-metilfenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 471.4 (M + H) ⁺ , Rt 1.09 min.
482: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 487.3 (M + H) ⁺ , Rt 1.18 min.
483: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 505.4 (M +

Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
		H) ⁺ , Rt 1.16 min.
<p>484: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona</p>		MS m/z 469.3 (M + H) ⁺ , Rt 1.05 min.
<p>485: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona</p>		MS m/z 505.4 (M + H) ⁺ , Rt 1.14 min.
<p>486: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona</p>		MS m/z 487.3 (M + H) ⁺ , Rt 1.08 min.

Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
487: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 487.3 (M + H) ⁺ , Rt 1.04 min.
488: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 487.3 (M + H) ⁺ , Rt 1.10 min.
489: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 469.3 (M + H) ⁺ , Rt 1.03 min.

Intermedio 490

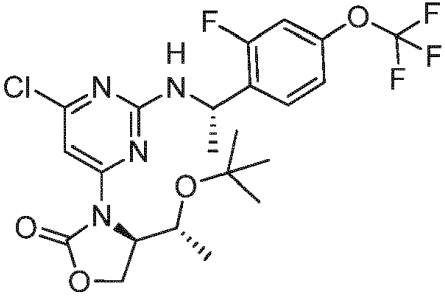
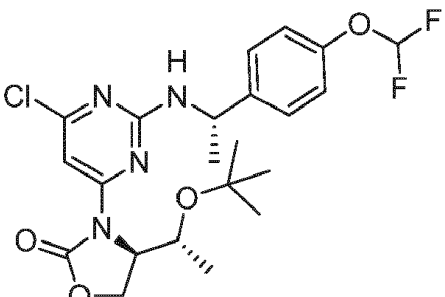
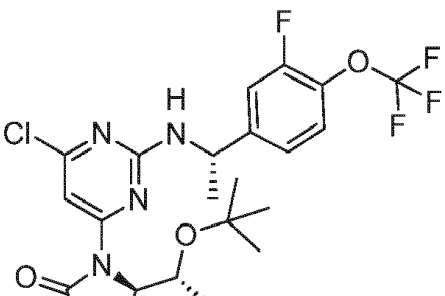


- 5 A un vial de microondas con una barra de agitación se añadió (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (75.0 mg, 0.224 mmol) y (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina (59.7 mg, 0.247 mmol), seguido de DMSO (0.9 ml) y DIEA (118 μ l, 0.673 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 85°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío doméstico para proporcionar (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona cruda como una película sólida marrón, (rendimiento supuesto cuantitativo). LCMS m/z 503.2 (M + H)⁺, Rt 1.24 min.

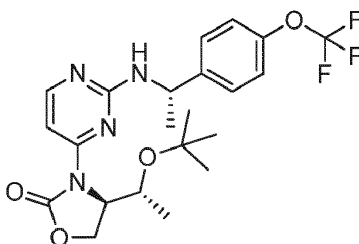
10

Los compuestos en la Tabla 26 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de Intermedio 490.

Tabla 26.

Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
491: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 521.3 (M + H) ⁺ , Rt 1.33 min.
492: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 485.2 (M + H) ⁺ , Rt 1.20 min.
493: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 521.3 (M + H) ⁺ , Rt 1.31 min.

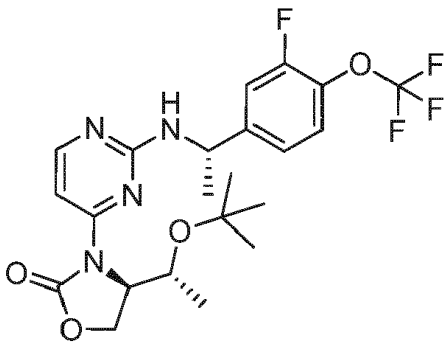
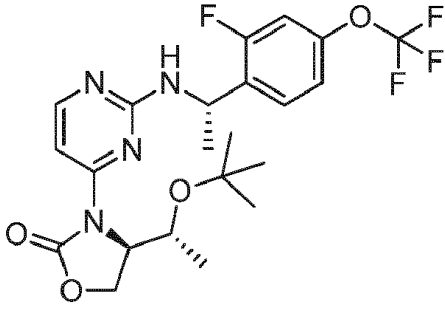
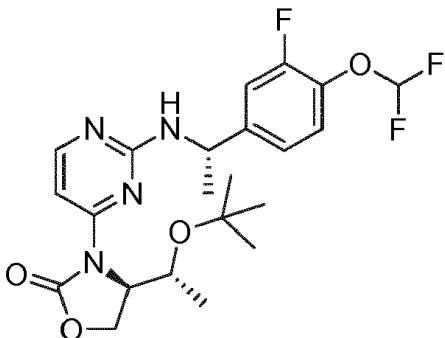
5 Intermedio 494

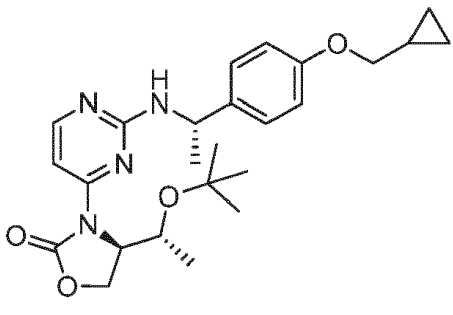
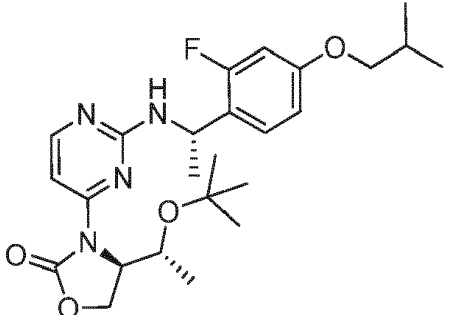
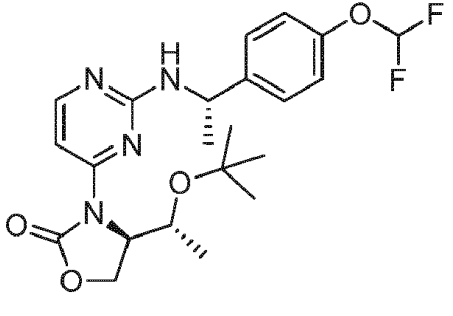
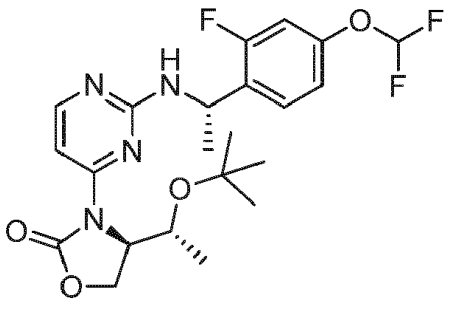


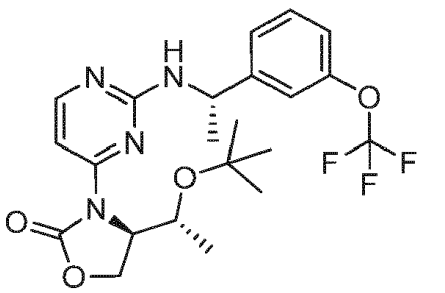
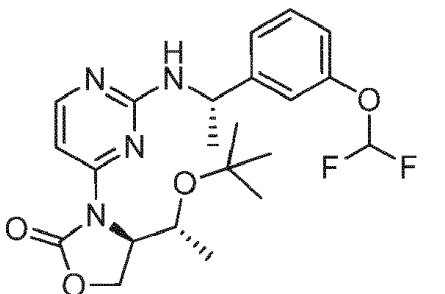
5 A una suspensión de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (30.0 mg, 0.106 mmol) y (S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etanamina (38.4 mg, 0.159 mmol) en DMSO (0.53 ml), se añadió DIEA (64.7 μ l, 0.371 mmol) en un vial para microondas. El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite precalentado a 100°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con salmuera diluida y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona crudo en la forma de un aceite transparente sin color que se usó sin purificación adicional (rendimiento supuesto cuantitativo). LCMS m/z 469.3 (M + H)⁺, Rt 0.98 min.

10 Los compuestos en la Tabla 27 se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Intermedio 494.

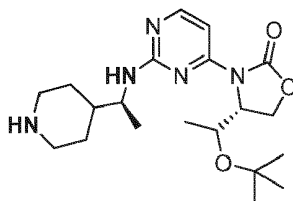
Tabla 27.

Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
495: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 487.3 (M + H) ⁺ , Rt 0.99 min.
496: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 487.3 (M + H) ⁺ , Rt 1.00 min.
497: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 469.4 (M + H) ⁺ , Rt 0.91 min.

Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
498: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 455.3 (M + H) ⁺ , Rt 0.96 min.
499: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-isobutoxifenil)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 475.3 (M + H) ⁺ , Rt 1.07 min.
500: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 451.3 (M + H) ⁺ , Rt 0.90 min.
501: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 469.3 (M + H) ⁺ , Rt 0.90 min.

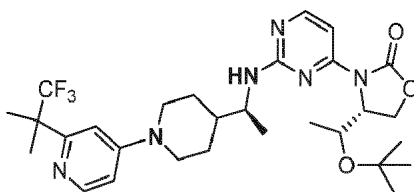
Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
502: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 469.3 (M + H) ⁺ , Rt 0.94 min.
503: (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		MS m/z 451.3 (M + H) ⁺ , Rt 0.87 min.

Intermedio 504 (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(piperidin-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



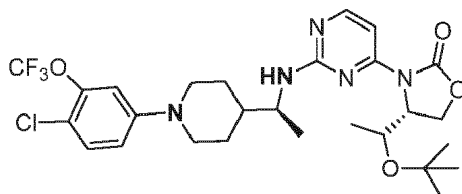
- 5 A un matraz Parshaker se añadieron bencilo 4-((S)-1-((4-((R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-2-oxazolidin-3-ilo) pirimidin-2-il)amino)etil)piperidin-1-carboxilato (1 g, 1.90 mmoles) y 20% de Pd(OH)₂ en carbón activado (1 g, 1.42 mmoles), luego se añadió MeOH (100 ml) bajo gas nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo 50 psi de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. La torta de celita se lavó con MeOH y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar el producto del título en la forma de un sólido blanco (630 mg). ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.18 - 8.15 (m, 1H), 7.42 - 7.37 (m, 1H), 4.99 (br, s, 1H), 4.77 - 4.70 (m, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.52 - 4.38 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 2H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 3.12 - 3.29 (m, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.02 - 1.29 (m, 5H), 1.25 (s, 9H), 1.23 - 1.16 (m, 3H), 1.05 - 1.00 (m, 3H). HRMS(C) tR = 2.65 min; MS m/z 392.2655 (M+H)⁺

Intermedio 505 (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(1-(2-(1,1,1-trifluoro)-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)piperidin-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



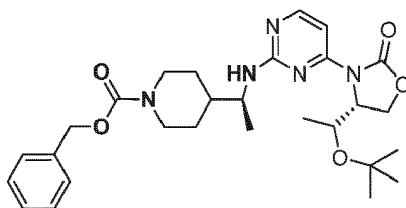
5 El Intermedio 505 se preparó usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 329. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.23 - 8.12 (m, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.45 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 6.22 Hz, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 2H), 4.67 (m, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 2.11 - 1.87 (m, 3H), 1.61 (s, 6H), 1.39 - 1.23 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 7.45 Hz, 3H), 1.15 - 1.07 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.96 (d, *J* = 6.62 Hz, 3H), HRMS(C) tR = 4.80 min; MS m/z 579.3273 (M+H)⁺

Intermedio 506 (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-3-(trifluoro metoxi)fenil)piperidin-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



10 El Intermedio 506 se preparó usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 329. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.17 (br, s, 1H), 7.41 (d, *J* = 6.14 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.98 Hz, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 2H), 4.77 - 4.71 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.11 - 3.97 (m, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.66 - 1.35 (m, 3H), 1.34 - 1.15 (m, 13H), 1.03 (d, *J* = 7.36 Hz, 3H), HRMS(C) tR = 5.68 min; MS m/z 586.2419 (M+H)⁺

15 Intermedio 507 4-((S)-1-((4-((R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-2-oxooxazolidin-3-il) pirimidin-2-il)amino)etil) piperidin-1-carboxilato de bencilo

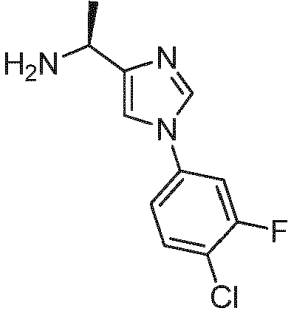
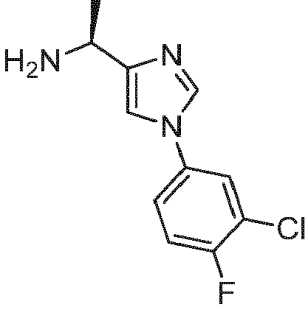
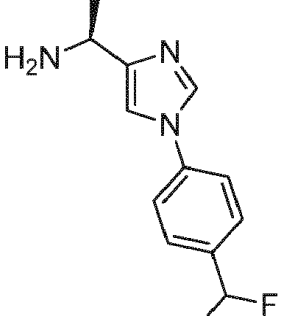
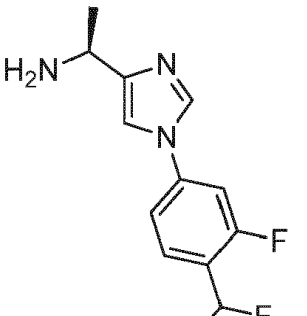


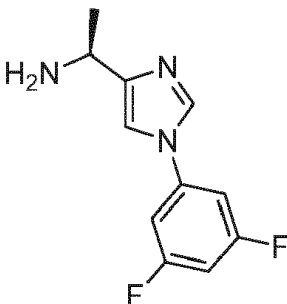
20 El Intermedio 507 se preparó usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 342. ¹H RMN (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.16 (d, *J* = 5.77 Hz, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 6H), 5.15 (s, 2H), 4.76 - 4.71 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 2.77 (br s, 2H), 1.94 - 1.54 (m, 3H), 1.37 - 1.25 (m, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.20 (d, *J* = 6.53 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 5.91 Hz, 3H). HRMS(C) tR = 4.64 min; MS m/z 526.3012 (M+H)⁺

Los intermedios en la Tabla 27b se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Intermedio 303.

Tabla 27b.

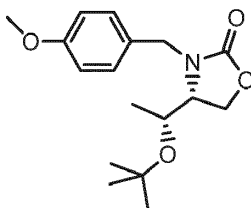
Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
508: (S)-1-(1-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina		LCMS(B) m/z (M + H) ⁺ 224.1, RT 0.39 min.

Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
509: (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina		LCMS(B) m/z (M + H) ⁺ 240.0, RT 0.48 min.
510: (S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina		LCMS(B) m/z (M + H) ⁺ 240.1, RT 0.46 min.
511: (S)-1-(1-(4-(difluorometil) fenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina		LCMS(B) m/z (M + H) ⁺ 238.1, RT 0.41 min.
512: (S)-1-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina		LCMS(B) m/z (M + H) ⁺ 256.0, RT 0.47 min.

Intermedio: Nombre	Estructura	LCMS
513:(S)-1-(1-(3,5-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina		LCMS(B) m/z (M + H) ⁺ 224.1, RT 0.41 min.

Intermedio 514:

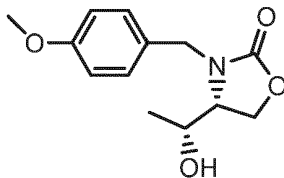
(R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(4-metoxibencil) oxazolidin-2-ona



- 5 A una solución de ((2R,3R)-3-(tert-butoxi)-1-hidroxibutan-2-il)carbamato de bencilo (5.88 g, 19.9 mmol) en 100 ml de DMF se añadió NaH (60% en aceite mineral), 1.62 g, 40.6 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de 4-metoxibencilo (4.07 ml, 29.9 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0.74 g, 1.99 mmol) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15.5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (200 ml) formando una suspensión blanca. Se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos para formar una solución transparente de dos capas. Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía en columna instantánea (EtOAc/Heptano 0 a 70%) dio 5.90 g del producto deseado con impurezas menores. Producto principal 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.38 - 7.29 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 3.89 (dd, J = 6.4, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 1.26 (s, 0H), 1.09 (s, 9H), 1.02 (d, J = 6.3 Hz, 3H). MS m/z 308.2 (M + H).

Intermedio 515:

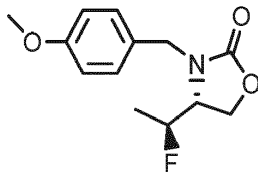
(R)-4-((R)-1-hidroxietil)-3-(4-metoxibencil) oxazolidin-2-ona



- 20 Una solución de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(4-metoxibencil) oxazolidin-2-ona (5.90 g, 19.2 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) fue tratado con TFA (40 ml) a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se diluyó con CH₂Cl₂ (~50 ml) y se concentró nuevamente. Este procedimiento se repitió tres veces para eliminar TFA. La cromatografía en columna instantánea (EtOAc/Heptano 30 ~100%) dio 3.81 g del producto deseado. 1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.00 - 6.87 (m, 2H), 4.67 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 3H), 3.95 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (dt, J = 8.7, 5.5 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS m/z 252.2 (M + H).

Intermedio 516:

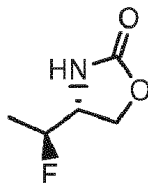
(R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(4-metoxibencil) oxazolidin-2-ona



5 A una solución enfriada (0°C) de (R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-3-(4-metoxibencil) oxazolidin-2-ona (2.27 g, 9.04 mmol) en 30 ml de MeCN se añadió trietilamina (11.4 ml, 82 mmol) seguida de fluoruro de perfluoro-1-butanosulfonilo (4.9 ml, 27.3 mmol) y NEt₃(HF)₃ (4.5 ml, 27.6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 70 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3x60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (70 ml), salmuera (70 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna instantánea (EtOAc/heptano 5 a 70%) dio 2.19 g del producto deseado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 4.87 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.75 (dq, J = 47.6, 6.6, 2.1 Hz, 1H), 4.26 (td, J = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (dddd, J = 19.8, 9.5, 5.8, 2.1 Hz, 1H), 1.29 (dd, J = 23.1, 6.2 Hz, 3H). MS m/z 254.5 (M + H).

Intermedio 517:

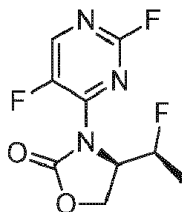
(R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(4-metoxibencil) oxazolidin-2-ona



15 Una solución de (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(4-metoxibencil) oxazolidin-2-ona (1.98 g, 7.8 mmol) en 40 ml de TFA se calentó a 65°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar TFA. La cromatografía en columna instantánea (EtOAc/CH₂Cl₂, 0 a 100%) dio 0.91 g de un sólido marrón pálido. TLC (heptano:EtOAc 1:2) R_f = 0.25. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.60 (br s, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 1H), 4.51 (td, J = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 1.38 (dd, J = 24.0, 6.3 Hz, 3H).

20 Intermedio 518:

(R)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona



25 Etapa 1: A una solución de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil) oxazolidin-2-ona (6.35 g, 33.9 mmol) en DMF (170 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0°C se añadió hidruro de sodio (2.14 g, 50.9 mmol, 60%) en porciones durante 3 minutos. La mezcla de reacción se agitó después durante 2 horas a 0°C, tras lo cual se añadió 2,4,5-trifluoropirimidina (5 g, 37.3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 75 minutos a 0°C, luego se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con la lenta adición de solución saturada de NH₄Cl y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 50%) proporcionó un aceite incoloro de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (6.97 g, 23.1 mmol, 68% de rendimiento) que cristaliza al dejarlo en reposo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 1.10 (d, J=6.26 Hz, 3 H) 1.18 (s, 9 H) 4.25 - 4.35 (m, 1 H) 4.49 - 4.62 (m, 2 H) 4.65 - 4.73 (m, 1 H) 8.45 (d, J=1.57 Hz, 1 H). LCMS m/z 246.1 (fragmento de t-butilo) (M + H)⁺, Rt 0.91 min.

35 Etapa 2: A un matraz de fondo redondo que contenía (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (6.97 g, 23.1 mmol) se añadió DCM (23 ml) y TFA (23 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a continuación y el residuo se neutralizó con una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla acuosa se extrajo luego con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar un residuo incoloro de (R)-

4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (5.08 g, 20.7 mmol, 90% de rendimiento) que cristaliza al dejarlo en reposo. LCMS m/z 246.1 (M + H)⁺, Rt 0.34 min.

5 Etapa3: A un matraz de fondo redondo que contenía una solución de (R)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona (4.64 g, 18.9 mmol) en acetonitrilo (63 ml) enfriado a 0°C se añadió fluoruro de perfluorobutanosulfonilo (10.2 ml, 56.8 mmol) seguido de la adición de trihidrofluoruro de trietilamina (9.2 ml, 56.8 mmol) y trietilamina (23.7 ml, 170 mmol). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a 0°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 100%) proporcionó un sólido cristalino blanco de 10 (R)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona (2.24 g, 8.97 mmol, 47% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 8.50 (s, 1 H), 5.00 - 5.25 (m, 1 H), 4.75 - 4.92 (m, 1 H), 4.54 - 4.68 (m, 2 H), 1.39 (dd, J=23.1, 7.0 Hz, 3 H). LCMS m/z 248.0 (M + H)⁺, Rt 0.52 min.

Los productos intermedios en la Tabla 27c se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 247.

15

Tabla 27c.

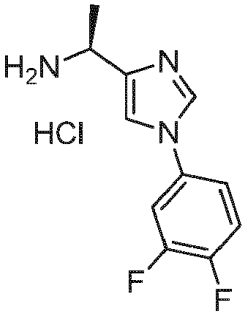
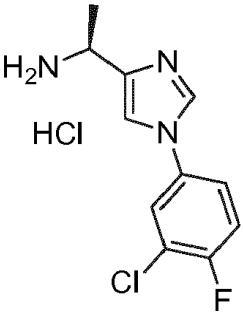
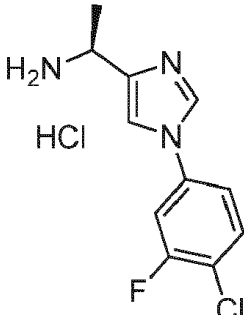
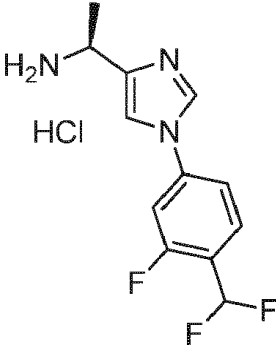
Intermedio 519	Intermedio 520	Intermedio 521
		
Intermedio 522		
		

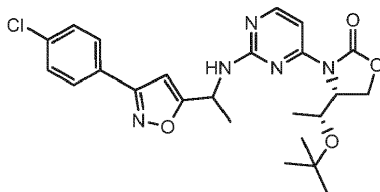
Tabla 27d. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada intermedio enumerado en la Tabla 27c.

Intermedio: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm	LCMS
519: (S)-1-(1-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina hidrocloreto		MS <i>m/z</i> 224.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.40 min
520: (S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina hidrocloreto		MS <i>m/z</i> 240.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.46 min
521: (S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina hidrocloreto		MS <i>m/z</i> 240.0 (M + H) ⁺ ; Rt-0.48 min
522: (S)-1-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina hidrocloreto		MS <i>m/z</i> 256.0 (M - NH ₂) ⁺ ; Rt-0.47 min

Ejemplos

Ejemplo 1

(4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)etil)amino)pirimidina-4-il) oxazolidin-2-ona



5

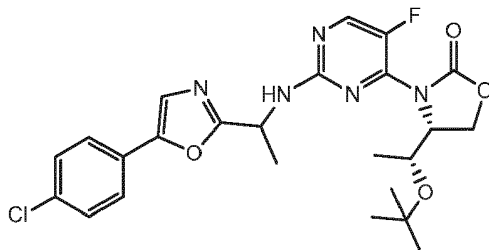
10

A una solución de 1-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)etanamina (610 mg, 2.74 mmol) y (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (774 mg, 2.74 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2 eq, 0.96 ml, 5.48 mmol) y se calentó en un microondas a 120°C durante 2 horas. Se diluye con EtOAc (50 ml), se lava con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se concentra al vacío. La cromatografía en columna instantánea (sílice, 40 g) eluyendo con 0-25% de EtOAc/DCM produjo 500 mg de un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (dd, *J* = 5.8, 1.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 5.8, 1.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 6.48 - 6.35 (m, 1H), 5.66 - 5.44 (m, 1H), 4.71 (dddd, *J* = 9.8, 8.5, 4.6, 3.0 Hz, 1H), 4.63 (ddd, *J* = 9.4, 3.1, 2.1 Hz, 1H), 4.50 - 4.26 (m, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.25 (s, 5H), 1.15 (s, 5H), 1.03 (dd, *J* = 22.4, 6.4 Hz, 3H), 5.44 - 5.13 (m, 1H). HRMS(B) *tR* = 3.36 min; *m/z* 485.1830

15

Ejemplo 2

(4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona

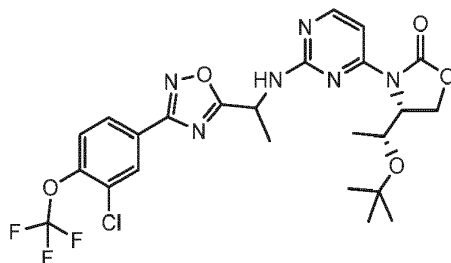


20

A una solución de (S)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etanamina (75 mg, 0.337 mmol) y (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (101 mg, 0.337 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2 eq, 0.118 ml, 0.674 mmol) y se calentó en un microondas a 120°C durante 2 horas. Se diluye con EtOAc (25 ml), se lava con agua (25 ml) y salmuera (25 ml) y se concentra al vacío. La cromatografía en columna instantánea (sílice, 40 g) eluyendo con 0-10% de EtOAc/DCM produjo 124 mg de espuma amarilla: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.43

- 5.27 (m, 1H), 4.69 (qd, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 1H), 4.62 - 4.35 (m, 2H), 4.23-4.01 (m, 1H), 1.68 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.26 - 1.16 (m, 2H), 1.12 (s, 8H), 1.05 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). HRMS(C) tR = 1.55 min; m/z 503.1736

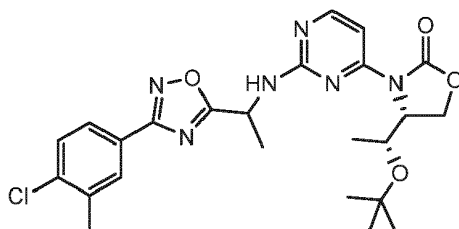
Ejemplo 3



5 A una solución de (S)-1-(3-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (150 mg, 0.488 mmol) y (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (138 mg, 0.488 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2 eq, 170 μ l, 0.975 mmol) y se calienta en un microondas a 115°C durante 2 horas. Se diluye con EtOAc (25 ml), se lava con agua (25 ml) y salmuera (25 ml) y se concentra al vacío. La cromatografía en columna instantánea (sílice, 40 g) eluyendo con 0-5% de EtOAc/DCM produjo 140 mg. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.30 - 8.19 (m, 4H), 8.01 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.45 (dq, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 2H), 4.53 (dd, $J = 9.3, 2.4$ Hz, 2H), 4.05 (p, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.51 (s, 5H), 1.80 (s, 1H), 1.22 (t, $J = 6.5$ Hz, 12H). TR en RP-HPLC analítica = 2.73 min (Gradiente: 2 to 98% B en 4.4 min - flujo 1 mL/min. Eluyente A: Agua + 3.75 mM NH_4Ac + 0.001% ácido fórmico. Eluyente B: ACN. Columna: Acquity CSH 1.7 μ m 2.1x50mm - 50°C.) HRMS m/z 514.1039

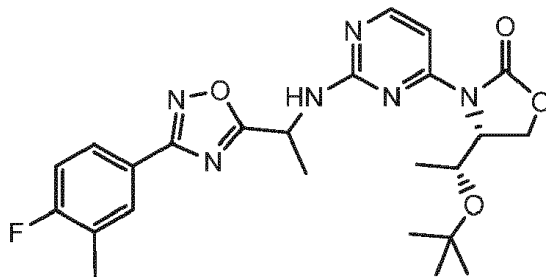
15 Los siguientes Ejemplos se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación del Intermedio 342 o el Ejemplo 3

Ejemplo 4: (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-cloro-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



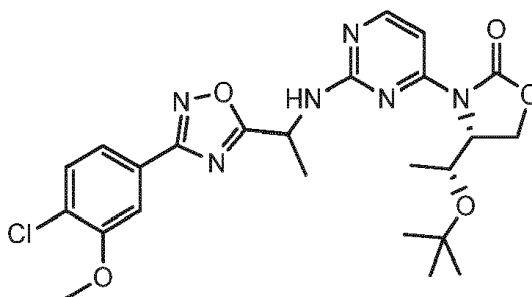
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (dd, $J = 5.6, 2.2$ Hz, 3H), 7.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 7.84 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 3H), 7.59 (dd, $J = 5.8, 3.0$ Hz, 3H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 5.71 - 5.42 (m, 3H), 5.32 (s, 1H), 4.75 (dtd, $J = 10.3, 5.2, 2.9$ Hz, 3H), 1.67 - 1.60 (m, 3H), 4.64 (ddd, $J = 9.2, 6.2, 2.9$ Hz, 3H), 4.49 - 4.31 (m, 6H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.46 (s, 9H), 2.07 (s, 1H), 1.77 (dd, $J = 6.8, 3.2$ Hz, 9H), 1.27 (d, $J = 23.6$ Hz, 29H), 1.05 (dd, $J = 11.3, 6.5$ Hz, 9H). HRMS(C) tR = 2.00 min; MS m/z 500.98

25 **Ejemplo 5** (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



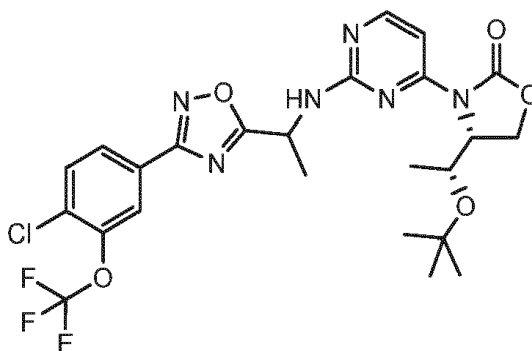
30 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 3H), 8.02 - 7.83 (m, 6H), 7.59 (dd, $J = 5.8, 2.9$ Hz, 3H), 7.12 (t, $J = 8.9$ Hz, 3H), 5.72 - 5.47 (m, 5H), 5.32 (s, 1H), 4.75 (dtd, $J = 8.7, 4.8, 2.9$ Hz, 3H), 4.64 (ddd, $J = 9.3, 6.2, 2.9$ Hz, 3H), 4.49 - 4.28 (m, 6H), 3.52 (s, 2H), 2.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 9H), 1.78 (s, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.30 (s, 22H), 1.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 6H), 1.05 (dd, $J = 11.3, 6.4$ Hz, 10H). HRMS(C) tR = 1.95 min; m/z 484.2234

Ejemplo 6 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



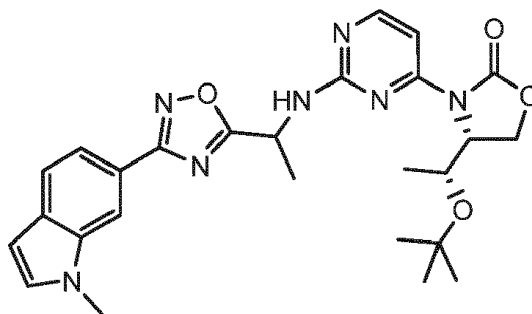
5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dd, $J = 5.8, 1.7$ Hz, 3H), 7.74 - 7.57 (m, 9H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 5.61 (qt, $J = 16.2, 9.7, 8.6$ Hz, 7H), 5.32 (s, 1H), 4.75 (ddd, $J = 8.6, 4.6, 2.9$ Hz, 3H), 4.64 (ddd, $J = 8.8, 5.8, 2.9$ Hz, 3H), 4.50 - 4.30 (m, 6H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.01 (s, 9H), 2.07 (s, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 9H), 1.62 (s, 2H), 1.36 - 1.18 (m, 30H), 1.05 (dd, $J = 10.8, 6.5$ Hz, 9H). HRMS(C) tR = 1.61 min; m/z 516.1888

Ejemplo 7 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



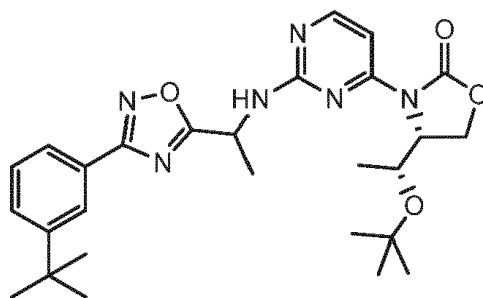
10 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (dd, $J = 5.8, 3.2$ Hz, 1H), 8.11 - 7.93 (m, 2H), 7.70 - 7.54 (m, 2H), 5.80 - 5.40 (m, 2H), 4.75 (dtd, $J = 8.6, 4.3, 2.2$ Hz, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 4.64 (ddd, $J = 9.4, 4.2, 2.9$ Hz, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 2H), 1.77 (dd, $J = 6.9, 3.4$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 21.9$ Hz, 9H), 1.06 (dd, $J = 9.8, 6.5$ Hz, 3H). HRMS(C) tR = 2.05 min; m/z 570.1605

15 **Ejemplo 8** (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(1-metil-1H-indol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



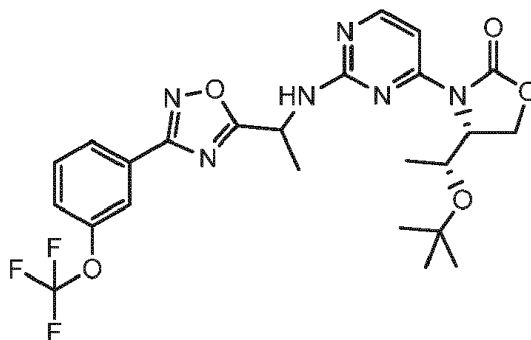
20 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 8.10 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 7.84 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 3H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 6.55 (dd, $J = 3.1, 0.8$ Hz, 3H), 5.64 (p, $J = 7.2$ Hz, 5H), 5.32 (s, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 4H), 4.77 (ddd, $J = 8.7, 4.7, 2.9$ Hz, 3H), 4.65 (td, $J = 8.8, 8.4, 2.9$ Hz, 3H), 4.52 - 4.27 (m, 6H), 3.90 (s, 9H), 3.51 (s, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 9H), 1.28 (d, $J = 23.5$ Hz, 27H), 1.06 (dd, $J = 10.9, 6.4$ Hz, 10H). HRMS(C) tR = 1.77 min; m/z 505.2437

Ejemplo 9 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(3-(tert-butil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



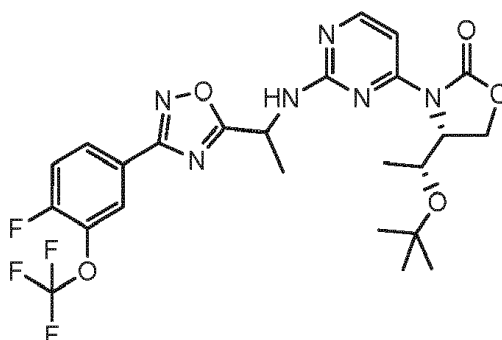
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.64 (ddd, $J = 9.9, 7.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 2H), 1.06 (dd, $J = 9.3, 6.4$ Hz, 3H), 1.85 - 1.72 (m, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.28 (d, $J = 21.1$ Hz, 9H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.11 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.89 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.63 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.39 - 5.29 (m, 0H). HRMS(C) tR = 2.02 min; m/z 508.2798

Ejemplo 10 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



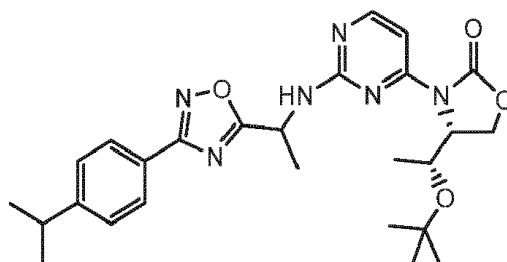
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dd, $J = 5.7, 2.9$ Hz, 1H), 8.04 (dq, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.95 (dt, $J = 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.67 - 7.49 (m, 2H), 7.39 (ddt, $J = 8.2, 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 5.62 (h, $J = 6.7, 6.1$ Hz, 2H), 4.75 (dtd, $J = 9.1, 4.7, 2.9$ Hz, 1H), 4.64 (ddd, $J = 9.3, 4.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.49 - 4.26 (m, 2H), 1.78 (dd, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.27 (d, $J = 23.8$ Hz, 9H), 1.06 (dd, $J = 10.0, 6.5$ Hz, 3H). HRMS(C) tR = 1.82 min; m/z 536.1995

Ejemplo 11 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



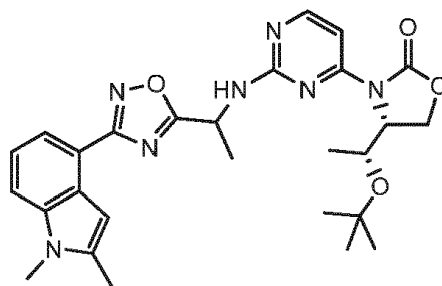
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (dd, $J = 5.8, 3.3$ Hz, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 5.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.72 - 5.56 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.85 - 4.69 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 4.64 (ddd, $J = 9.5, 4.5, 2.9$ Hz, 1H), 4.53 - 4.28 (m, 2H), 1.77 (dd, $J = 7.0, 3.4$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 22.0$ Hz, 9H), 1.06 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 3H). HRMS(C) tR = 1.87 min; m/z 554.1901

20 **Ejemplo 12** (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-isopropilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



5 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dd, $J = 5.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.09 - 7.92 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 5.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 5.60 (dt, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 2H), 4.75 (dtd, $J = 8.4, 5.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.64 (ddd, $J = 9.5, 7.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.49 - 4.27 (m, 2H), 2.99 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.76 (dd, $J = 7.0, 2.8$ Hz, 3H), 1.60 (dd, $J = 6.9, 2.8$ Hz, 1H), 1.40 - 1.19 (m, 15H), 1.05 (dd, $J = 11.0, 6.5$ Hz, 3H). HRMS(C) tR = 2.23 min; m/z 494.2642

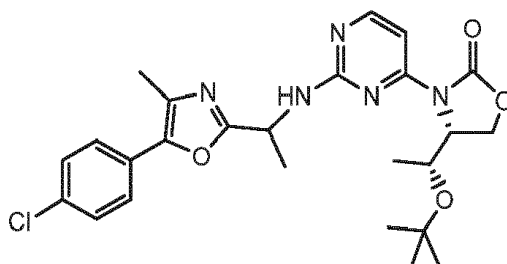
Ejemplo 13 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(1,2-dimetil-1H-indol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



10 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 5.66 (p, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.77 (ddd, $J = 8.7, 4.7, 3.0$ Hz, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 4.66 (dd, $J = 9.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.38 (q, $J = 9.0, 8.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.51 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.84 - 1.76 (m, 3H), 1.28 (d, $J = 26.5$ Hz, 9H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). HRMS(C) tR = 1.65 min; MS m/z 519.60

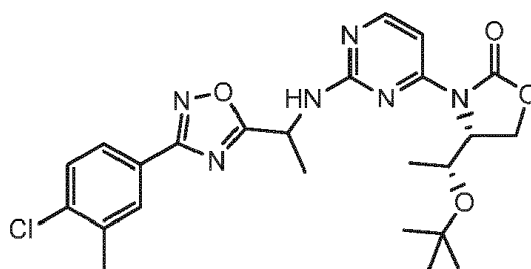
Ejemplo 14

15 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



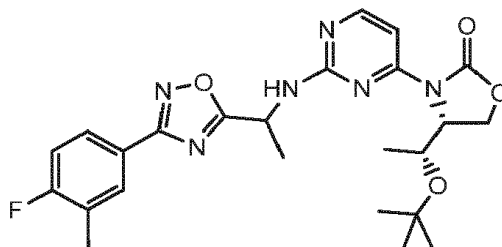
20 135 mg de resina naranja-roja (solidificada por reposo). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.62 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 4.85 - 4.69 (m, 1H), 4.64 (ddd, $J = 9.1, 5.6, 3.0$ Hz, 1H), 4.44 (qd, $J = 6.4, 4.6$ Hz, 1H), 4.34 (dt, $J = 15.4, 9.0$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.79 - 1.60 (m, 3H), 1.34 - 1.18 (m, 11H), 1.04 (dd, $J = 14.8, 6.5$ Hz, 3H). HRMS(C) tR = 2.00 min; m/z 499.1986

Ejemplo 15 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-cloro-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



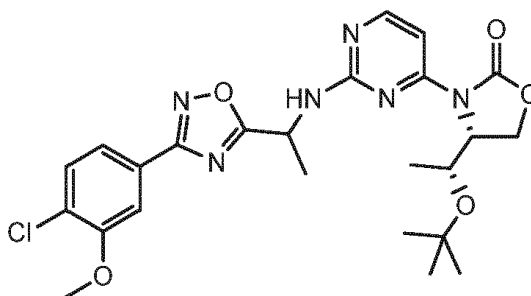
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (dd, $J = 5.6, 2.2$ Hz, 3H), 7.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 7.84 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 3H), 7.59 (dd, $J = 5.8, 3.0$ Hz, 3H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 5.71 - 5.42 (m, 3H), 5.32 (s, 1H), 4.75 (dtd, $J = 10.3, 5.2, 2.9$ Hz, 3H), 1.67 - 1.60 (m, 3H), 4.64 (ddd, $J = 9.2, 6.2, 2.9$ Hz, 3H), 4.49 - 4.31 (m, 6H), 4.14 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.46 (s, 9H), 2.07 (s, 1H), 1.77 (dd, $J = 6.8, 3.2$ Hz, 9H), 1.27 (d, $J = 23.6$ Hz, 29H), 1.05 (dd, $J = 11.3, 6.5$ Hz, 9H). HRMS(C) tR = 2.00 min; MS m/z 500.98

Ejemplo 16 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



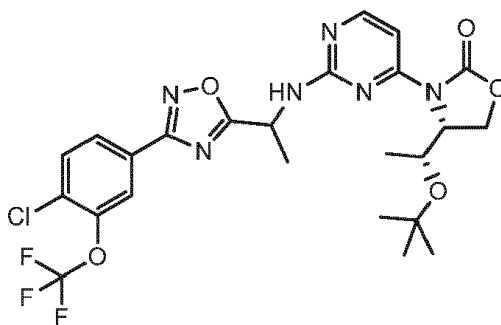
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dd, $J = 5.8, 2.4$ Hz, 3H), 8.02 - 7.83 (m, 6H), 7.59 (dd, $J = 5.8, 2.9$ Hz, 3H), 7.12 (t, $J = 8.9$ Hz, 3H), 5.72 - 5.47 (m, 5H), 5.32 (s, 1H), 4.75 (dtd, $J = 8.7, 4.8, 2.9$ Hz, 3H), 4.64 (ddd, $J = 9.3, 6.2, 2.9$ Hz, 3H), 4.49 - 4.28 (m, 6H), 3.52 (s, 2H), 2.36 (d, $J = 2.0$ Hz, 9H), 1.78 (s, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.30 (s, 22H), 1.24 (d, $J = 2.4$ Hz, 6H), 1.05 (dd, $J = 11.3, 6.4$ Hz, 10H). HRMS(C) tR = 1.95 min; m/z 484.2234

15 **Ejemplo 17** (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



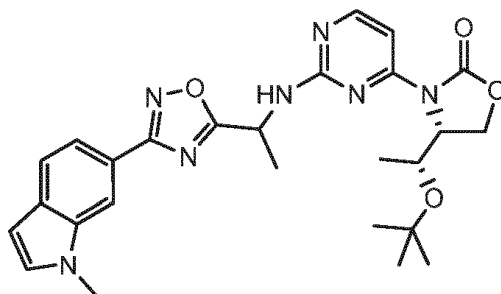
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dd, $J = 5.8, 1.7$ Hz, 3H), 7.74 - 7.57 (m, 9H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 5.61 (qt, $J = 16.2, 9.7, 8.6$ Hz, 7H), 5.32 (s, 1H), 4.75 (ddd, $J = 8.6, 4.6, 2.9$ Hz, 3H), 4.64 (ddd, $J = 8.8, 5.8, 2.9$ Hz, 3H), 4.50 - 4.30 (m, 6H), 4.14 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.01 (s, 9H), 2.07 (s, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 9H), 1.62 (s, 2H), 1.36 - 1.18 (m, 30H), 1.05 (dd, $J = 10.8, 6.5$ Hz, 9H). HRMS(C) tR = 1.61 min; m/z 516.1888

Ejemplo 18 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



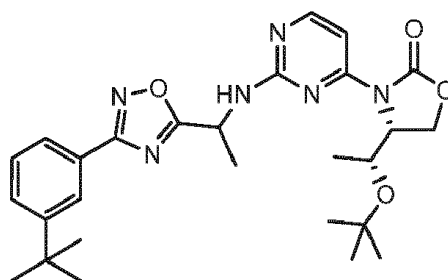
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (dd, $J = 5.8, 3.2$ Hz, 1H), 8.11 - 7.93 (m, 2H), 7.70 - 7.54 (m, 2H), 5.80 - 5.40 (m, 2H), 4.75 (dtd, $J = 8.6, 4.3, 2.2$ Hz, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 4.64 (ddd, $J = 9.4, 4.2, 2.9$ Hz, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 2H), 1.77 (dd, $J = 6.9, 3.4$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 21.9$ Hz, 9H), 1.06 (dd, $J = 9.8, 6.5$ Hz, 3H). HRMS(C) tR = 2.05 min; m/z 570.1605

Ejemplo 19 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(1-metil-1H-indol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



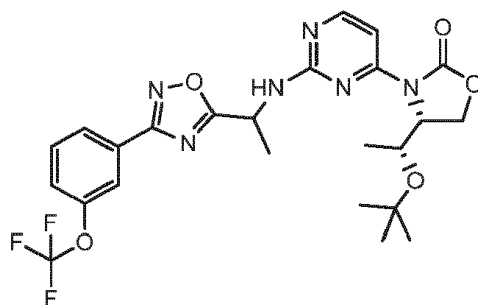
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H), 8.10 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 7.84 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 3H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 6.55 (dd, $J = 3.1, 0.8$ Hz, 3H), 5.64 (p, $J = 7.2$ Hz, 5H), 5.32 (s, 1H), 1.69 - 1.61 (m, 4H), 4.77 (ddd, $J = 8.7, 4.7, 2.9$ Hz, 3H), 4.65 (td, $J = 8.8, 8.4, 2.9$ Hz, 3H), 4.52 - 4.27 (m, 6H), 3.90 (s, 9H), 3.51 (s, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 9H), 1.28 (d, $J = 23.5$ Hz, 27H), 1.06 (dd, $J = 10.9, 6.4$ Hz, 10H). HRMS(C) tR = 1.77 min; m/z 505.2437

15 **Ejemplo 20** (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(3-(tert-butil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



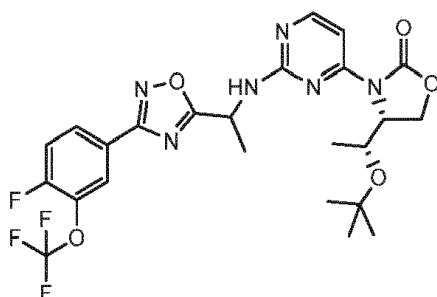
20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4.64 (ddd, $J = 9.9, 7.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 2H), 1.06 (dd, $J = 9.3, 6.4$ Hz, 3H), 1.85 - 1.72 (m, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.28 (d, $J = 21.1$ Hz, 9H), 4.84 - 4.71 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 8.11 (q, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.89 (dt, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.63 (p, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.39 - 5.29 (m, 0H). HRMS(C) tR = 2.02 min; m/z 508.2798

Ejemplo 21 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



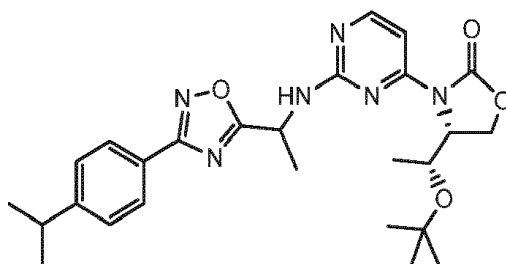
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dd, $J = 5.7, 2.9$ Hz, 1H), 8.04 (dq, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.95 (dt, $J = 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.67 - 7.49 (m, 2H), 7.39 (ddt, $J = 8.2, 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 5.62 (h, $J = 6.7, 6.1$ Hz, 2H), 4.75 (dtd, $J = 9.1, 4.7, 2.9$ Hz, 1H), 4.64 (ddd, $J = 9.3, 4.9, 2.9$ Hz, 1H), 4.49 - 4.26 (m, 2H), 1.78 (dd, $J = 6.8, 3.6$ Hz, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.27 (d, $J = 23.8$ Hz, 9H), 1.06 (dd, $J = 10.0, 6.5$ Hz, 3H). HRMS(C) tR = 1.82 min; m/z 536.1995

Ejemplo 22 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



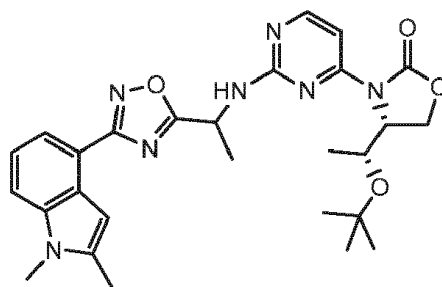
10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (dd, $J = 5.8, 3.3$ Hz, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 2H), 7.60 (dd, $J = 5.8, 2.0$ Hz, 1H), 5.72 - 5.56 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.85 - 4.69 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 4.64 (ddd, $J = 9.5, 4.5, 2.9$ Hz, 1H), 4.53 - 4.28 (m, 2H), 1.77 (dd, $J = 7.0, 3.4$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 22.0$ Hz, 9H), 1.06 (dd, $J = 9.8, 6.4$ Hz, 3H). HRMS(C) tR = 1.87 min; m/z 554.1901

Ejemplo 23 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(4-isopropilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



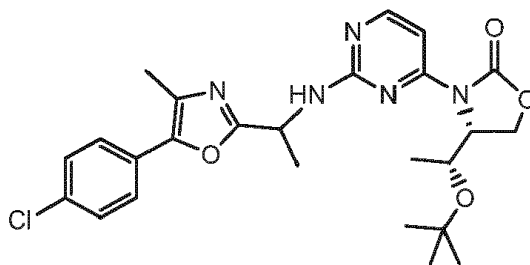
15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dd, $J = 5.9, 1.9$ Hz, 1H), 8.09 - 7.92 (m, 2H), 7.59 (dd, $J = 5.7, 3.1$ Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 5.60 (dt, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 2H), 4.75 (dtd, $J = 8.4, 5.0, 2.9$ Hz, 1H), 4.64 (ddd, $J = 9.5, 7.1, 2.9$ Hz, 1H), 4.49 - 4.27 (m, 2H), 2.99 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.76 (dd, $J = 7.0, 2.8$ Hz, 3H), 1.60 (dd, $J = 6.9, 2.8$ Hz, 1H), 1.40 - 1.19 (m, 15H), 1.05 (dd, $J = 11.0, 6.5$ Hz, 3H). HRMS(C) tR = 2.23 min; m/z 494.2642

20 **Ejemplo 24** (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(3-(1,2-dimetil-1H-indol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



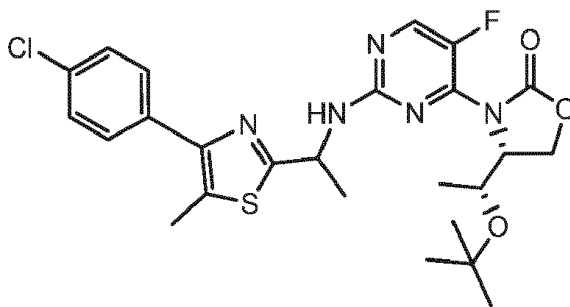
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.44 (dt, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 1H), 6.99 - 6.89 (m, 1H), 5.66 (p, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.77 (ddd, $J = 8.7, 4.7, 3.0$ Hz, 1H), 1.66 - 1.60 (m, 1H), 4.66 (dd, $J = 9.5, 3.0$ Hz, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 1H), 4.38 (q, $J = 9.0, 8.3$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.51 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 1.84 - 1.76 (m, 3H), 1.28 (d, $J = 26.5$ Hz, 9H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H). HRMS(C) tR = 1.65 min; MS m/z 519.60

Ejemplo 25 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



10 135 mg resina naranja-roja (solidificada por reposo). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.62 - 7.46 (m, 3H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 4.85 - 4.69 (m, 1H), 4.64 (ddd, $J = 9.1, 5.6, 3.0$ Hz, 1H), 4.44 (qd, $J = 6.4, 4.6$ Hz, 1H), 4.34 (dt, $J = 15.4, 9.0$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 1.3$ Hz, 3H), 1.79 - 1.60 (m, 3H), 1.34 - 1.18 (m, 11H), 1.04 (dd, $J = 14.8, 6.5$ Hz, 3H). HRMS(C) tR = 2.00 min; m/z 499.1986

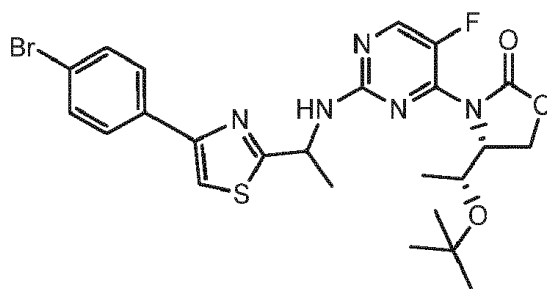
15 **Ejemplo 26** (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-((1-(4-(4-clorofenil)-5-metilthiazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



20 200 mg (sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dd, $J = 2.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 2H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 5.99 - 5.65 (m, 1H), 5.49 - 5.20 (m, 1H), 4.67 (ddt, $J = 21.5, 8.9, 5.4$ Hz, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 2H), 4.22 - 4.05 (m, 1H), 2.53 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.74 (s, 1H), 1.16 (s, 5H), 1.13 - 1.05 (m, 6H), 1.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). HRMS(B) tR = 5.16 min; m/z 534.1744

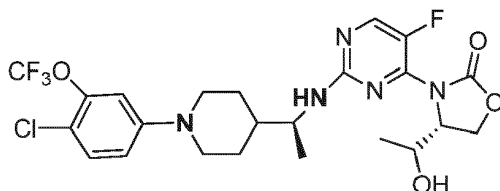
Ejemplo 27

(4R)-3-(2-((1-(4-(4-bromofenil)thiazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil) oxazolidin-2-ona



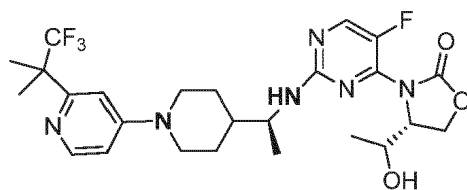
210 mg (sólido blanco). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (dd, $J = 2.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.87 - 7.71 (m, 2H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 5.58 - 5.36 (m, 1H), 4.81 - 4.57 (m, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 2H), 4.23 - 4.00 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.16 (s, 5H), 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.06 (s, 5H), 0.98 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H). HRMS(B) tR = 5.15 min; m/z 566.1079 (M+H).

5 **Ejemplo 28** (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona



10 (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (34 mg, 0.058 mmoles) se disolvió en DCM (1 ml), se añadió TFA (1 ml). La solución de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 ml) y agua (2 ml) y el pH se ajustó a ~ 9 con NH_4OH . La capa de DCM se separa y se concentra por evaporación rotatoria para proporcionar 28 mg del producto del título en la forma de un aceite amarillo (relación de dos picos con la misma MS: 96/4% por LC-MS). (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.22 (d, $J = 2.27$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.85$ Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 2H), 5.12 (br s, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.20 (br s, 1H), 2.79 - 2.67 (m, 2H), 1.96 - 1.78 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.28 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.63$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 7.19$ Hz, 3H), HRMS(C) tR = 4.47 min; MS m/z 548.1689 (M+H)+

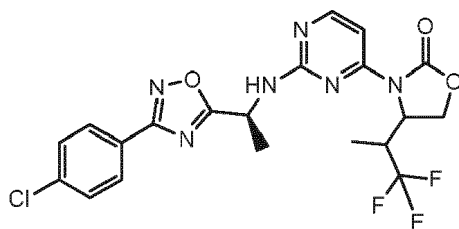
15 **Ejemplo 29** (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(1-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridina-4-il)piperidin-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona



20 Una solución turbia de (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(piperidin-4-il)etilo)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (21 mg, 0.051 mmol), 4-bromo-2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridina (14 mg, 0.051 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1 mg, 5 μmol), BINAP (3 mg, 5 μmol) y Cs_2CO_3 (25 mg, 0.077 mmol) en 6 ml de tolueno se calentó a 90°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. La torta de celite se enjuagó con 5 ml de EtOAc. El filtrado se vertió en 5 ml de agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (5 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron por evaporación rotatoria. El crudo resultante se disolvió en DCM (1 ml), se añadió TFA (1 ml). La solución de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró por evaporación rotatoria. El residuo resultante se disolvió en DCM (2 ml) y agua (2 ml) y el pH se ajustó a ~ 9 con NH_4OH . La capa de DCM se separa y se concentra por evaporación rotativa. El producto crudo se disolvió en una mezcla de MeOH (1 ml) y DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC en fase reversa. Las fracciones seleccionadas se recogieron y se concentraron por evaporación rotatoria para proporcionar el producto del título en la forma de un aceite incoloro (5 mg) (relación de dos picos con el mismo MS: 93/7% por LC-MS). (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.16 - 8.08 (m, 2H), 6.79 - 6.75 (m, 1H), 6.57 - 6.52 (m, 1H), 4.97 - 4.86 (m, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 1H), 3.89 - 3.75 (m, 3H), 2.97 (br s, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.38 - 1.15 (m, 2H), 1.11 (d, $J = 5.91$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 5.91$ Hz, 3H), HRMS(C) tR = 3.59 min; MS m/z 541.2557 (M+H)+

25 **Ejemplos 30, 31, 32 y 33**

30 3-(2-((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona



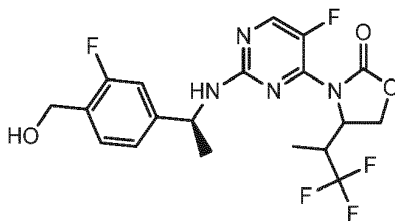
A una solución de (S)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etanamina 72 mg, 0.322 mmol) y 3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona (90 mg, 0.322 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2 eq, 0.113 ml, 0.645 mmol) y se calentó en un microondas a 120°C durante 2 horas. Se diluye con EtOAc (25 ml), se lava con agua (25 ml) y salmuera (25 ml) y se concentra al vacío. La columna instantánea (sílice, 40 g, 50 μ) eluyendo con 0-5% de EtOAc/DCM seguida de la columna instantánea (sílice, 80 g, 15 μ) eluyendo con 0-5% de EtOAc/heptano separaron 2 picos principales que fueron separados adicionalmente mediante cromatografía de SFC quiral en una columna de ID (75 g/min, 120 bar, 21x 250 mm) eluyendo 35% de IPA/CO₂ (v/v) para proporcionar:

Ejemplo 30, Pico 1: 10 mg (espuma blanca): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.09 - 7.95 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.54 (dd, *J* = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.44 - 3.15 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). HRMS *m/z* 482.1081, RT= 2.90 min. RT quiral = 2.15 min

Ejemplo 31, Pico 2: 38 mg (espuma blanca): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.09 - 7.93 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.55 (dd, *J* = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.39 - 3.17 (m, 1H), 1.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.62 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.32 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H). HRMS *m/z* 482.1081, RT= 2.89 min. RT quiral = 2.43 min

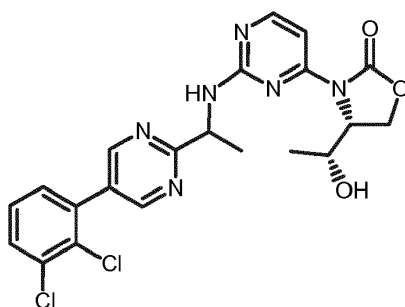
Ejemplo 32, Pico 3: 45 mg (espuma blanca) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.09 - 7.91 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 48.6 Hz, 1H), 4.86 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 3H), 4.56 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.97 (d, *J* = 46.0 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H). HRMS *m/z* 482.1081, RT= 2.86 min. RT quiral = 2.55 min
Ejemplo 33, Pico 4: 12 mg (espuma blanca) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.11 - 7.92 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.96 - 4.77 (m, 1H), 4.57 (dd, *J* = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 1.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 3H). HRMS *m/z* 482.1081, RT= 2.86 min. RT quiral = 2.66 min

Ejemplo 34 3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(3-fluoro-4-(hidroximetil) fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona



A una solución de (S)-4-(1-aminoetil)-2-fluorofenil)metanol (62.6 mg, 0.37 mmol) y 3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona (110 mg, 0.37 mmol) en DMSO (1 ml) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2 eq, 0.129 ml, 0.74 mmol) y se calentó en un microondas a 120°C durante 2 horas. Se diluye con EtOAc (25 ml), se lava con agua (25 ml) y salmuera (25 ml) y se concentra al vacío. La columna instantánea (sílice, 40 g, 50 μ) eluyendo con 5-50% de EtOAc/DCM produjo 155 mg (espuma blanca): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (dd, *J* = 6.6, 2.6 Hz, 1H), 7.40 (td, *J* = 7.8, 5.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd, *J* = 7.8, 4.6, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (ddd, *J* = 10.9, 6.3, 1.7 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 22.7 Hz, 1H), 4.90 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 4.59 (dt, *J* = 15.7, 9.1 Hz, 1H), 4.41 (ddd, *J* = 12.4, 9.1, 6.2 Hz, 1H), 1.89 (d, *J* = 18.6 Hz, 1H), 1.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.04 - 0.74 (m, 2H). HRMS *m/z* 446.1377, RT= 2.03 min.

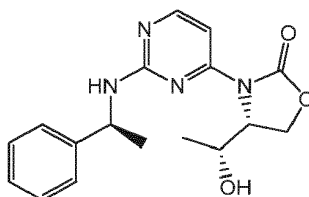
Ejemplo 35



Una solución de (R)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona (18.6 mg, 0.082 mmol) y 1-(5-(2),3-diclorofenil) pirimidin-2-il)etanamina (22 mg, 0.082 mmol) en DMSO (2 ml) se calentó a 100°C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna de gel de sílice ((MeOH al 25% en EtOAc)/Heptano 10 a 100%) proporcionó (4R)-3-(2-(1-(5-(2,3-diclorofenil) pirimidin-2-il)etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona (12 mg, aproximadamente 1:1 mezcla de diastereómeros) en la forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (s, 4H), 8.15 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.51 (ddd, *J* = 8.1, 2.8, 1.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.11 (m, 6H), 6.07 - 5.96 (m, 2H), 5.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.43 (dd, *J* = 7.3, 4.8 Hz, 2H), 4.33 (dd, *J* = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.23 (s, 1H), 1.62-1.58 (m, 6H), 1.07 - 0.97 (m, 3H), 0.87 - 0.77 (m, 3H). HRMS *m/z* 475.1039 and 475.1042 (M + H)⁺.

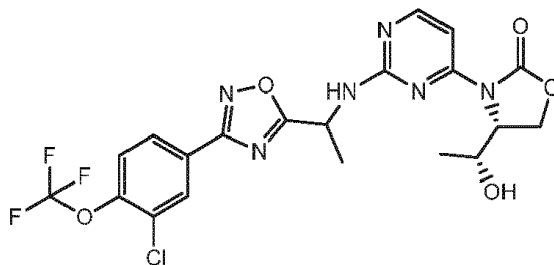
Ejemplo 36

(R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-feniletil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



Una solución de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-feniletil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (68 mg, 0.18 mmol) en 3 ml de DCM se enfrió a 0°C, se trató con 1 ml de TFA, se agitó a la misma temperatura durante 4 horas, el disolvente se eliminó para producir el producto como una sal de TFA se disolvió en 2 ml de MeOH, se eliminó el TFA usando un PL-HCO₃ MP SPE (0.9 mmol), se eliminó el disolvente para obtener el producto puro (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-feniletil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona en la forma de un sólido blanco (52 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 4H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.58 (q, *J* = 4.9, 3.2 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.98 - 0.74 (m, 3H). HRMS *m/z* 329.1619 (M + H)⁺, RT=2.23min.

Ejemplo 37 y 38



(4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((1-(3-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (97 mg, 0.17 mmol) se trató con 90% de TFA/agua durante 2 horas. Se concentró a vacío y se neutralizó pasando a través de una columna de resina de MP-carbonato (2.0 g, 0.55 mmol/g) eluyendo con MeOH/DCM/MeOH proporcionó 58 mg de (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona como espuma blanquecina cerosa. Se separaron los diastereómeros mediante cromatografía de SFC quiral en una columna AD-H (75 g/min, 120 bar, 21x250 mm) eluyendo con IPA 25%/CO₂ (v/v) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona

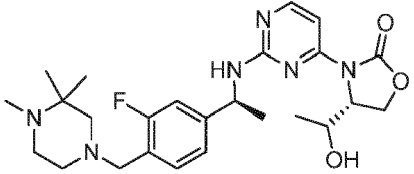
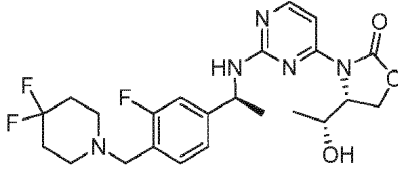
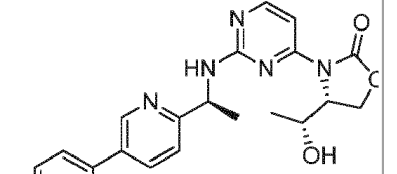
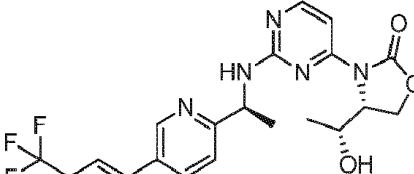
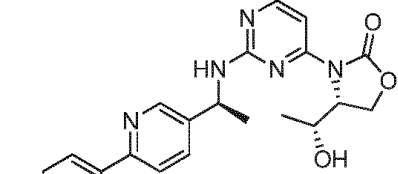
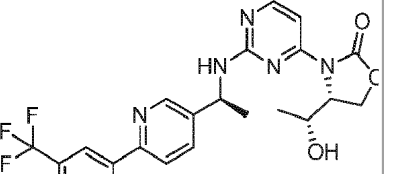
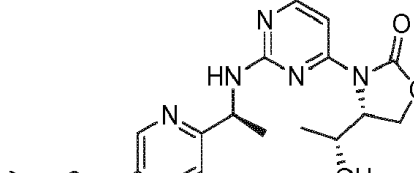
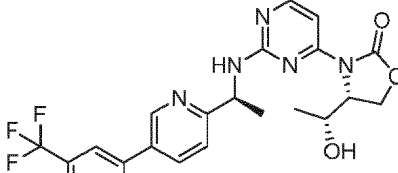
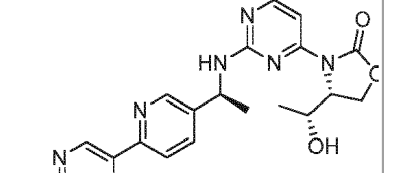
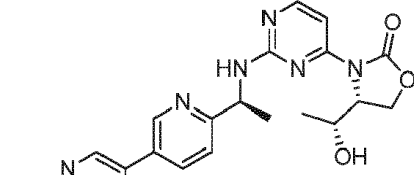
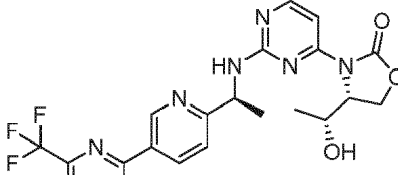
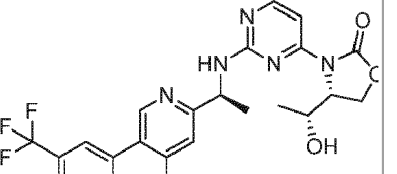
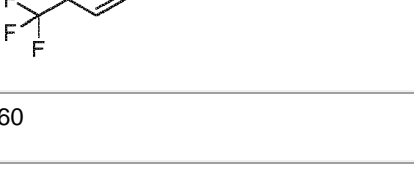


Ejemplo 37 Pico 1: 23 mg (desprendimiento de espuma blanca). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.32 - 8.17 (m, 4H), 8.01 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.45 (dq, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 2H), 6.16 (s, 2H), 5.32 (s, 3H), 4.82 - 4.60 (m, 2H), 4.53 (dd, $J = 9.3, 2.4$ Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.29 (q, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.05 (p, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.51 (s, 5H), 1.80 (s, 1H), 1.22 (t, $J = 6.5$ Hz, 12H). HRMS(B) $t_R = 2.75$ min. MS m/z 514.0979 RT quiral = 2.10 min

- 5 Ejemplo 38 Pico 2: 58 mg (desprendimiento de espuma blanca). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (dd, $J = 12.4, 3.9$ Hz, 8H), 8.01 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 4H), 7.71 - 7.36 (m, 8H), 6.29 (s, 4H), 5.37 (d, $J = 37.2$ Hz, 5H), 4.86 (ddd, $J = 7.7, 4.9, 2.4$ Hz, 4H), 4.55 (dd, $J = 9.5, 2.6$ Hz, 4H), 4.41 (t, $J = 8.9$ Hz, 4H), 4.19 - 3.77 (m, 5H), 3.51 (s, 3H), 1.83 (s, 1H), 1.23 (d, $J = 6.1$ Hz, 4H), 1.12 - 0.95 (m, 12H). HRMS(B) $t_R = 2.73$ min. MS m/z 514.0979 RT quiral = 3.70 min

10 Los compuestos en la Tabla 28a se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de los Ejemplos 35, 36 o 37/38.

Tabla 28a

39	40	41
42	43	44
45	46	47

48	49	50
		
51	52	53
		
54	55	56
		
57	58	59
		
60	61	62
		

<p>63</p>	<p>64</p>	<p>65</p>
<p>66</p>	<p>67</p>	<p>68</p>
<p>69</p>	<p>70</p>	<p>71</p>
<p>72</p>	<p>73</p>	<p>74</p>

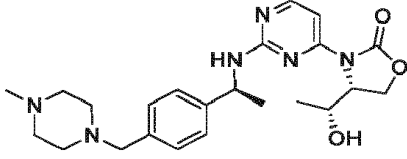
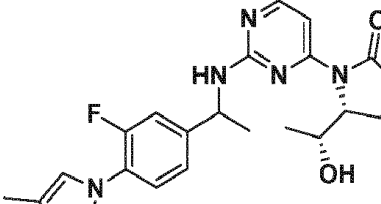
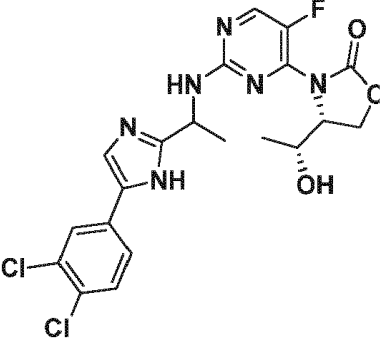
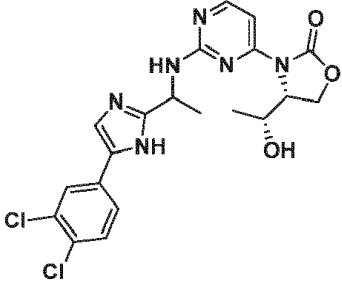
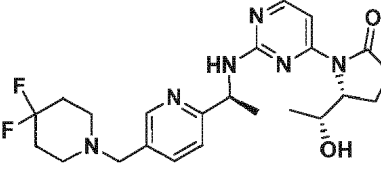
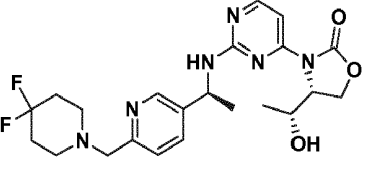
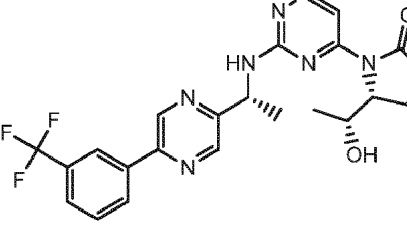
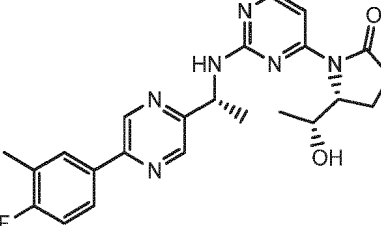
		
<p>75</p>	<p>76</p>	<p>77</p>
		
<p>78</p>	<p>79</p>	
		

Tabla 28b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 28a.

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
39: (4R)-3-(2-(1-(5-(5-fluoro-2-metilfenil) pirimidin-2-il)etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) δ 8.71 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 4H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 5.8, 1.0 Hz, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 12.1, 5.7 Hz, 2H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 7.08 (tt, <i>J</i> = 8.4, 2.8 Hz, 2H), 6.95 (dt, <i>J</i> = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 6.16 (t, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.41 (p, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 9.4, 8.3 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.48 (br s, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.71-1.67 (m, 3H), 1.38 - 1.18 (m, 6H), 1.12 (br s, 3H) (aproximadamente 1:1 mezcla de diastereómeros)	HRMS (B) <i>m/z</i> 439.1865 and 439.1865 (M + H) ⁺
40: (4R)-4-((R)-1-hidroxietil)-3-(2-((1-(5-(4-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) δ 8.95 (s, 4H), 8.41 (d, <i>J</i> = 5.8, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.66 (m, 7H), 7.48 - 7.44 (m, 3H), 6.45 - 6.35 (m, 2H), 5.41 (p, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 2H), 4.78 (br s, 1H), 4.65 - 4.35 (m, 4H), 4.30 (br s, 1H), 3.49 (br s, 1H), 2.77 (br s, 1H), 1.70 - 1.66 (m, 6H), 1.25 - 1.21 (m, 3H), 1.09 (br s, 3H) (aproximadamente 1:1 mezcla de diastereómeros)	HRMS (B) <i>m/z</i> 475.1684 (M + H) ⁺
41: (4R)-3-(2-(1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) δ 8.85 - 8.75 (m, 4H), 8.16 - 8.08 (m, 2H), 7.38 - 7.20 (m, 6H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 6.08 - 6.04 (m, 2H), 5.34 - 5.25 (m, 1H), 5.14 - 5.10 (m, 1H), 4.86 - 4.78 (m, 1H), 4.57 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.28 (m, 3H), 3.54 (br s, 1H), 2.29 (br s, 6H), 1.58 - 1.53 (m, 6H), 1.19 - 1.12 (m, 3H), 1.00 (br s, 3H) (aproximadamente 1:1 mezcla de diastereómeros)	HRMS (B) <i>m/z</i> 439.1875 (M + H) ⁺
42: (4R)-3-(2-((1-(5-(tert-butil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) δ 8.74 - 8.72 (m, 4H), 8.20 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 6.19 - 6.15 (m, 2H), 5.37 - 5.29 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 3H), 4.47 - 4.37 (m, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 1.63 - 1.58 (m, 6H), 1.39 - 1.37 (m, 18H), 1.24 - 1.20 (m, 3H), 1.14 - 1.00 (m, 3H) (aproximadamente 1:1 mezcla de diastereómeros)	HRMS (B) <i>m/z</i> 387.2135 (M + H) ⁺
43: (4R)-4-((R)-1-hidroxietil)-3-(2-(1-(5-(3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) δ 8.94 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 4H), 8.23 (dd, <i>J</i> = 5.8, 2.2 Hz, 2H), 7.86 - 7.63 (m, 8H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 13.5, 5.7 Hz, 2H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 15.1, 7.4 Hz, 2H), 5.41 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 2H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 9.3, 8.2 Hz, 2H), 4.30 (br s, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.36 (br s, 1H), 1.90 (br s, 3H), 1.69 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 3H), 1.37 - 1.17 (m, 3H), 1.12 (br s, 3H) (aproximadamente 1:1 mezcla de diastereómeros)	HRMS (B) <i>m/z</i> 475.1682 and 475.1689 (M + H) ⁺
44: (R)-4-((R)-1-hidroxietil)-3-(2-(((S)-1-(4-fenoxifenil)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.26 (m, 4H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 7.07 - 6.88 (m, 4H), 5.66 (b, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.67 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 5.1, 2.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.25 (m, 2H), 3.61 (b, 1H), 1.56 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.95 (d, <i>J</i> = 22.9 Hz, 3H).	HRMS (B) <i>m/z</i> 421.1875, (M+H) ⁺ , RT=2.56 min.
45: (4R)-3-(2-((1-(5-(4-fluorofenoxi) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona		HRMS (B) <i>m/z</i> 441.1676, (M+H) ⁺ , RT=2.13 min.
46: (4R)-3-(2-((1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona.		HRMS (B) <i>m/z</i> 431.1219, (M+H) ⁺ , RT=2.16 min.

ES 2 665 619 T3

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
47: (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)pirazin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.13 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.73 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.28 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.81 (br s, 0H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.80 (br s, 3H);	HRMS m/z 475.1686 (M + H) ⁺ .
48: (R)-3-(2-((S)-1-(3-fluoro-4-(3,3,4-trimetilpiperazin-1-il)metil)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-hidroxi-etil)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 11.2, 1.7 Hz, 1H), 5.08 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.55 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 2.48 (br s, 2H), 2.20 - 2.18 (m, 5H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (s, 6H), 0.78 (br s, 3H);	HRMS m/z 487.2808 (M + H) ⁺ .
49: (R)-3-(2-((S)-1-(4-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)-3-fluorofenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.11 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.18 (dd, <i>J</i> = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 5.08 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.8 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.60 - 2.58 (m, 4H), 2.05 - 1.89 (m, 4H), 1.50 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.77 (br s, 3H)	HRMS m/z 480.2204 (M + H) ⁺ .
50: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.70 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.43 (m, 3H), 7.36 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, <i>J</i> = 9.5, 8.5 Hz, 1H), 5.16 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 4.37 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.67 (br s, 1H), 2.33 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.68 (br s, 3H);	HRMS m/z 438.1927 (M + H) ⁺ .
51: (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.79 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 5.18 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.37 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.63 (br s, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.68 (br s, 3H);	HRMS m/z 474.1739 (M + H) ⁺ .
52: (R)-3-(2-(((S)-1-(6-(4-fluoro-3-metilfenil)piridin-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.84 - 7.69 (m, 3H), 7.35 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 5.17 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.87 (br s, 1H), 2.33 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.76 (br s, 3H);	HRMS m/z 438.1985 (M + H) ⁺ .
53: (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(6-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.76 - 7.62 (m, 2H), 7.35 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.19 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.84 (br s, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.75 (br s, 3H);	HRMS m/z 474.1816 (M + H) ⁺ .
54: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirazin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.94 (ddd, <i>J</i> = 7.3, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 7.87 (ddd, <i>J</i> = 7.7, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 9.5, 8.6 Hz, 1H), 5.25 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.84 (br s, 1H), 2.35 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.80 (br s, 3H);	HRMS m/z 439.1872 (M + H) ⁺ .

ES 2 665 619 T3

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
55: (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((S)-1-(2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.95 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 2H), 7.99 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.19 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 4.37 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.73 - 3.44 (m, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.69 (br s, 3H);	HRMS m/z 475.1685 (M + H) ⁺ .
56: (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((S)-1-(6'-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.30 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.60 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 5H), 7.98 (t, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.20 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.80 (br s, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.75 (br s, 3H);	HRMS m/z 475.1689 (M + H) ⁺ .
57: (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((S)-1-(6'-(trifluorometil)-[3,3'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.03 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.88 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.5 Hz, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.19 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.71 - 3.47 (m, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.70 (br s, 3H);	HRMS m/z 475.1689 (M + H) ⁺ .
58: (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((S)-1-(6-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.24 - 9.19 (m, 1H), 8.47 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.24 - 8.07 (m, 3H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 5.21 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.58 - 4.44 (m, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.69 (br s, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.69 (br s, 3H);	HRMS m/z 475.1721 (M + H) ⁺ .
59: (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.81 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.14 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.65 (br s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.58 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.77 (br s, 3H);	HRMS m/z 489.1881 (M + H) ⁺ .
60: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-fluoro-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.82 - 8.80 (m, 2H), 8.19 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 10.8, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.54 (q, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.93 (br s, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H) 0.87 (br s, 3H);	HRMS m/z 493.1575 (M + H) ⁺ .
61: (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((S)-1-(5-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.79 (s, 1H), 8.78 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 0H), 5.49 - 5.38 (m, 1H), 4.90 - 4.84 (m, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.96 (br s, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.53 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (br s, 3H);	HRMS m/z 489.1829 (M + H) ⁺ .
62: (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((S)-1-(2-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.79 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 - 7.65 (m, 2H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.14 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.61 (br s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.59 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.76 (br s, 3H);	HRMS m/z 489.1840 (M+H) ⁺ .

ES 2 665 619 T3

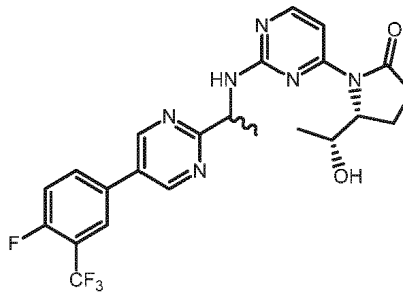
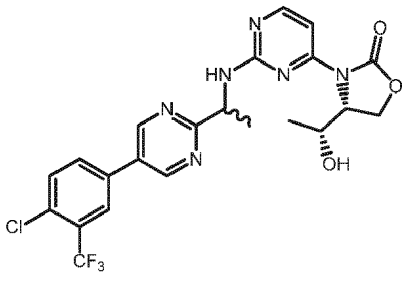
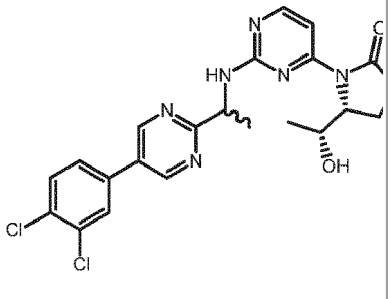
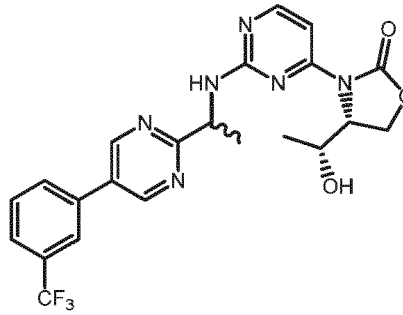
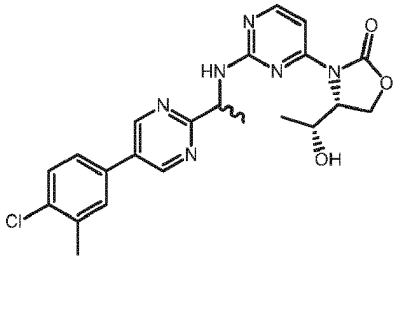
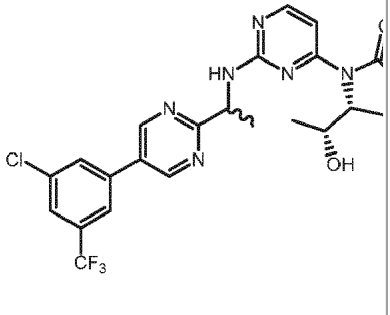
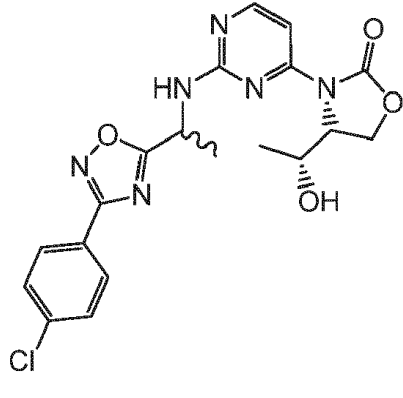
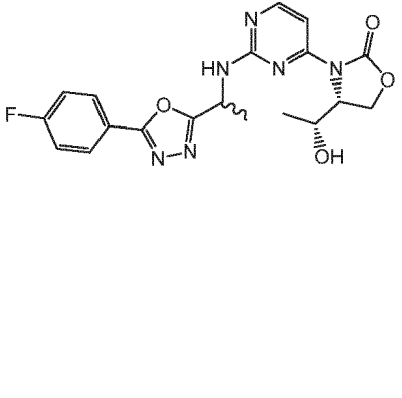
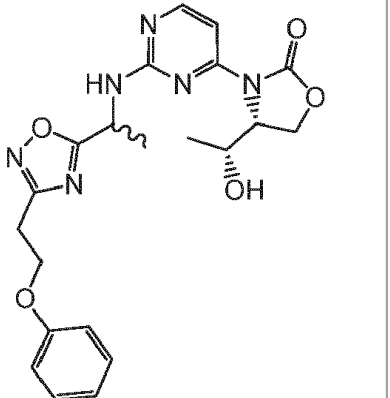
Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
63: (R)-3-(2-(((S)-1-(2'-(tert-butil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 5.3, 0.8 Hz, 1H), 8.16 - 8.08 (m, 1H), 7.73 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.56 - 4.46 (m, 1H), 4.37 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.59 (br s, 1H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 0.67 (br s, 3H);	HRMS m/z 463.2439 (M + H) ⁺ .
64: (R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2'-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.78 (br s, 1H), 4.50 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.57 (br s, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.60 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.67 (br s, 3H);	HRMS m/z 517.2167 (M + H) ⁺ .
65: 4-(2-((S)-1-((4-((R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-2-oxoxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)tiazol-4-il)benzotriol	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.43 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.51 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.49 (dd, J = 9.0, 3.1 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.10 (br s, 1H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.78 (br s, 3H);	HRMS m/z 437.1375 (M + H) ⁺ .
66: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.16 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.76 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.40 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.34 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.87 (ddd, J = 8.4, 4.2, 2.7 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.31 (br s, 1H), 1.63 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (br s, 3H);	HRMS m/z 430.1260 (M + H) ⁺ .
67: (R)-3-(2-(((R)-1-(4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.18 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 5.43 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 2H), 4.30 (br s, 1H), 1.71 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3H);	HRMS m/z 480.0639 (M + H) ⁺ .
68: (R)-3-(2-(((S)-1-(4-(2,4-diclorofenil)tiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 5.50 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.51 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.04 (br s, 1H), 1.72 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.82 (br s, 3H);	HRMS m/z 480.0637 (M + H) ⁺ .
69: (R)-3-(2-(((R)-1-(4-(4-bromofenil)tiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.44 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.69 (br s, 1H), 4.52 (dd, J = 19.3, 9.1, 4.6 Hz, 2H), 4.26 (br s, 1H), 1.71 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 3H);	HRMS m/z 490.0533 (M + H) ⁺ .
70: (R)-3-(2-(((S)-1-(4-(4-bromofenil)tiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.44 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.52 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.52 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 4.13 (br s, 1H), 1.74 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.81 (br s, 3H);	HRMS m/z 490.0533 (M + H) ⁺ .
71: 4-(2-((R)-1-((4-((R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-2-oxoxazolidin-3-il)pirimidin-2-il)amino)etil)tiazol-4-il)benzotriol	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.17 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 2H), 7.42 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.46 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.70 (br s, 1H), 4.59 - 4.45 (m, 2H), 4.27 (br s, 1H), 1.73 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, 3H);	HRMS m/z 437.1382 (M + H) ⁺ .

ES 2 665 619 T3

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
72: (R)-4-((R)-1-hidroxietil)-3-(2-((S)-1-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil) fenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.22 (m, 5H), 5.09 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.8 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.52 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 2H), 2.56 (bs, 8H), 2.28 (s, 3H), 1.52 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.78 (s, 3H).	HRMS <i>m/z</i> 441.2593 (M + H) ⁺ .
73: (4R)-3-(2-((1-(3-fluoro-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il) fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.14 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.64 (td, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 5.20 - 4.99 (m, 1H), 4.75 - 4.47 (m, 2H), 4.37 (dt, <i>J</i> = 17.1, 8.9 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1.5H), 0.82 (br s, 1.5H).	HRMS <i>m/z</i> 427.1870 (M + H) ⁺ .
74: (4R)-3-(2-((1-(5-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.14 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.72 (td, <i>J</i> = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 2H), 4.16 (qd, <i>J</i> = 6.4, 5.1 Hz, 1H), 1.63 (dd, <i>J</i> = 10.1, 7.1 Hz, 3H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).	HRMS <i>m/z</i> 481.0930 (M + H) ⁺ .
75: (4R)-3-(2-((1-(5-(3,4-diclorofenil)-1H-imidazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.19 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.27 - 5.12 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 1.65 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H).	HRMS <i>m/z</i> 463.1018 (M + H) ⁺ .
76: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 5.26 - 5.08 (m, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.53 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.7 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.64 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.59 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 4H), 1.99 (tt, <i>J</i> = 13.7, 5.6 Hz, 4H), 1.56 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.77 (s, 3H).	HRMS <i>m/z</i> 463.2250 (M + H) ⁺ .
77: (R)-3-(2-(((S)-1-(6-((4,4-difluoropiperidin-1-il)metil)piridin-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.16 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.16-3.76 (br s, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.61 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 4H), 1.99 (tt, <i>J</i> = 13.5, 5.6 Hz, 4H), 1.57 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.83 (s, 3H).	HRMS <i>m/z</i> 463.2267 (M + H) ⁺ .
78: (R)-4-((R)-1-hidroxietil)-3-(2-(((R)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil)pirazin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.13 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.79 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.25 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 2H), 4.33 (br s, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H);	HRMS <i>m/z</i> 475.1685 (M + H) ⁺ .
79: (R)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil)pirazin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.70 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.88 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, <i>J</i> = 9.5, 8.6 Hz, 1H), 5.22 (q, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.64 (br s, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 2H), 4.32 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 2.35 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 1.62 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H);	HRMS <i>m/z</i> 439.1869 (M + H) ⁺ .

Los compuestos en la Tabla 29a se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de los Ejemplos 35, 36 o 37/38.

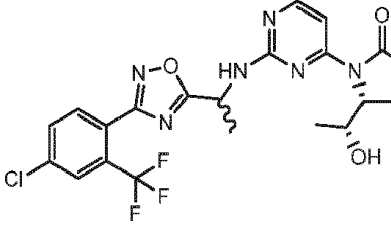
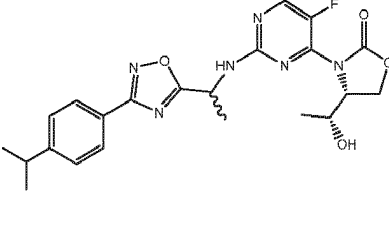
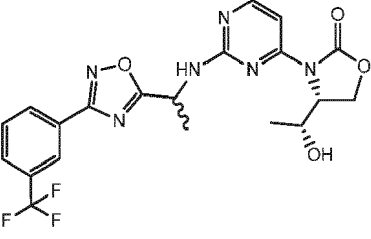
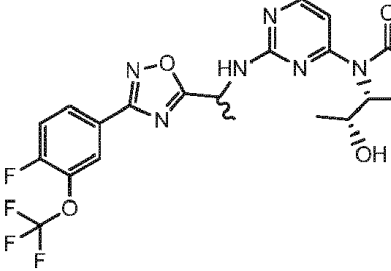
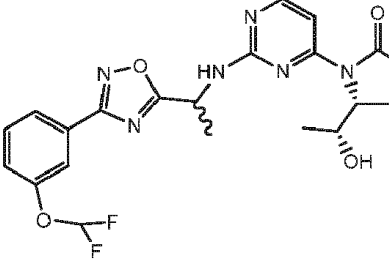
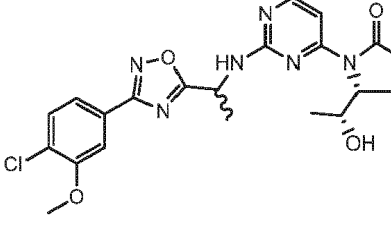
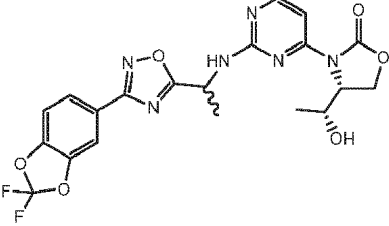
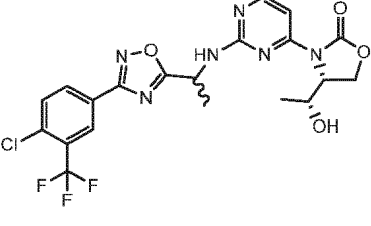
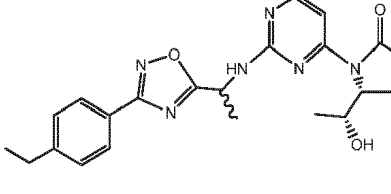
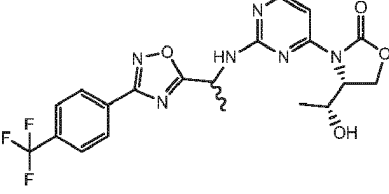
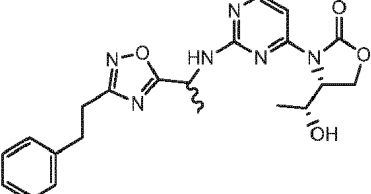
Tabla 29a

80 y 81	82 y 83	84 y 85
		
86 y 87	88 y 89	90 y 91
		
92 y 93	94 y 95	96 y 97
		
98 y 99	100 y 101	102 y 103

<p>104 y 105</p>	<p>106 y 107</p>	<p>108 y 109</p>
<p>110 y 111</p>	<p>112 y 113</p>	<p>114 y 115</p>
<p>116 y 117</p>	<p>118 y 119</p>	<p>120 y 121</p>

<p>122 y 123</p>	<p>124 y 125</p>	<p>126 y 127</p>
<p>128 y 129</p>	<p>130 y 131</p>	<p>132 y 133</p>
<p>134 y 135</p>	<p>136 y 137</p>	<p>138 y 139</p>

<p>140 y 141</p>	<p>142 y 143</p>	<p>144 y 145</p>
<p>146 y 147</p>	<p>148 y 149</p>	
<p>150 y 151</p>	<p>152 y 153</p>	<p>154 y 155</p>
<p>156 y 157</p>	<p>158 y 159</p>	<p>160 y 161</p>

		
<p>162 y 163</p>	<p>164 y 165</p>	
		
<p>166 y 167</p>	<p>168 y 169</p>	<p>170 y 171</p>
		
<p>172 y 173</p>	<p>174 y 175</p>	<p>176 y 177</p>
		
<p>178 y 179</p>	<p>180 y 181</p>	<p>182 y 183</p>

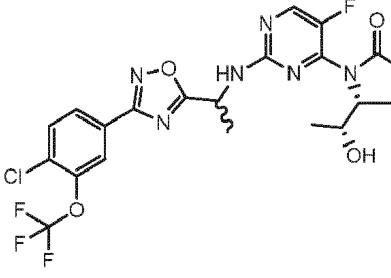
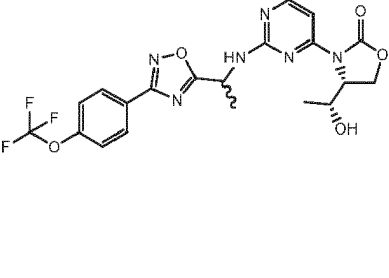
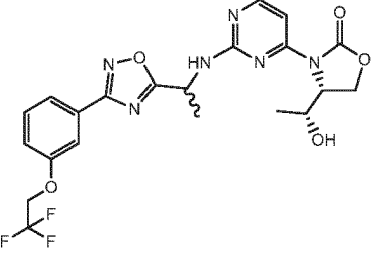
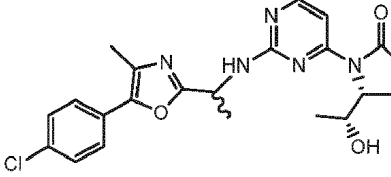
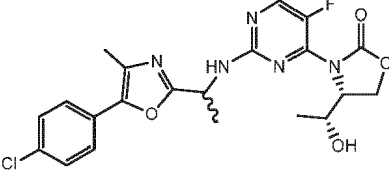
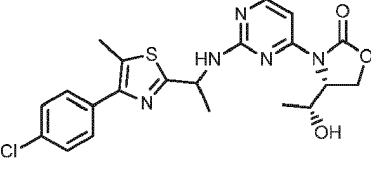
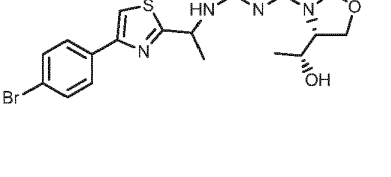
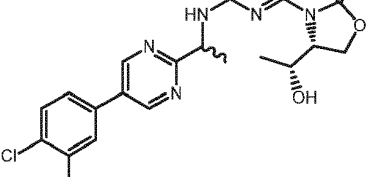
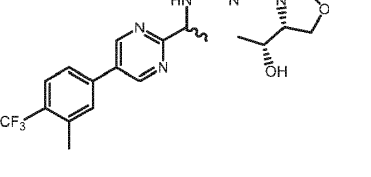
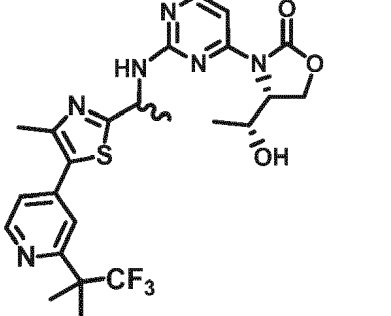
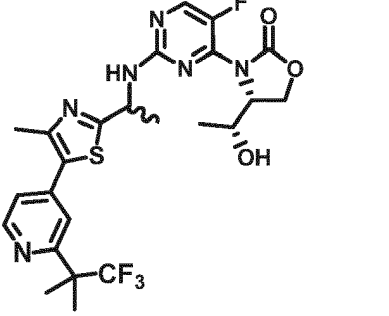
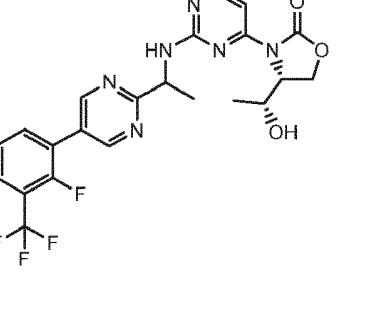
		
184 y 185	186 y 187	188 y 189
		
190 y 191	192 y 193	194 y 195
		
196 y 197	198 y 199	200 y 201
		

Tabla 29b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN, condiciones de separación quiral y señal de LCMS para los compuestos enumerados en la Tabla 29a.

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
80 y 81:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 20x250mm 35% IPA 10mM NH4OH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 232 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona.
(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	80: Primer producto eluido (40 mg) ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 2H), 8.22 (d, J = 5.76 Hz, 1H), 7.83 - 7.70 (m, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 2H), 6.12 (d, J = 8.09 Hz, 1H), 5.40 (p, J = 7.25 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 2.70, 9.45 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 8.23, 9.37 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 1.68 (d, J = 7.25 Hz, 3H), 1.12 (br s, 3H). HRMS(B) m/z 493.1599 (M + H) ⁺ .
	81: Segundo producto eluido (45 mg) ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.91 (s, 2H), 8.22 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 11.6, 7.2 Hz, 2H), 6.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 1.66 (m, 3H), 1.24 (m, 3H). HRMS(B) m/z 493.1600 (M + H) ⁺ .
82 y 83:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 20x250mm 30% IPA 10mM NH4OH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 232 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona.
(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	82: Primer producto eluido (13 mg) ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.91 (s, 2H), 8.22 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.68 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.40 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 9.4, 2.7 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 1.68 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 1.12 (br s, 3H). HRMS(B) m/z 509.1306 (M + H) ⁺ .
	83: Segundo producto eluido (12 mg) ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (s, 2H), 8.23 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.70 (s, 1H), 1.66 (m, 3H), 1.24 (m, 3H). HRMS(B) m/z 509.1312 (M + H) ⁺ .
84 y 85:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna C6 AD-H 20x250mm 35% IPA 5 mM NH ₄ OH en CO ₂ , flujo 80mL/min, recolección a 232 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(3,4-diclorofenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((R)-1-(5-(3,4-diclorofenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona.
(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(3,4-diclorofenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
	<p>84: Primer producto eluido (28 mg) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.89 (s, 2H), 8.22 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 6.03 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.39 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 1.67 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.3 Hz, 3H), 1.12 (br s, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 475.1026 (M + H)⁺.</p> <p>85: Segundo producto eluido (22 mg) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.90 (s, 2H), 8.23 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.64 (s, 1H), 1.66 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.26 - 1.21 (m, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 475.1032 (M + H)⁺.</p>
86 y 87: (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((1-(5-(3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 20x250mm 35% IPA 10mM NH ₄ OH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 232 nm UV) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((R)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona.
	<p>86:: Primer producto eluido (80 mg) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 2H), 8.23 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.85 - 7.63 (m, 4H), 7.46 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.41 (p, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 1H), 1.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.12 br (s, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 475.1681 (M + H)⁺.</p> <p>87: Segundo producto eluido (67 mg) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.86 - 7.64 (m, 4H), 7.46 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.55 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.65 (br s, 1H), 1.67 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 475.1677 (M + H)⁺.</p>
88 y 89: (R)-3-(2-((1-(5-(4-cloro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	<p>La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna C6 AD-H 20x250mm 35% IPA 5 mM NH₄OH en CO₂, flujo 80mL/min, recolección a 232 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-cloro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-cloro-3-metilfenil)pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona.</p> <p>88: Primer producto eluido (16 mg) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> = 5.7, 1H), 7.44 - 7.17 (m, 4H), 6.07 - 5.96 (m, 1H), 5.29 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.81 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.57 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 3H), 1.02 (br s, 3H).HRMS(B) <i>m/z</i> 455.1575 (M + H)⁺.</p> <p>89: Segundo producto eluido (9 mg) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 3H), 5.97 (br s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.45 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.18 (m, 2H), 3.86 (br s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.57 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 3H), 1.16 - 1.13 (m, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 455.1578 (M + H)⁺.</p>
90 y 91:	

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
(R)-3-(2-((1-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	<p>La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna Coated 1 P9: AD-H 4.6x100mm 5-55% IPA 5mM NH₃ in CO₂, flujo 5 mL/min, recolección a 177 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((R)-1-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona.</p> <p>90: Primer producto eluido (4 mg) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (s, 2H), 8.14 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 3H), 7.37 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.32 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 3.18 (br s, 1H), 1.57 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 1.03 (br s, 3H). HRMS(B) m/z 509.1299 (M + H)⁺.</p> <p>91: Segundo producto eluido (4 mg) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (s, 2H), 8.13 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.58 (m, 3H), 7.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.35-5.31 (m, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.62 (br s, 1H), 1.57 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.19 - 1.16 (m, 3H). HRMS(B) m/z 509.1298 (M + H)⁺.</p>
92 y 93: (R)-3-(2-((1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	<p>La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC IA, 5UM, 20x250 MM Columna , 74 ml/min, 60 bar, eluyendo con 25% IPA con NH₄OH 5 mM/CO₂ (v/v) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona.</p> <p>92: Primer producto eluido (12.4 mg). HRMS(B) m/z 431.1225 (M + H)⁺. RT=2.39 min.</p> <p>93: Segundo producto eluido (14.3 mg). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.10 - 7.94 (m, 2H), 7.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 5.96 (b, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.84 (ddd, J = 8.3, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 4.18 - 3.59 (b, 1H), 1.79 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (b, 3H). HRMS(B) m/z 431.1219 (M + H)⁺, RT=2.40min.</p>
94 y 95: (R)-3-(2-((1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	<p>La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC ID-H, 5UM, 20x250 MM Columna , 80 ml/min, 99 bar, eluyendo con 30% IPA con NH₄OH 5 mM/CO₂ (v/v) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona.</p> <p>94: Primer producto eluido (30.1 mg). HRMS (B) m/z 415.1519 (M + H)⁺. RT=1.80 min.</p> <p>95: Segundo producto eluido (32.3 mg). HRMS(B) m/z 415.1521 (M + H)⁺, RT=1.79min.</p>
96 y 97:	

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
(R)-4-((R)-1-hidroxiethyl)-3-(2-((1-(3-(2-fenoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC IA, 5UM, 20x250 MM Columna , 80 ml/min, 99 bar, eluyendo con 20% IPA con NH4OH 5 mM/CO2 (v/v) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxiethyl)-3-(2-((R)-1-(3-(2-fenoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxiethyl)-3-(2-(((S)-1-(3-(2-fenoxietil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona. 96: Primer producto eluido (19.2 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 441.1867 (M + H) ⁺ . RT=1.90 min. 97: Segundo producto eluido (31.2 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 441.1864 (M + H) ⁺ , RT=1.94min.
98 y 99:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC IA, 5UM, 20x250 MM Columna , 80 ml/min, 100 bar, eluyendo con 15% IPA con 0.5% NH4OH/CO2 (v/v) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxiethyl)-3-(2-((R)-1-(5-(p-toluil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxiethyl)-3-(2-(((S)-1-(5-(p-toluil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimid in-4-il) oxazolidin-2-ona. 98: Primer producto eluido (48mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 411.1768 (M + H) ⁺ . RT=1.82 min. 99: Segundo producto eluido (50 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 411.1768 (M + H) ⁺ , RT=1.82min.
100 y 101:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC IA, 5UM, 20x250 MM Columna , 80 ml/min, 100 bar, eluyendo con 15% IPA con 0.5% NH4OH/CO2 (v/v) para dar (R)-3-(2-((1-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxiethyl) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxiethyl) oxazolidin-2-ona. 100: Primer producto eluido (40mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 415.1516 (M + H) ⁺ . RT=1.96 min. 101: Segundo producto eluido (13 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 415.1518 (M + H) ⁺ . RT=1.97 min.
102 y 103:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC IA, 5UM, 20x250 MM Columna , 74 ml/min, 99 bar, eluyendo con 35% IPA con NH4OH 5 mM/CO2 (v/v) para dar (R)-3-(2-((1-(5-(2-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxiethyl) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(2-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxiethyl) oxazolidin-2-ona. 102: Primer producto eluido (44mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 415.1514 (M + H) ⁺ . RT=1.58 min. 103: Segundo producto eluido (51mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 415.1510 (M + H) ⁺ . RT=1.58 min.

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
104 y 105:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC IA, 5UM, 20x250 MM Columna , 74 ml/min, 99 bar, eluyendo con 35% IPA con NH4OH 5 mM/CO2 (v/v) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((1-(5-(m-toluil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona
<p>(R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((1-(5-(m-toluil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona</p>	<p>(R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((R)-1-(5-(m-toluil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(m-toluil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimid in-4-il) oxazolidin-2-ona.</p> <p>104: Primer producto eluido (42mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 411.1762 (M + H)⁺. RT=1.78 min.</p> <p>105: Primer producto eluido (51mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 411.1762 (M + H)⁺. RT=1.82 min.</p>
106 y 107:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC IA, 5UM, 20x250 MM Columna , 74 ml/min, 99 bar, eluyendo con 35% IPA con NH4OH 5 mM/CO2 (v/v) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((R)-1-(5-(o-toluil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(o-toluil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimid in-4-il) oxazolidin-2-ona.
<p>(R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((1-(5-(o-toluil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona</p>	<p>(R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((R)-1-(5-(o-toluil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(o-toluil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino)pirimid in-4-il) oxazolidin-2-ona.</p> <p>106: Primer producto eluido (44mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 411.1766 (M + H)⁺. RT=1.80 min.</p> <p>107: Segundo producto eluido (42mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 411.1764 (M + H)⁺. RT=1.80 min.</p>
108 y 109:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC ID, 5UM, 20x250 MM Columna , 89 ml/min, 99 bar, eluyendo con 22% MeOH/CO2 (v/v) para dar (R)-3-(2-((R)-1-(4-(4-clorofenil)-5-metiltiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(4-(4-clorofenil)-5-metiltiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona.
<p>(R)-3-(2-((1-(4-(4-clorofenil)-5-metiltiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona</p>	<p>(R)-3-(2-((R)-1-(4-(4-clorofenil)-5-metiltiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(4-(4-clorofenil)-5-metiltiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona.</p> <p>108: Primer producto eluido (44mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 411.1766 (M + H)⁺. RT=1.80 min.</p> <p>109: Segundo producto eluido (34mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 460.1198 (M + H)⁺. RT=2.41 min.</p>
110 y 111:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC IA, 5UM, 20x250 MM Columna , 80ml/min, eluyendo con 20% IPA con NH4OH 5 mM/CO2 (v/v) para dar (R)-3-(2-((R)-1-[5-(3-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etil)amino)-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-[5-(3-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etil)amino)-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona.
<p>(R)-3-(2-{{1-[5-(3-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etil)amino}-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona</p>	<p>(R)-3-(2-{{(R)-1-[5-(3-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etil)amino}-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-{{(S)-1-[5-(3-fluoro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]-etil)amino}-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona.</p> <p>110: Primer producto eluido (34.1 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 415.1510 (M + H)⁺. RT=1.70 min.</p>

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
	111: Segundo producto eluido (41.9 mg). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.23 (s, 1H), 7.82 (dt, <i>J</i> = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.42 (m, 2H), 7.35 - 7.17 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.57 - 5.35 (m, 1H), 4.93 (dt, <i>J</i> = 6.7, 2.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.4 Hz, 2H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 9.3, 8.3 Hz, 2H), 3.98 (s, 1H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 0.92 - 0.77 (m, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 415.1515 (M + H) ⁺ , RT=1.70min.
112 y 113:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC AD-H 20X250 mm, 20% MeOH en CO ₂ , 80g/min, UV220 nm para dar (R)-4-((R)-1-Hidroxi-etil)-3-{2-[1-(5-piridin-3-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-Hidroxi-etil)-3-{2-[1-(5-piridin-3-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-oxazolidin-2-ona.
(R)-4-((R)-1-Hidroxi-etil)-3-{2-[1-(5-piridin-3-il-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-oxazolidin-2-ona	
	112: Primer producto eluido (39.9 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 398.1566 (M + H) ⁺ . RT=1.18 min.
	113: Segundo producto eluido (40.2 mg). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.33 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.99-4.84 (m, 1H), 4.60 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.3 Hz, 2H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 9.3, 8.3 Hz, 2H), 4.01 (s, 1H), 1.09 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 0.91 - 0.81 (m, 3H).HRMS(B) <i>m/z</i> 398.1660, (M + H) ⁺ . RT=1.17 min.
114 y 115:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC AD-H 21X250 mm, 25% MeOH en CO ₂ , 75g/min, UV224 nm para dar (R)-3-{2-[1-(5-Bencil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona y (R)-3-{2-[1-(5-Bencil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona.
(R)-3-{2-[1-(5-Bencil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona	
	114: Primer producto eluido (48.9 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 411.1855 (M + H) ⁺ . RT=1.85 min.
	115: Segundo producto eluido (52.2 mg). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.13 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.13 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 5.21 (dq, <i>J</i> = 14.4, 7.1 Hz, 1H), 4.90 - 4.69 (m, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 4.33-4.20 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.99 (d, <i>J</i> = 24.4 Hz, 1H), 1.54 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 411.1864, (M + H) ⁺ . RT=1.86 min.
116 y 117:	La separación quiral fue lograda mediante una columna quiral SFC
(R)-3-{2-[1-(5-Bencil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamino]-5-fluoro-pirimidin-4-il}-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolid in-2-ona	
	Cromatografía AD-H 21X250 mm, 25% MeOH en CO ₂ , 75g/min, UV231 nm para dar (R)-3-{2-[1-(5-Bencil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamino]-5-fluoro-pirimidin-4-il}-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona y (R)-3-{2-[1-(5-Bencil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamino]-5-fluoro-pirimidin-4-il}-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona.
	116: Primer producto eluido (29.4 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 429.1667 (M + H) ⁺ . RT=1.84 min.

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
	117: Segundo producto eluido (52.2 mg). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.13 (m, 5H), 5.64 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.25 - 5.08 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.44 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.28 (dd, <i>J</i> = 9.1, 5.8 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 3H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 429.1671, (M + H) ⁺ . RT=1.84 min.
118 y 119:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC AD-H 21X250 mm, 25% IPA in CO ₂ , 75g/min, UV240 nm para dar (R)-3-{2-[(R)-1-(3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]amino}-pirimidin-4-il}-4-((R)-1
(4R)-3-{2-[(1-(3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]amino)-pirimidin-4-il]-4-((R)-1	(R)-3-{2-[(R)-1-(3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]amino}-pirimidin-4-il}-4-((S)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona y (R)-3-{2-[(1-(3-(4-bromofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]amino)-pirimidin-4-il]-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona
	118: Primer producto eluido (34.3 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 477.0856 (M + H) ⁺ . RT=2.31 min.
	119: Segundo producto eluido (33.5 mg). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.04 - 7.81 (m, 2H), 7.76 - 7.58 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.84 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 1.78 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 477.0856 (M + H) ⁺ . RT=2.32 min.
120 y 121:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC OJ-H 21X250 mm, 15% MeOH en CO ₂ , 80g/min, UV233 nm para dar (R)-3-{2-[(R)-1-(3-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-etil]amino}pirimidin-4-il}-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-{2-[(1(S)-3-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]amino}pirimidin-4-il}-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona
(4R)-3-{2-[(1-(3-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-etil]amino}pirimidin-4-il}-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	(R)-3-{2-[(R)-1-(3-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]amino}pirimidin-4-il}-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-{2-[(1(S)-3-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]amino}pirimidin-4-il}-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona
	120: Primer producto eluido (40.1 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 429.1785 (M + H) ⁺ . RT=2.23 min.
	121: Segundo producto eluido (42.9 mg). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.63 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.13 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.34 (d, <i>J</i> = 20.8 Hz, 1H), 4.84 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 36.7 Hz, 1H), 2.34 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 1.77 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H). HRMS(B) <i>m/z</i> 429.1783 (M + H) ⁺ . RT=2.24 min.
122 y 123:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC OJ-H 21X250 mm, 15% MeOH en CO ₂ , 80g/min, UV233 nm para dar (R)-3-(5-Fluoro-2-{(R)-1-[3-(3-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-etilamino}-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona y (R)-3-{2-[(S)-1-(5-Bencil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona.
(R)-3-(5-Fluoro-2-{(R)-1-[3-(3-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-etilamino}-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona	(R)-3-(5-Fluoro-2-{(R)-1-[3-(3-fluoro-4-metilfenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-etilamino}-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona y (R)-3-{2-[(S)-1-(5-Bencil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etilamino]-5-fluoro-pirimidin-4-il]-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona.
	122: Primer producto eluido (58.7 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 447.1573 (M + H) ⁺ . RT=2.22 min.

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
	123: Segundo producto eluido (36.4 mg). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (dddd, <i>J</i> = 17.6, 9.8, 8.0, 1.7 Hz, 2H), 7.32 - 7.14 (m, 1H), 5.96 - 5.72 (m, 1H), 5.22 (q, <i>J</i> = 6.9, 5.9 Hz, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 1H), 2.25 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 1.67 (dd, <i>J</i> = 11.7, 7.0 Hz, 3H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 447.1573 (M + H) ⁺ . RT=2.22 min.
124 y 125:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC AD-H 21X250 mm, 25% IPA in CO ₂ , 75g/min, UV226 nm para dar (R)-3-(2-({1-[3-(3,4-Difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-etilamino}-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-({S)-1-[3-(3,4-Difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-etilamino}-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona.
	124: Primer producto eluido (43.2 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 443.1112 (M + H) ⁺ . RT=2.09 min.
	125: Segundo producto eluido (40.7 mg). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.93 - 7.67 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.10 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.76 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 4.6, 2.5 Hz, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, <i>J</i> = 9.4, 8.4 Hz, 1H), 4.02 - 3.52 (m, 1H), 1.69 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.07 - 0.88 (m, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 433.1109, (M + H) ⁺ . RT=2.18 min.
126 y 127:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC IA. 21X250 mm, 30% (70% MeOH:30%DCM) in CO ₂ , 70g/min, UV239 nm para dar (R)-3-(2-({R)-1-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-isoxazol-5-il]-etilamino}-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-({S)-1-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-isoxazol-5-il]-etilamino}-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona.
	126: Primer producto eluido (37.4 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 464.0869 (M + H) ⁺ . RT=2.63 min.
	127: Segundo producto eluido ¹ H RMN MHz, producto (27.3 mg). (400 CDCl ₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.77 (ddd, <i>J</i> = 7.4, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, <i>J</i> = 9.4, 8.4 Hz, 1H), 1.61 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 464.0855, (M + H) ⁺ . RT=2.56 min.
128 y 129:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC OJ-H. 21X250 mm, 15% MeOH en CO ₂ , 75g/min, UV231 nm para dar (R)-3-(2-({R)-1-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-isoxazol-5-il]-etilamino}-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-({S)-1-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-isoxazol-5-il]-etilamino}-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona.
	128: Primer producto eluido (72.9 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 464.0869 (M + H) ⁺ . RT=2.54 min.

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
	129: Segundo producto eluido (36.5 mg). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.39 - 8.11 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.28 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.27 (d, <i>J</i> = 37.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.45 (m, 3H), 4.31 (t, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 1.71 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 464.0876, (M + H) ⁺ . RT=2.55 min.
130 y 131:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC ID 21X250 mm, 30% iIPA in CO ₂ , 75g/min, UV233 nm para dar (R)-3-(2-((S)-1-[3-(3,4-Difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-etilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona.
(R)-3-(2-((S)-1-[3-(3,4-Difluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-etilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona	130: Primer producto eluido (63.9 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 451.1324 (M + H) ⁺ . RT=2.20 min.
	131: Segundo producto eluido (58.1 mg). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.72 (m, 2H), 7.27 (dt, <i>J</i> = 9.9, 8.4 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.47 - 5.16 (m, 1H), 4.84 - 4.64 (m, 1H), 4.54 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 9.1, 5.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 1.76 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 451.1324 (M + H) ⁺ . RT=2.20 min.
132 y 133:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC IC. 21X250 mm, 40% MeOH en CO ₂ , 80g/min, UV239 nm para dar (R)-3-(2-((R)-1-[3-(3,4-Diclorofenil)-isoxazol-5-il]-etilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-((S)-1-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-isoxazol-5-il]-etilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona.
(R)-3-(2-((R)-1-[3-(3,4-Diclorofenil)-isoxazol-5-il]-etilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona	132: Primer producto eluido (107 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 482.0781 (M + H) ⁺ . RT=2.63 min.
	133: Segundo producto eluido (61.1 mg). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.86 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.72 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.25 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.66 - 4.42 (m, 2H), 4.26 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 1.68 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.19 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 482.0777 (M + H) ⁺ . RT=2.63 min.
134 y 135:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC AD-H, 21X250 mm, 35% IPA in CO ₂ , 75g/min, UV237 nm para dar (R)-3-(2-((R)-1-[3-(2,4-Diclorofenil)-isoxazol-5-il]-etilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-((S)-1-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-isoxazol-5-il]-etilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona.
(R)-3-(2-((R)-1-[3-(2,4-Dicloro-fenil)-isoxazol-5-il]-etilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona	134: Primer producto eluido (53.4 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 482.0778 (M + H) ⁺ . RT=2.54 min.
	135: Segundo producto eluido (107 mg) ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.22 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.24 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.98 - 4.71 (m, 1H), 4.63 - 4.40 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 1.70 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 482.0774 (M + H) ⁺ . RT=2.53 min.

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
136 y 137:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC OD-H, 21X250 mm, 30% IPA in CO ₂ , 75g/min, UV220 nm para dar (R)-3-(2-((R)-1-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-etilamino]-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-((S)-1-[4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-etilamino]-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona.
(R)-3-(2-((R)-1-[4-(3-Cloro-4-fluorofenil)-etilamino]-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona	136: Primer producto eluido (76.9 mg). HRMS(B) <i>m/z</i> 464.0930 (M + H) ⁺ . RT=2.50 min.
	137: Segundo producto eluido (88.6 mg). ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, <i>J</i> = 7.0, 2.2 Hz, 1H), 7.72 (ddd, <i>J</i> = 8.6, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.61 - 5.35 (m, 1H), 4.75 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 4.34 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 1.73 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (q, <i>J</i> = 6.9, 6.3 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 464.0940 (M + H) ⁺ . RT=2.49 min.
138 y 139:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 20x250mm 45% IPA 10mM NH ₄ OH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(5-fluoro-2-(((R)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona.
(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	138: Primer producto eluido (6 mg) ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.84 (s, 2H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.55 (m, 3H), 6.17 (br s, 1H), 5.24 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.56 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.47 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.33 (dd, <i>J</i> = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 4.00 (br s, 1H), 1.59 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.06 (br d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 493.1587 (M + H) ⁺ .
	139: Segundo producto eluido (10 mg) ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (s, 2H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.55 (m, 4H), 6.32 (brs, 1H), 5.18 (brs, 1H), 4.49 - 4.29 (m, 3H), 3.96 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 2.69 (br s, 1H), 1.58 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.15 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 493.1591 (M + H) ⁺ .
140 y 141:	La separación quiral fue lograda mediante una columna quiral SFC
(4R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((1-(2-feniltiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	Cromatografía (Columna OD 20x250mm 25% MeOH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((R)-1-(2-feniltiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(2-feniltiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona
	140: Primer producto eluido (48 mg) ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.83 (s, 1H), 8.13-7.69 (m, 5H), 7.47 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 4H), 5.31 - 5.14 (m, 1H), 4.82 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 4.66 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 9.6, 8.0 Hz, 1H), 3.38 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 1.84 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.55 - 1.09 (m, 1H), 1.03 - 0.71 (m, 4H). HRMS(B) <i>m/z</i> 411.1365. RT quiral = 2.90 min

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
	141: Segundo producto eluido (46 mg) ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.03 (s, 1H), 8.11 - 7.64 (m, 5H), 7.49 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H), 5.52 - 5.10 (m, 1H), 4.70 (dd, <i>J</i> = 23.0, 8.0 Hz, 2H), 4.42 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 1.86 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.53 - 1.08 (m, 4H), 0.99 - 0.61 (m, 1H). HRMS(B) <i>m/z</i> 411.1365. RT quiral = 4.00 min
142 y 143:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD 20x250mm 20% MeOH en CO ₂ , flujo 90 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((3-(3-Clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
(4R)-3-(2-(((1-(3-(3-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	142: Primer producto eluido (15.5 mg): ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 4H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 7.6, 1.8 Hz, 4H), 7.56 - 7.26 (m, 15H), 5.83 (s, 4H), 5.17 (s, 4H), 4.57 (q, <i>J</i> = 6.1 Hz, 4H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.5 Hz, 4H), 4.29 - 4.04 (m, 9H), 3.96 (p, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 2.96 (s, 4H), 1.88 - 1.56 (m, 5H), 1.49 - 1.01 (m, 28H), 0.93 - 0.59 (m, 4H). HRMS(B) <i>m/z</i> 430.1156. RT quiral = 3.40 min
	143: Segundo producto eluido (10 mg) ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 3H), 7.91 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.8 Hz, 3H), 7.62 - 7.52 (m, 6H), 7.43 (dtd, <i>J</i> = 25.2, 7.5, 1.6 Hz, 6H), 6.30 (s, 3H), 5.40 (s, 3H), 4.87 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 4.3, 2.3 Hz, 3H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.5 Hz, 3H), 4.39 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 3H), 4.10 - 3.75 (m, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.18 - 2.93 (m, 3H), 1.72 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 0H), 1.39 - 1.16 (m, 5H), 1.10 - 0.93 (m, 9H), 0.93 - 0.76 (m, 2H). HRMS(B) <i>m/z</i> 430.1156. RT quiral = 4.80 min
144 y 145:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna ID 21x250mm 25% MeOH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-isopropilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-isopropilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona
(4R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-isopropilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	144: Primer producto eluido (36 mg): (CDCl ₃) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.06 - 7.88 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.49 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.14 (m, 2H), 4.12-3.99 (m, 0H), 3.51 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.98 (hept, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 2.04 - 1.73 (m, 1H), 1.44 - 1.17 (m, 11H). HRMS(B) <i>m/z</i> 438.2016. RT quiral = 3.20 min
	145: Segundo producto eluido (36 mg): CDCl ₃ δ 8.25 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.33 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 4.85 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 3H), 4.39 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.97 (hept, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 1.94 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 438.2016. RT quiral = 4.60 min
146 y 147:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 21x250mm 25% MeOH in

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
(4R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((1-(3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((R)-1-(3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona
	146: Primer producto eluido (8.3 mg): (CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.39 (m, 4H), 5.73 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.78 - 4.57 (m, 1H), 4.48 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.00 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 2.93 (s, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.21 (dd, <i>J</i> = 18.6, 6.3 Hz, 5H). HRMS(B) <i>m/z</i> 480.1369. RT quiral = 2.10 min
	147: Segundo producto eluido (38.5 mg): (CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.52 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.86 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 4.6, 2.5 Hz, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 4.39 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.14 - 3.58 (m, 1H), 2.86 (s, 1H), 1.80 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 480.1369. RT quiral = 2.55 min
148 y 149:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 21x250mm 15% MeOH en CO ₂ , flujo 80 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona
(4R)-3-(2-((1-(3-(4-fluoro-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	
	148: Primer producto eluido (13 mg): (CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.03 - 7.80 (m, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.13 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.69 (d, <i>J</i>
	= 8.4 Hz, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 4.41 - 4.04 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.36 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 1.78 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.21 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 4H). HRMS(B) <i>m/z</i> 428.1608 RT quiral = 4.25 min
	149: Segundo producto eluido (49 mg): (CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.01 - 7.80 (m, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.12 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.46 - 5.12 (m, 1H), 4.85 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.35 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 3H), 1.79 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.43 - 1.13 (m, 2H), 1.16 - 0.74 (m, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 428.1608 RT quiral = 6.15 min
150 y 151:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna ID 21x250mm 40% MeOH + 10mM NH ₄ OH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona
(4R)-3-(2-((1-(3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	
	150: Primer producto eluido (106 mg): (CDCl ₃) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.87 (m, 2H), 7.38 - 7.22 (m, 2H), 5.96 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.56 - 4.25 (m, 4H), 3.49 (s, 4H), 3.30 (d, <i>J</i> = 13.4 Hz, 1H), 2.72 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.68 (s, 0H), 1.66 - 1.38 (m, 2H), 1.35 - 1.08 (m, 7H). HRMS(B) <i>m/z</i> 442.1765 RT quiral = 2.80 min

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
	151: Segundo producto eluido (10.6 mg): (CDCl ₃) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 2H), 8.05 - 7.87 (m, 4H), 7.39 - 7.23 (m, 4H), 5.77 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 5.30 - 5.17 (m, 2H), 4.73 (dt, <i>J</i> = 10.7, 5.1 Hz, 2H), 4.54 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 6H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.6 Hz, 2H), 3.86 - 3.59 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.72 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 6H), 1.37 - 1.19 (m, 8H), 1.01 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 8H), 0.92 - 0.69 (m, 1H). HRMS(B) m/z 442.1765 RT quiral = 4.05 min
152 y 153:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna IC 4.6x100mm 5-55% IPA + 20 mM NH ₄ OH/in CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(3,4-dimetilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((R)-1-(5-(3,4-dimetilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona
(4R)-3-(2-(((1-(5-(3,4-dimetilfenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	152: Primer producto eluido (25 mg): (CDCl ₃) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 1H), 5.90 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.93-4.74 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 3H), 4.61 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.2 Hz, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 4.33 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 0H), 2.34 (s, 6H), 1.22 (dd, <i>J</i> = 10.3, 6.3 Hz, 5H). HRMS(B) m/z 425.1982. RT quiral = 1.75 min
	153: Segundo producto eluido (25 mg): (CDCl ₃) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 5.67 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.48 - 5.30 (m, 1H), 5.02 - 4.91 (m, 1H), 4.62 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 1.79 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.33-1.16 (m, 1H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). HRMS(B) m/z 425.1981. RT quiral = 2.15 min
154 y 155:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna OJ-H 21x250mm 20% MeOH + 5 mM NH ₄ OH/CO ₂ /in CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((R)-1-(3-(isoquinolin-8-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((S)-1-(3-(isoquinolin-8-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona
(4R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((1-(3-(isoquinolin-8-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	154: Primer producto eluido (10 mg): (CDCl ₃) δ 8.47 - 8.11 (m, 4H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.83 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 3H),
	7.57 (s, 4H), 5.94 (s, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.95 - 4.65 (m, 2H), 4.42 (d, <i>J</i> = 88.6 Hz, 6H), 3.52 (s, 5H), 2.09 - 1.51 (m, 1H), 1.47 - 0.99 (m, 7H), 0.96 - 0.68 (m, 1H). HRMS(B) m/z 447.1655. RT quiral = 2.55 min
	155: Segundo producto eluido (28.7 mg): (CDCl ₃) δ 10.26 (s, 2H), 8.63 (s, 2H), 8.28 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 4H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.77 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 3H), 7.58 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 2H), 6.08 (s, 2H), 5.62 (p, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 5.11 - 4.84 (m, 2H), 4.61 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.7 Hz, 2H), 4.41 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.63 - 3.43 (m, 8H), 1.73 (d, <i>J</i> = 33.4 Hz, 0H), 1.32 (q, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H), 1.04 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H). HRMS(B) m/z 447.1655. RT quiral = 2.90 min

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
156 y 157:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna IC 4.6x100mm 5-55% IPA + 20 mM NH4OH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-cloro-2-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-cloro-2-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
<p>(4R)-3-(2-(((1-(3-(4-cloro-2-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona</p>	<p>156: Primer producto eluido (50 mg): (CDCl₃) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.81 - 7.64 (m, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.78 (ddd, <i>J</i> = 7.4, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.31 (dd, <i>J</i> = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 48.4 Hz, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.18-2.11 (m, 1H), 1.70 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.30 - 1.08 (m, 1H), 0.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H). HRMS(B) m/z 498.1030. RT quiral = 2.03 min</p> <p>157: Segundo producto eluido (15 mg): (CDCl₃) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.73 - 4.47 (m, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.4 Hz, 1H), 4.21 (d, <i>J</i> = 37.9 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.33 - 0.99 (m, 1H), 0.92 - 0.64 (m, 1H). HRMS(B) m/z 498.1030. RT quiral = 2.18 min</p>
158 y 159:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna ID 21x250mm 40% MeOH + 10mM NH4OH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(5-fluoro-2-(((R)-1-(3-(4-isopropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(3-(4-isopropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
<p>(4R)-3-(5-fluoro-2-(((1-(3-(4-isopropil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona</p>	<p>158: Primer producto eluido (51 mg): (CDCl₃) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 5.83 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 5.21 (dd, <i>J</i> = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 4.77 - 4.57 (m, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.96 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.88 (hept, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 3H), 1.19 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 7H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 4H), 0.93 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). HRMS(B) m/z 456.1921 RT quiral = 2.60 min</p> <p>159: Segundo producto eluido (54 mg): (CDCl₃) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 5.98 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.52 - 4.27 (m, 4H), 1.83 - 1.67 (m, 3H), 3.49 (s, 1H), 2.97 (hept, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H), 1.21 (dd, <i>J</i> = 11.1, 6.2 Hz, 5H). HRMS(B) m/z 456.1921. RT quiral = 3.70 min</p>
160 y 161:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 21x250mm 25% IPA in CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-3-(2-(((R)-1-(3-(3-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona
<p>(4R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-3-(2-(((1-(3-(3-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona</p>	<p>160: Primer producto eluido (51 mg): (CDCl₃) δ 8.17 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 5.83 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 5.21 (dd, <i>J</i> = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 4.77 - 4.57 (m, 1H), 4.46 (t, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.96 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.88 (hept, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 1.76 - 1.60 (m, 3H), 1.19 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 7H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 4H), 0.93 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H). HRMS(B) m/z 456.1921 RT quiral = 2.60 min</p> <p>161: Segundo producto eluido (54 mg): (CDCl₃) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 5.98 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.52 - 4.27 (m, 4H), 1.83 - 1.67 (m, 3H), 3.49 (s, 1H), 2.97 (hept, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H), 1.21 (dd, <i>J</i> = 11.1, 6.2 Hz, 5H). HRMS(B) m/z 456.1921. RT quiral = 3.70 min</p>

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
	160: Primer producto eluido (15 mg): (CDCl ₃) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.16 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.71 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 1.74 - 1.56 (m, 3H), 7.50 - 7.37 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.26 (d, <i>J</i> = 47.9 Hz, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.23 (m, 2H), 1.14 (dd, <i>J</i> = 6.3, 4.8 Hz, 5H), 1.03 - 0.88 (m, 2H), 0.88 - 0.71 (m, 0H), 4.85 - 4.72 (m, 0H), 4.16 (s, 1H), 3.97 (p, <i>J</i> = 6.1 Hz, 0H), 2.88 (s, 1H), 2.34 - 1.77 (m, 1H). HRMS(B) m/z 464.1420. RT quiral = 2.10 min
	161: Segundo producto eluido (38.5 mg): (CDCl ₃) δ 8.36 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.19 (m, 2H), 7.87 - 7.76 (m, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.87 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 4.11 - 3.72 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.13 - 1.57 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.05 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 3H). HRMS(B) m/z 464.1420 RT quiral = 2.55 min
162 y 163: (4R)-3-(2-((1-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 21x250mm 10% MeOH en CO ₂ , flujo 80 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona 162: Primer producto eluido (13 mg): CDCl ₃) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.04 (ddt, <i>J</i> = 13.4, 6.5, 1.9 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.35 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.78 - 4.58 (m, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.44 (d, <i>J</i> = 15.7 Hz, 1H), 4.25 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.97 (s, 1H), 1.98 - 1.67 (m, 0H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 4H). HRMS(B) m/z 498.1275 RT quiral = 3.60 min
	163: Segundo producto eluido (40 mg): (CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.13 - 7.98 (m, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 9.4, 8.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.85 (ddd, <i>J</i> = 8.2, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 3.87 (t, <i>J</i> = 65.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.76 (s, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.34 - 1.25 (m, 1H), 1.05 (s, 3H).). HRMS(B) m/z 498.1275 RT quiral = 4.80 min
164 y 165:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 21x250mm 35% IPA in CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(3-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
(4R)-3-(2-((1-(3-(3-(difluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	164: Primer producto eluido (18 mg): (CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.92 (dt, <i>J</i> = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.43 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 1H), 6.61 (t, <i>J</i> = 73.3 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 59.0 Hz, 1H), 5.36 (d, <i>J</i> = 30.2 Hz, 1H), 4.86 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 4.8, 2.5 Hz, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.34 - 1.16 (m, 1H), 1.02 (s, 3H). HRMS(B) m/z 462.1463 RT quiral = 1.65 min

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
	165: Segundo producto eluido (63 mg): (CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.92 (dt, <i>J</i> = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (t, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.43 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 1H), 6.61 (t, <i>J</i> = 73.3 Hz, 1H), 6.25 (d, <i>J</i> = 59.0 Hz, 1H), 5.36 (d, <i>J</i> = 30.2 Hz, 1H), 4.86 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 4.8, 2.5 Hz, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.34 - 1.16 (m, 1H), 1.02 (s, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 462.1463 RT quiral = 2.10 min
166 y 167:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 21x250mm 30% MeOH in
(4R)-3-(2-((1-(3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	CO ₂ , flujo 80 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
	166: Primer producto eluido (10 mg): (CDCl ₃) δ 8.38 - 8.18 (m, 1H), 7.61 (hept, <i>J</i> = 2.3, 1.9 Hz, 2H), 7.57 - 7.45 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.50 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.07 (s, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.34 - 1.11 (m, 6H). HRMS(B) <i>m/z</i> 461.1464. RT = 2.24 min. RT quiral = 2.85 min
	167: Segundo producto eluido (120 mg): (CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.35 (d, <i>J</i> = 20.7 Hz, 1H), 4.85 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 1.03 (s, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 461.1464. RT = 2.23 min. RT quiral = 3.55 min
168 y 169:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 21x250mm 35% IPA in CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(2,2-difluorobenzod[1,3]dioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(2,2-difluorobenzod[1,3]dioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
(4R)-3-(2-((1-(3-(2,2-difluorobenzod[1,3]dioxol-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	168: Primer producto eluido (14 mg): (CDCl ₃) δ 8.23 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.29 (d, <i>J</i> = 27.6 Hz, 1H), 4.90 - 4.58 (m, 1H),
	4.52 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.17 (m, 2H), 3.51 (s, 1H), 2.93 (s, 2H), 1.22 (dd, <i>J</i> = 8.8, 6.2 Hz, 4H). HRMS(B) <i>m/z</i> 476.1256. RT = 2.42 min. RT quiral = 1.65 min
	169: Segundo producto eluido (62 mg): (CDCl ₃) δ 8.15 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.26 (d, <i>J</i> = 24.5 Hz, 1H), 4.76 (ddd, <i>J</i> = 8.5, 4.6, 2.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.06 - 3.60 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 1.86 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 1.04 - 0.72 (m, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 476.1256. RT = 2.43 min. RT quiral = 1.95 min

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
170 y 171:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 21x250mm 20% MeOH en CO ₂ , flujo 80 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
(4R)-3-(2-(((1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	170: Primer producto eluido (23 mg): (CDCl ₃) δ 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.14 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 1.79 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.5 Hz, 4H). HRMS(B) m/z 498.1030. RT = 2.57 min. RT quiral = 2.70 min
	171: Segundo producto eluido (83 mg): (CDCl ₃) δ 8.42 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31 - 8.12 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 26.0, 7.1 Hz, 2H), 1.92 - 1.70 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.86 (ddd, J = 8.3, 4.8, 2.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 4.13 - 3.77 (m, 1H), 2.71 (s, 2H), 1.44 - 0.84 (m, 4H). HRMS(B) m/z 498.1030.
	RT = 2.57 min. RT quiral = 3.60 min
172 y 173:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna IA 21x250mm 40% IPA + 10 mM NH ₄ OH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
(4R)-3-(2-(((1-(3-(4-etilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	172: Primer producto eluido (73 mg): (CDCl ₃) δ 8.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.05 - 7.87 (m, 2H), 7.50 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 0H), 5.22 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 0H), 4.48 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.51 (d, J = 5.3 Hz, 0H), 3.30 (s, 1H), 2.73 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.39 - 1.08 (m, 7H). HRMS(B) m/z 424.1859. RT = 2.39 min. RT quiral = 2.15 min
	173: Segundo producto eluido (17 mg): (CDCl ₃) δ 8.25 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.04 - 7.89 (m, 4H), 7.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 4H), 5.97 (s, 2H), 5.53 - 5.22 (m, 2H), 4.85 (ddd, J = 8.2, 4.4, 2.4 Hz, 2H), 4.55 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 9.4, 8.3 Hz, 2H), 4.12 - 3.97 (m, 0H), 3.76 (d, J = 62.5 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.72 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 1.98 - 1.71 (m, 1H), 1.45 - 1.13 (m, 10H), 1.12 - 0.80 (m, 7H). HRMS(B) m/z 424.1859. RT = 2.40 min. RT quiral = 3.25 min
174 y 175:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 21x250mm 25% IPA in CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((S)-1-(3-(4-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona
(4R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-3-(2-(((1-(3-(4-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
	174: Primer producto eluido (55 mg): (CDCl ₃) δ 8.30 - 8.14 (m, 3H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.5 Hz, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 12.4, 5.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.77 - 4.62 (m, 1H), 4.62 - 4.46 (m, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.24 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.22 (dd, <i>J</i> = 9.6, 6.3 Hz, 4H). HRMS(B) <i>m/z</i> 464.1420. RT = 2.43 min. RT quiral = 2.55 min
	175: Segundo producto eluido (51 mg): (CDCl ₃) δ 8.22 (dd, <i>J</i> = 21.0, 7.0 Hz, 3H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.37 (d, <i>J</i> = 39.2 Hz, 1H), 4.86 (ddd, <i>J</i> = 8.7, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.19 - 3.70 (m, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.01 - 1.70 (m, 0H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 464.1420. RT = 2.44 min. RT quiral = 3.25 min
176 y 177:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 21x250mm 15% IPA in CO ₂ , flujo 80 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((R)-1-(3-phenetil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(3-phenetil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona
(4R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((1-(3-phenetil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	176: Primer producto eluido (17 mg): (CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.07 (m, 5H), 5.83 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 1H), 4.10 (d, <i>J</i> = 38.8 Hz, 2H), 3.36 - 3.14 (m, 1H), 3.07 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 4H), 1.94 - 1.67 (m, 1H), 1.28 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 1.18 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 424.1859. RT = 2.24 min. RT quiral = 4.50 min
	177: Segundo producto eluido (19 mg): (CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.08 (m, 5H), 6.03 (s, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 4.84 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 9.3, 8.3 Hz, 1H), 3.91 - 3.62 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.36 - 3.10 (m, 1H), 3.06 (s, 4H), 1.72 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.59 - 1.35 (m, 1H), 1.06 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 424.1859. RT = 2.30 min. RT quiral = 5.90 min
178 y 179:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC
(4R)-3-(2-(((1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	(Columna AD-H 21x250mm 20% IPA in CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona 178: Primer producto eluido (49 mg): (CDCl ₃) δ 8.26 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.05 (p, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 8.03 - 7.92 (m, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.73 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 5.44 - 5.25 (m, 1H), 4.60 - 4.40 (m, 3H), 4.32 (p, <i>J</i> = 5.7, 5.3 Hz, 1H), 2.81 - 1.89 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 533.1171. RT = 2.64 min. RT quiral = 3.05 min

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
	179: Segundo producto eluido (81 mg): (CDCl ₃) δ 8.27 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.04 (p, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.68 (t, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.68 (dt, <i>J</i> = 10.9, 4.6 Hz, 1H), 4.56 (t, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 4.44 (dd, <i>J</i> = 9.2, 5.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 1.95 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 3H), 1.36 - 1.19 (m, 1H), 1.08 (s, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 533.1173. RT = 2.64 min. RT quiral = 3.75 min
180 y 181:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 21x250mm 25% IPA in CO ₂ , flujo 80 g/min, recolección a 238 nm UV) to (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etyl)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etyl)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona
	180: Primer producto eluido (19 mg): (CDCl ₃) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.29 (d, <i>J</i> = 24.7 Hz, 1H), 4.81 - 4.61 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 3H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.4 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 4.31 - 4.13 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 3.25 (d, <i>J</i> = 66.2 Hz, 1H), 1.22 (dd, <i>J</i> = 8.9, 6.3 Hz, 4H). HRMS(B) <i>m/z</i> 480.1369. RT = 2.50 min. RT quiral = 2.20 min
	181: Segundo producto eluido (44 mg): (CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.35 (d, <i>J</i> = 27.1 Hz, 1H), 4.96 - 4.77 (m, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.40 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.16 - 3.55 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 1.78 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 480.1369. RT = 2.51 min. RT quiral = 2.45 min
182 y 183:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 21x250mm 30% IPA in CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((R)-1-(3-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etyl)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etyl)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona
	182: Primer producto eluido (13.8 mg): (CDCl ₃) δ 8.14 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.67 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 14.2, 5.8 Hz, 1H), 7.37 (td, <i>J</i> = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 4.71 - 4.51 (m, 1H), 4.51 - 4.23 (m, 4H), 4.23 - 4.04 (m, 1H), 3.97 (hept, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 1.64 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H), 1.13 (dd, <i>J</i> = 10.4, 6.3 Hz, 6H). HRMS(B) <i>m/z</i> 494.1526. RT = 2.38 min. RT quiral =
	1.95 min
	183: Segundo producto eluido (65 mg): (CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.77 (dt, <i>J</i> = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 2.7, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.45 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.35 (d, <i>J</i> = 24.3 Hz, 1H), 4.85 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.34 (m, 4H), 4.05 (hept, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 2.96 (s, 1H), 1.84 - 1.75 (m, 3H), 1.23 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 494.1526. RT = 2.39 min. RT quiral = 2.45 min

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
184 y 185:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 21x250mm 20% MeOH en CO ₂ , flujo 80 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
(4R)-3-(2-(((1-(5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	184: Primer producto eluido (48 mg): (CDCl ₃) δ 8.21 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.35 (m, 5H), 5.94 (s, 1H), 4.62 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.5 Hz, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 1H), 1.74 - 1.65 (m, 3H), 4.32 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.27 - 1.93 (m, 1H), 1.22 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H). HRMS(B) m/z 443.1360. RT = 2.51 min. RT quiral = 2.90 min
	185: Segundo producto eluido (31 mg): (CDCl ₃) δ 7.61 - 7.47 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 5.31 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 3H), 4.44 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). HRMS(B) m/z 443.1360. RT = 2.52 min. RT quiral = 4.00 min
186 y 187:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC
(4R)-3-(2-(((1-(5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	(Columna AD-H 21x250mm 30% IPA in CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
	186: Primer producto eluido (114 mg): (MeOD) δ 8.14 (dd, <i>J</i> = 111.8, 3.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 5.35 - 5.18 (m, 1H), 5.18 - 5.05 (m, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 4.17 (td, <i>J</i> = 6.7, 3.9 Hz, 1H), 4.07 (dt, <i>J</i> = 8.9, 5.4 Hz, 1H), 2.38 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 3H), 1.67 (dd, <i>J</i> = 7.1, 5.4 Hz, 3H), 1.14 (dd, <i>J</i> = 27.1, 6.3 Hz, 3H). HRMS(B) m/z 461.1266. RT = 2.29 min. RT quiral = 3.60 min
	187: Segundo producto eluido (14 mg): (MeOD) δ 8.14 (dd, <i>J</i> = 115.3, 3.2 Hz, 1H), 7.59 (ddt, <i>J</i> = 6.7, 4.3, 2.1 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 5.14 (dq, <i>J</i> = 30.9, 6.9 Hz, 1H), 4.71 (dt, <i>J</i> = 9.6, 4.6 Hz, 1H), 4.39 (q, <i>J</i> = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 3.98 (ddt, <i>J</i> = 28.7, 12.3, 5.6 Hz, 2H), 2.37 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 3H), 1.67 (dd, <i>J</i> = 7.1, 4.0 Hz, 3H), 1.32 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 1.08 - 0.76 (m, 2H). HRMS(B) m/z 461.1266. RT = 2.37 min. RT quiral = 6.05 min
188 y 189:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna ID 21x250mm 25% MeOH 10 mM NH ₄ OH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección 230 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(4-(4-clorofenil)-5-metiltiazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(4-(4-clorofenil)-5-metiltiazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
(4R)-3-(2-(((1-(4-(4-clorofenil)-5-metiltiazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	188: Primer producto eluido (61.8 mg): ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.24 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 5.75 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.54 - 4.24 (m, 4H), 3.49 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H). HRMS(E) m/z 478.1114 (M+H). RT = 5.98 min.

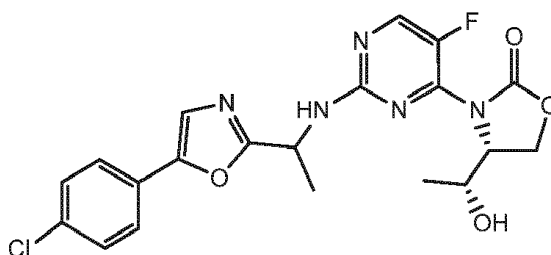
Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
	RT quiral = 3.90 min.
	189: Segundo producto eluido (82 mg): ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.32 - 7.93 (m, 1H), 7.68 - 7.52 (m, 2H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 2H), 5.75 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 5.35 - 5.21 (m, 1H), 4.58 (dt, <i>J</i> = 8.6, 5.3 Hz, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 3H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.38 (dd, <i>J</i> = 9.0, 5.0 Hz, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.52 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 1.04 (d, <i>J</i> = 49.6 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 477.1038. RT = 2.48 min. RT quiral = 5.80 min.
190 y 191:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna ID 21x250mm 30% MeOH 10 mM NH ₄ OH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección 230 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((S)-1-(4-(4-bromofenil)tiazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((R)-1-(4-(4-bromofenil)tiazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
	190: Primer producto eluido (63.7 mg): ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.26 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.71 (m, 2H), 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 5.80 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 3H), 5.33 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.38 (t, <i>J</i> = 13.2 Hz, 4H), 3.51 (s, 1H), 1.20 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H). HRMS(E) <i>m/z</i> 510.0447 (M+H). RT = 5.95 min. RT quiral = 3.30 min.
	191: Segundo producto eluido (77.1): ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.13 (dd, <i>J</i> = 109.6, 2.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.1 Hz, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.3 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 5.78 (d, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 3H), 5.46 - 5.24 (m, 1H), 4.64 - 4.26 (m, 2H), 4.05 - 3.74 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 0.96 (s, 3H). HRMS(E) <i>m/z</i> 510.0445 (M+H). RT = 5.91 min. RT quiral = 5.40 min.
192 y 193:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna IC 21x250mm, 45% MeOH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 220 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(3,4-diclorofenil)pirimidin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((R)-1-(5-(3,4-diclorofenil)pirimidin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona.
	192: Primer producto eluido (49 mg ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.88 (s, 2H), 8.24 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 1H), 6.17 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.30 (tt, <i>J</i> = 12.5, 5.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.47 (m, 2H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 8.9, 5.1 Hz, 1H), 4.09 (br s, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 3H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 493.0948 (M + H) ⁺ .
	193: Segundo producto eluido (40 mg) ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 2H), 8.25 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 7.76 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 3.9, 2.2 Hz, 1H), 6.24 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.60 - 4.36 (m, 4H), 1.64 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 1.29-1.25 (m, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 493.0949 (M + H) ⁺ .
194 y 195:	

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
(R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((1-(5-(3-metil-4-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	<p>La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna IA 21x250mm, 35% IPA 10mM NH4OH en CO2, flujo 75 g/min, recolección a 235 nm UV) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((S)-1-(5-(3-metil-4-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((R)-1-(5-(3-metil-4-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona.</p> <p>194: Primer producto eluido (15 mg) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 2H), 8.23 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 4H), 6.07 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 5.45 - 5.36 (m, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, <i>J</i> = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 3.36 (br s, 1H), 2.60 (dq, <i>J</i> = 3.7, 1.7 Hz, 3H), 1.71 - 1.60 (m, 3H), 1.11 (br s, 3H). HRMS(D) <i>m/z</i> 489.1850 (M + H)⁺.</p> <p>195: Segundo producto eluido (11 mg) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.94 (s, 2H), 8.23 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.49 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H),</p>
	6.02 (br s, 1H), 5.18 (brs, 1H), 4.80 (brs, 1H), 4.53 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.30 (br s, 2H), 3.71 (br s, 1H), 2.60 (q, <i>J</i> = 1.8 Hz, 3H), 1.69 - 1.65 (m, 3H), 1.25 - 1.19 (m, 3H). HRMS(D) <i>m/z</i> 489.1862 (M + H) ⁺ .
196 y 197:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC
(R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	<p>(Columna IC 21x250mm, 30% IPA 10mM NH4OH en CO2, flujo 75 g/min, recolección a 227 nm UV) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((S)-1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((R)-1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona.</p> <p>198: Primer producto eluido (50 mg) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (dd, <i>J</i> = 5.1, 0.8 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.24 (dd, <i>J</i> = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 5.63 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.80 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 4.51 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 4.40 (dd, <i>J</i> = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 3.93 (br s, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.73 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.67 (s, 6H), 1.05 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H). HRMS(D) <i>m/z</i> 537.1898 (M + H)⁺.</p> <p>199: Segundo producto eluido (50 mg) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (dd, <i>J</i> = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.26 (dd, <i>J</i> = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 5.13 (br s, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.58 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 4.31 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.15 (br s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.76 - 1.65 (m, 9H), 1.25 - 1.18 (m, 3H). HRMS(D) <i>m/z</i> 537.1900(M + H)⁺.</p>
198 y 199:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna ID 21x250mm, 25% IPA 10mM NH4OH en CO2, flujo 75 g/min, recolección 230 nm UV) para dar (4R)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona y (4R)-3-(5-fluoro-2-((R)-1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona.

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
	200: Primer producto eluido (7 mg) ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (td, <i>J</i> = 5.4, 0.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, <i>J</i> = 4.5, 2.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.16 (ddd, <i>J</i> = 8.1, 5.1, 1.6 Hz, 1H), 5.56 (dd, <i>J</i> = 14.8, 6.8 Hz, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 2H), 4.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.32 (d, <i>J</i> = 3.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.67 - 1.50 (m, 9H), 1.18 - 1.12 (m, 3H). HRMS(D) <i>m/z</i> 555.1821 (M + H) ⁺ .
	201: Segundo producto eluido (33 mg) ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 - 8.52 (m, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 7.42 (dt, <i>J</i> = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 5.56 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 5.24 (p, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.55 (dt, <i>J</i> = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, <i>J</i> = 9.0, 5.2 Hz, 1H), 3.95 (td, <i>J</i> = 13.7, 13.0, 6.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.64 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H), 1.57 (s, 6H), 1.00 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H).HRMS(D) <i>m/z</i> 555.1839 (M + H) ⁺ .
200 y 201:	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna IA 21x250mm, 25% MeOH 10mM NH4OH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 232 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	(R)-3-(2-(((R)-1-(5-(2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona. 192: Primer producto eluido (35 mg) ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.85 - 8.79 (m, 2H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 6.1, 4.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.52 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 6.14 (s, 1H),
	5.36 - 5.27 (m, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.43 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 1H), 4.13 - 3.93 (m, 1H), 3.15 (br s, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (br s, 3H).HRMS(D) <i>m/z</i> 493.1605 (M + H) ⁺ .
	193: 200 y 201:producto eluido (36 mg) ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.83 (d, <i>J</i> = 1.4 Hz, 2H), 8.12 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.53 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 6.19 (br s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.68 (br s, 1H), 4.46 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 4.21 (br s, 2H), 3.50 (br s, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H), 1.19 - 1.12 (m, 3H). HRMS(D) <i>m/z</i> 493.1630 (M + H) ⁺ .

Ejemplos 202 y 203

(4R)-3-(2-(((1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona



- 5 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (124 mg, 0.246 mmol) se trató con 90% de TFA/agua durante 2 horas. Se concentró a vacío y se neutralizó pasando a través de una columna de resina de MP-carbonato (2.0 g, 0.55 mmol/g eluyendo con MeOH/DCM/MeOH). Se obtuvo la cromatografía SFC quiral en una columna ID (75 g/min, 120 bar, 21 x 250 mm) eluyendo 45% de IPA/CO₂ (v/v) para

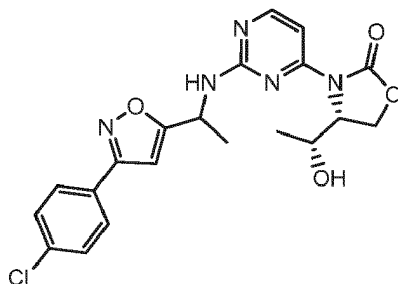
dar (R)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona.

202: Pico 1: 15 mg (espuma naranja palida): (CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.80 - 4.25 (m, 3H), 3.51 (s, 1H), 1.71 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.38 - 1.15 (m, 4H). HRMS(B) *m/z* 447.1110. RT = 2.20 min.

203: Pico 2: 87 mg (espuma naranja palida): (CDCl₃) δ 8.24 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.46 - 7.37 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 5.66 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.32 (dd, *J* = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.56 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 4.04 (td, *J* = 11.0, 9.7, 4.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). HRMS(B) *m/z* 447.1110. RT = 2.20 min.

10 Ejemplos 204 y 205

(4R)-4-((R)-1-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona



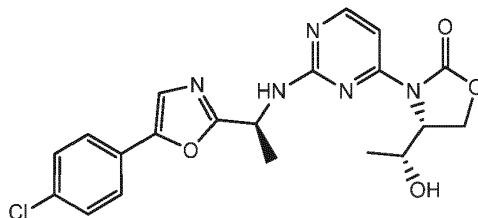
15 (4R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((1-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)etil)amino)pirimidina-4-il) oxazolidin-2-ona (3.50 g, 2.88 mmol) se trató con 90% de TFA/agua durante 2 horas. Se concentró a vacío y se neutralizó pasando a través de una columna de resina de MP-carbonato (6.0 g, 0.55 mmol/g eluyendo con MeOH/ DCM/MeOH, proporcionando la mezcla diastereomérica. Se realizó una cromatografía SFC quiral en una columna OJ-H (75 g/min, 120 bar, 21x250 mm) eluyendo 30% de IPA + NH₄OH 10 mM/CO₂ (v/v) para dar (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona.

20 204: Pico 1: 1.40 g (cristales de polvo blanco): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.63 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.90 - 5.55 (m, 1H), 5.27 - 5.04 (m, 1H), 4.93 - 4.79 (m, 1H), 4.56 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 9.4, 8.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.25 (d, *J* = 68.4 Hz, 1H), 1.98 - 1.55 (m, 2H), 0.91 (s, 3H). HRMS(B) *m/z* 429.1204. RT = 2.45 min.

25 205: Pico 2: 1.35 g (espuma casi blanca): ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.64 (m, 2H), 7.54 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 1.80 - 1.61 (m, 4H), 5.16 (s, 1H), 4.71 - 4.45 (m, 2H), 4.46 - 4.22 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.87 (s, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H). HRMS(B) *m/z* 429.1204. RT = 2.45 min.

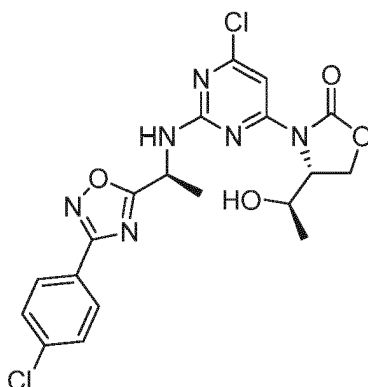
Ejemplo 206

(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona



30 (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etilo)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (360 mg, 0.741 mg) se trató con 90% de TFA/agua durante 2 horas. Se concentró a vacío y se neutralizó pasando a través de una columna de resina de MP-carbonato (2.0 g, 0.55 mmol/g eluyendo con MeOH/DCM/MeOH proporcionó el producto deseado (120 mg, espuma de color amarillo pálido). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.64 - 7.49 (m, 3H), 7.49 - 7.35 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 5.33 (dd, *J* = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 5.04 - 4.81 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 3H), 4.71 - 4.53 (m, 1H), 4.45 (dd, *J* = 9.4, 8.1 Hz, 1H), 4.28 - 3.97 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). HRMS(B) *m/z* 429.1204. RT = 2.22 min.

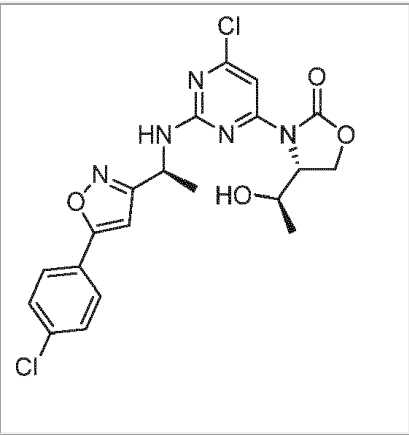
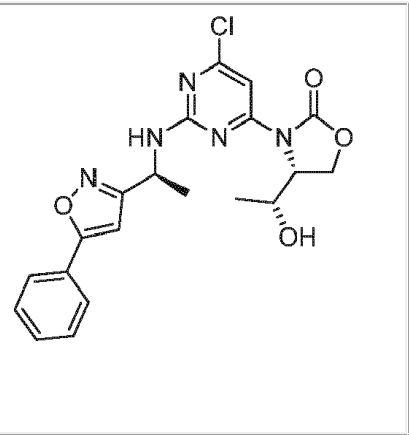
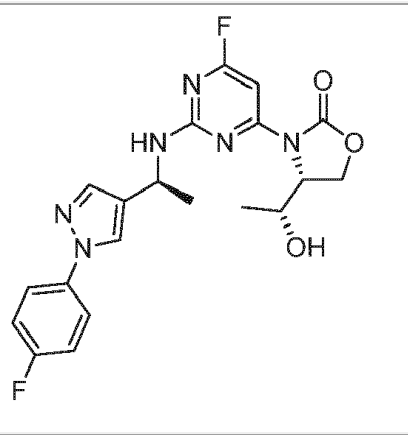
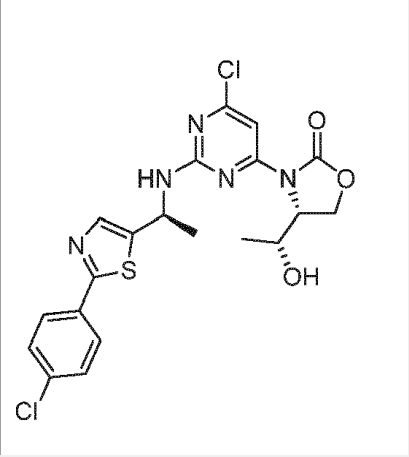
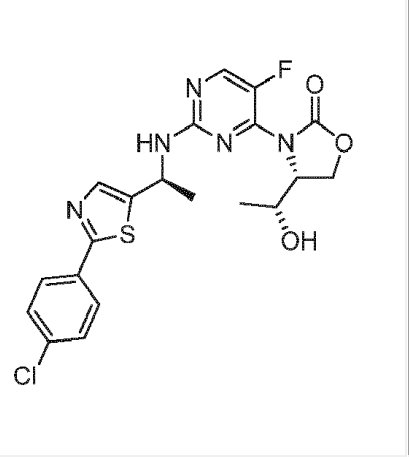
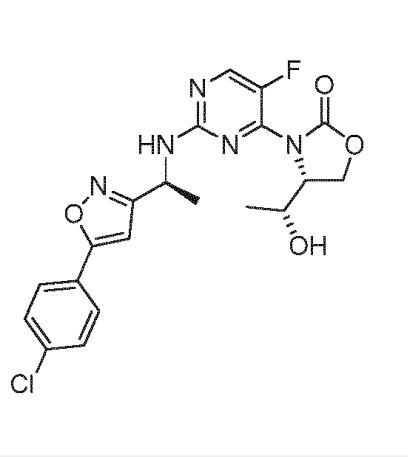
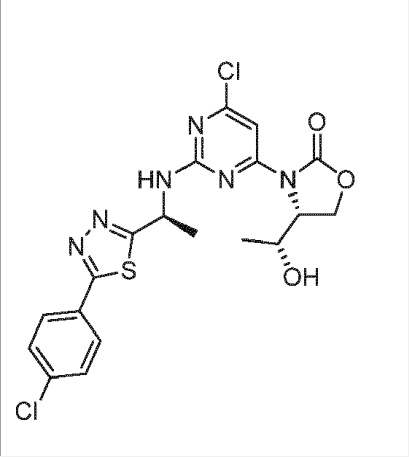
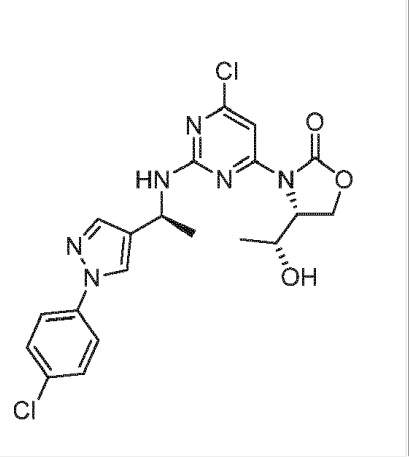
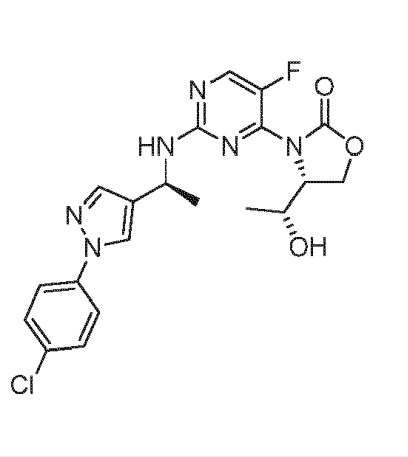
35 **Ejemplo 207:** (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidina-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona



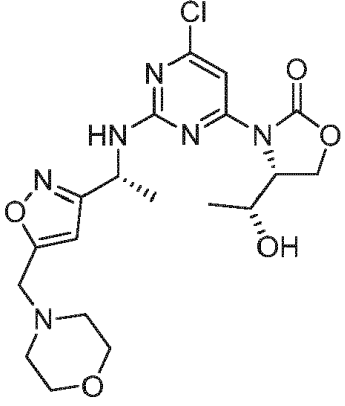
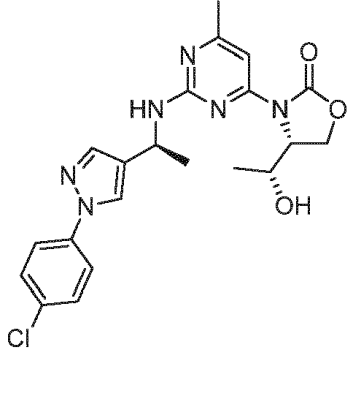
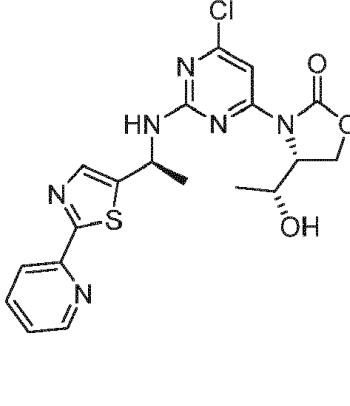
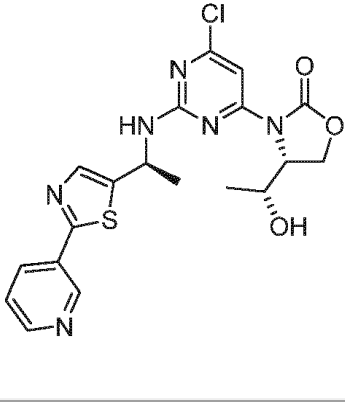
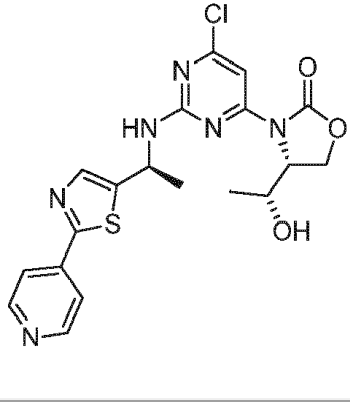
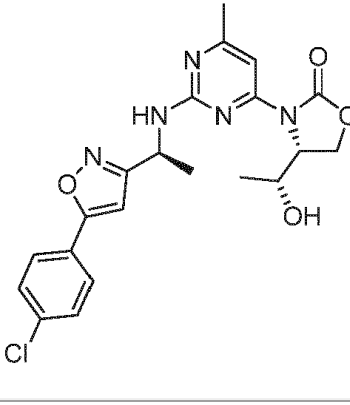
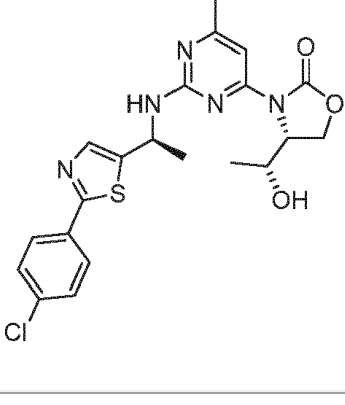
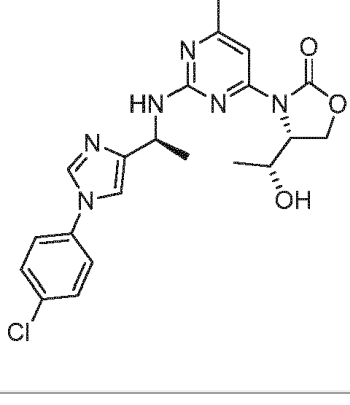
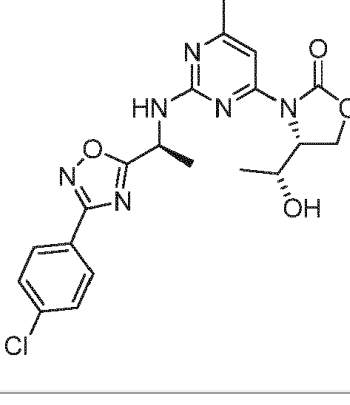
- 5 Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de (R)-4-((R)-1-tert-butoxyetil)-3-(6-cloro-2-((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxiethyl) oxazolidin-2-ona (25.0 mg, 0.039 mmol), en DCM (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a continuación y la purificación por HPLC en fase reversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (R)-3-(6-cloro-2-((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxiethyl) oxazolidin-2-ona (10.0 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 44%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.30 (br m, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 1H), 4.55 - 4.52 (m, 1H), 4.41 - 4.36 (m, 1H), 3.77 - 3.62 (br m, 1H), 1.78 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.95 (br m, 3H); HRMS m/z 465.0847 (M + H) $^+$; Rt-2.25 min.
- 10 Los compuestos en la Tabla 30a se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de los Ejemplos 35, 36, 37/38 o 207.

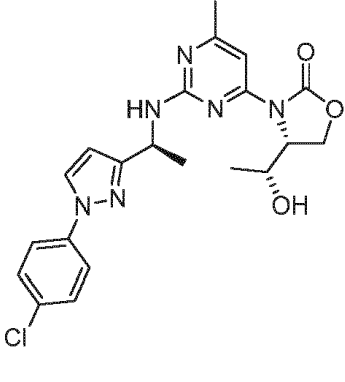
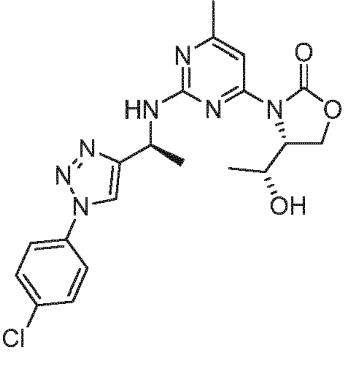
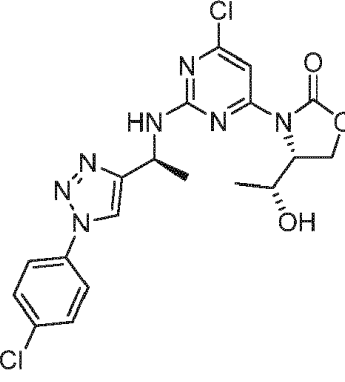
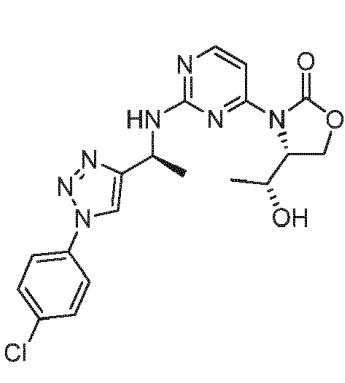
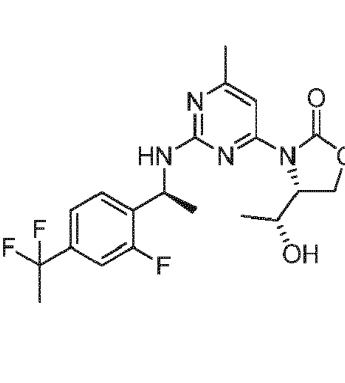
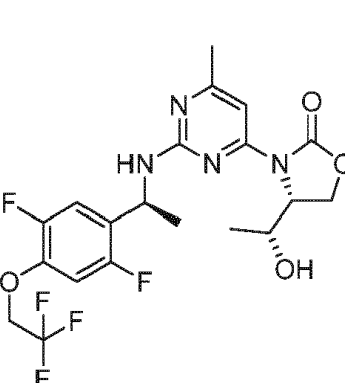
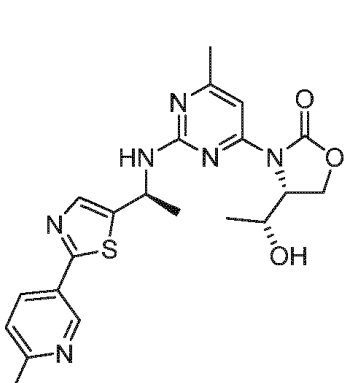
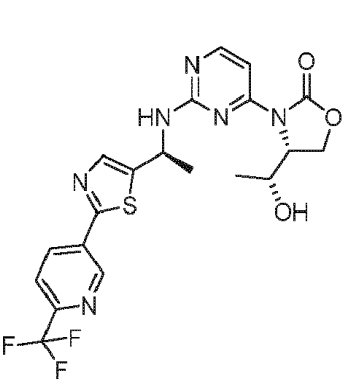
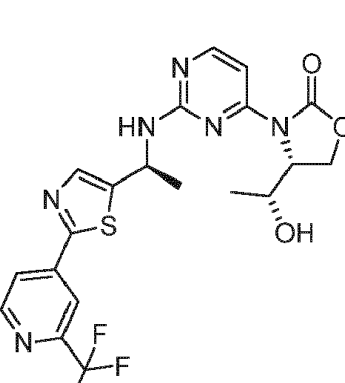
Tabla 30a.

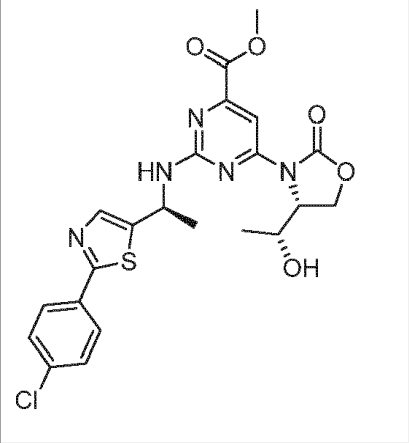
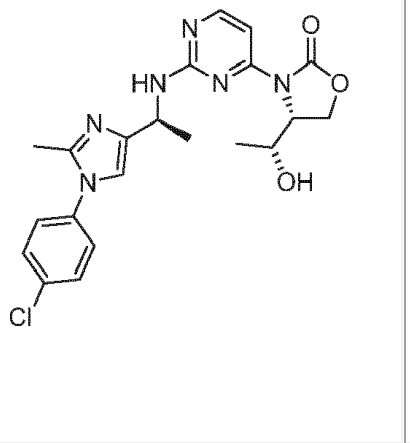
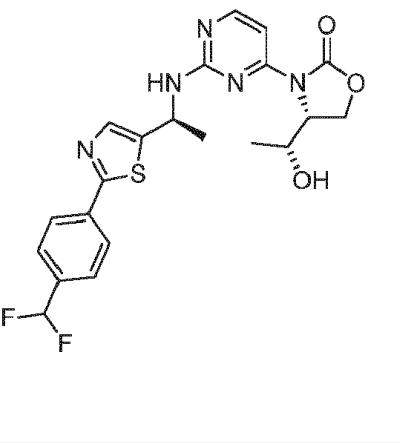
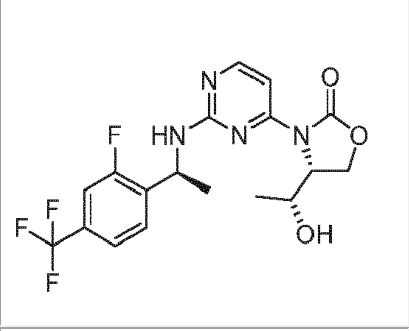
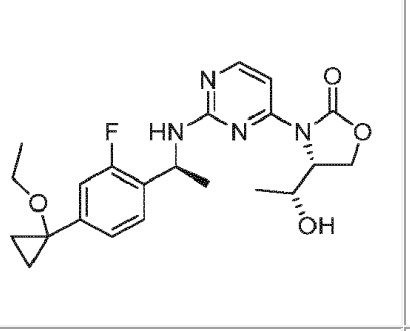
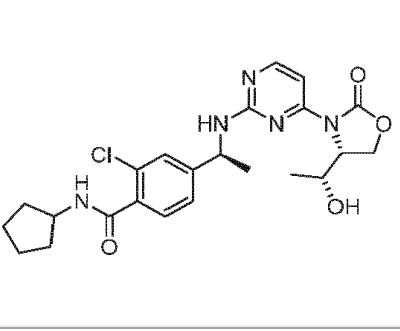
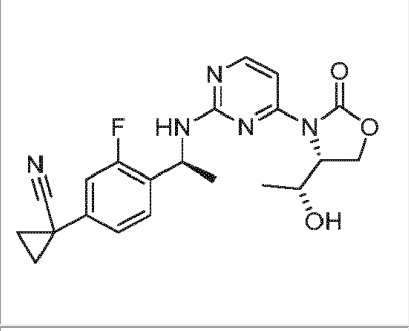
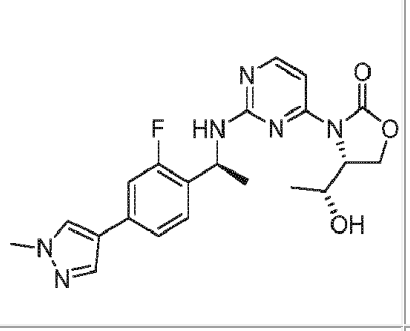
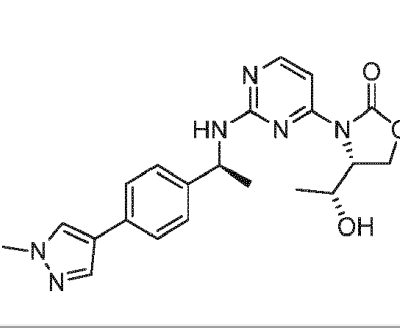
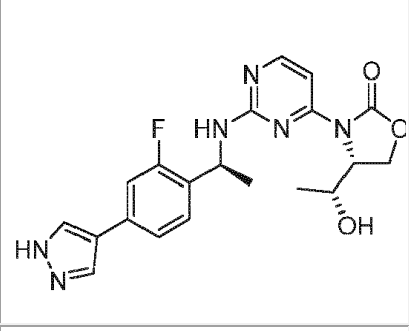
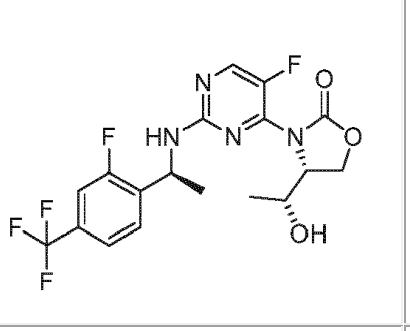
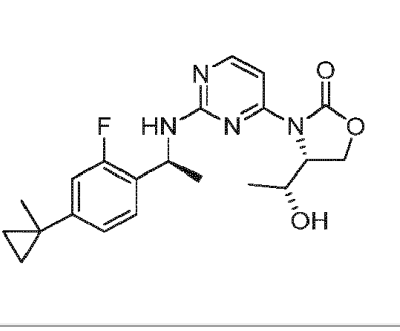
208	209	
210	211	212
213	214	215

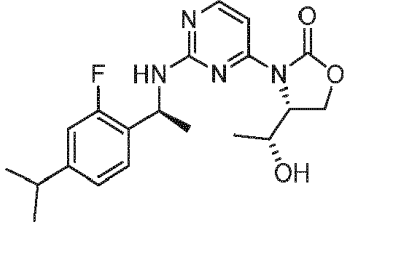
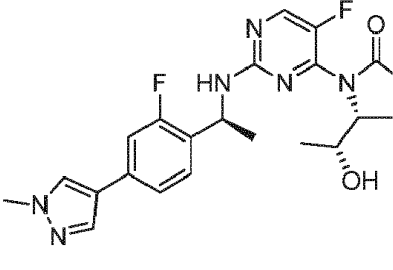
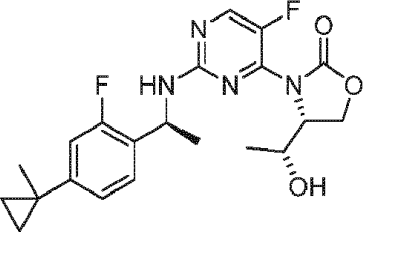
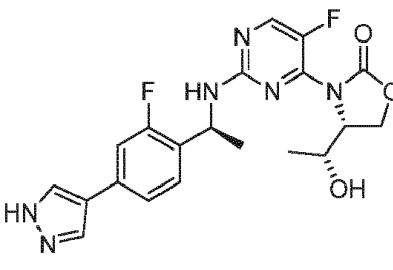
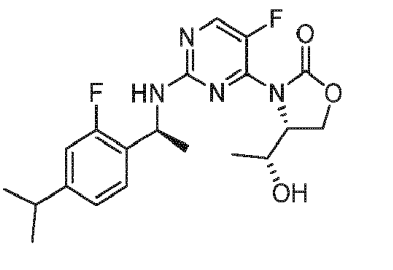
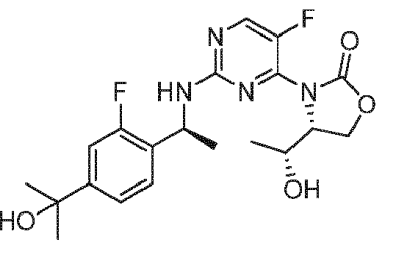
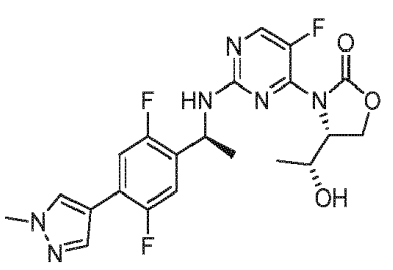
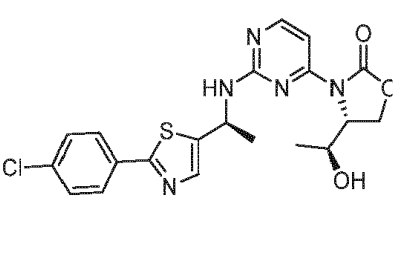
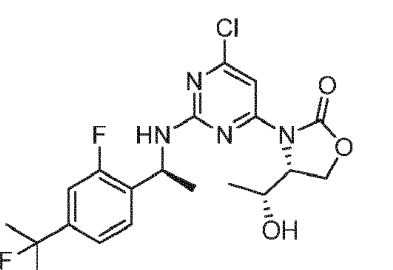
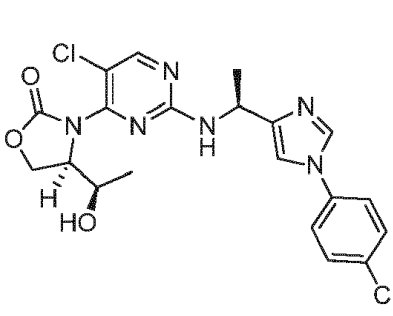
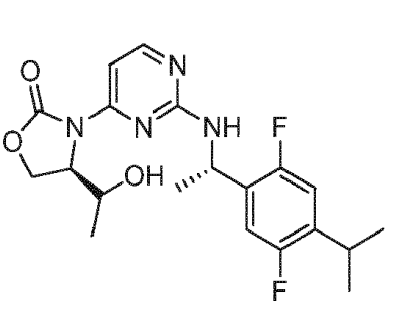
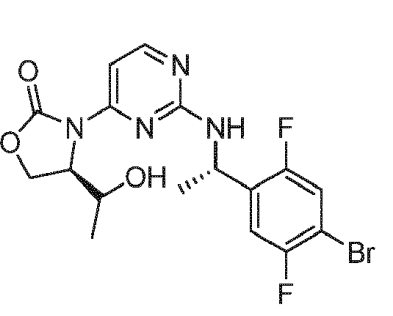
		
216	217	218
		
219	220	221
		
222	223	224

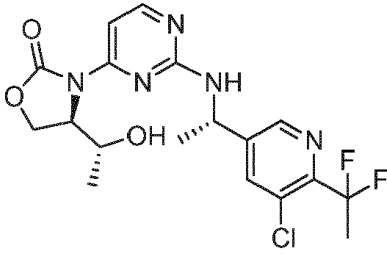
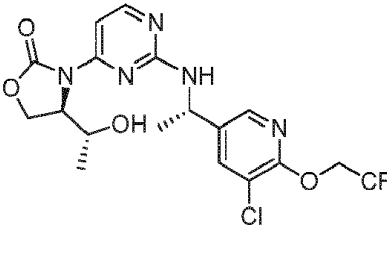
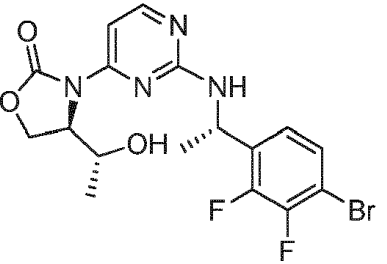
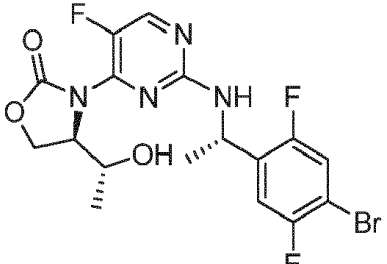
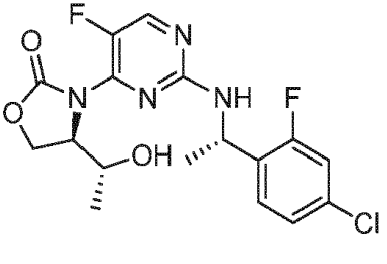
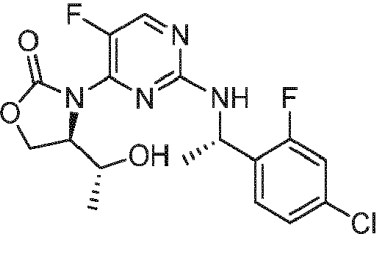
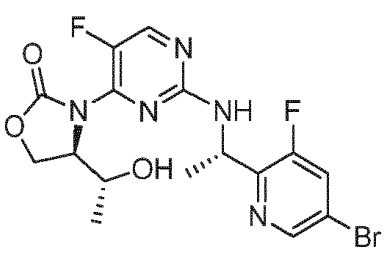
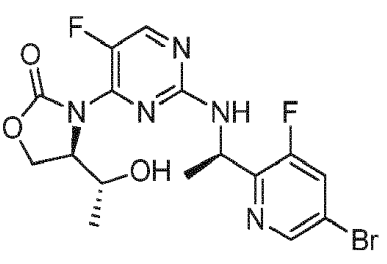
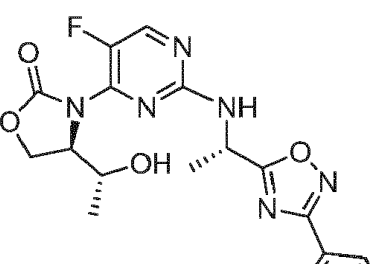
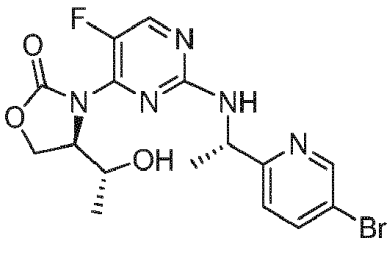
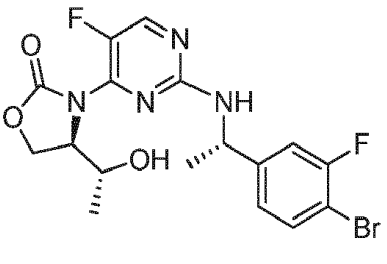
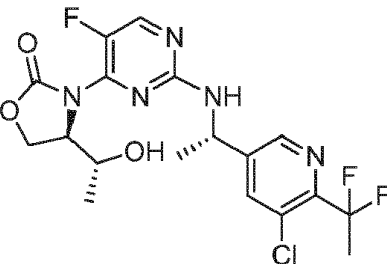
<p>225</p>	<p>226</p>	<p>227</p>
<p>228</p>	<p>229</p>	<p>230</p>
<p>231</p>	<p>232</p>	<p>233</p>

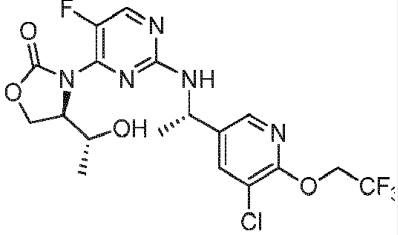
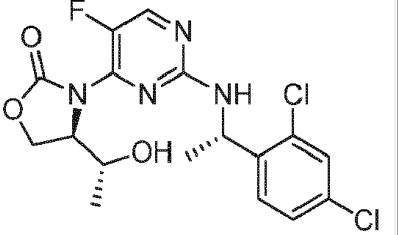
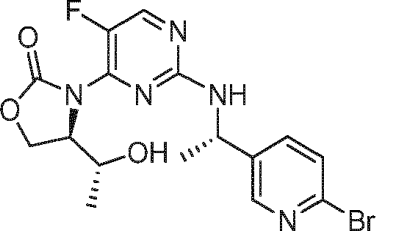
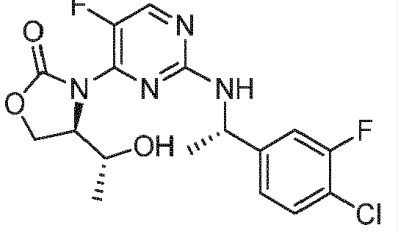
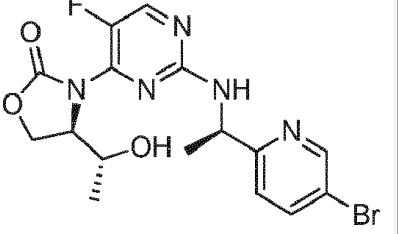
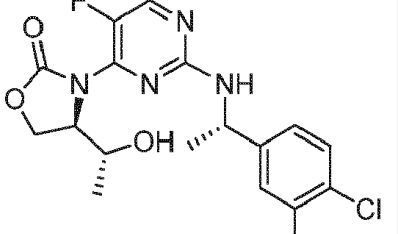
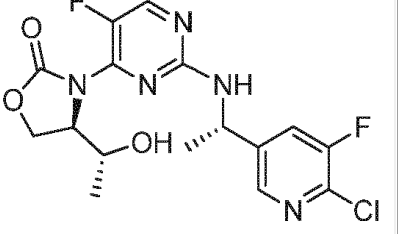
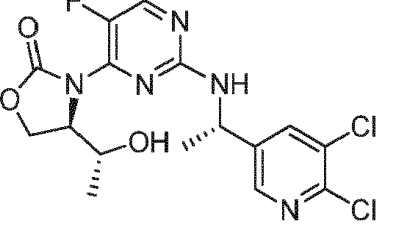
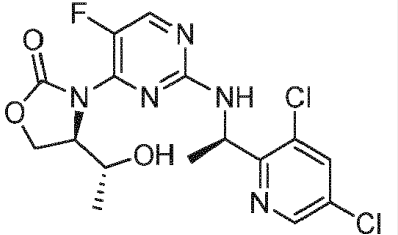
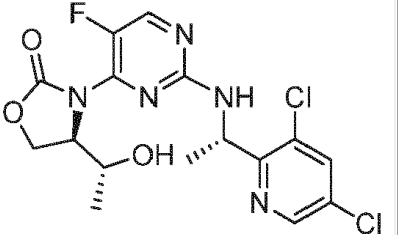
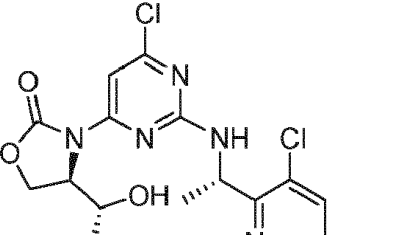
		
234	235	236
		
237	238	239
		
240	241	242

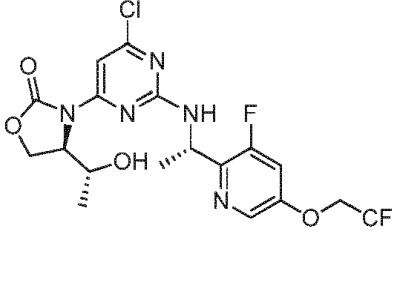
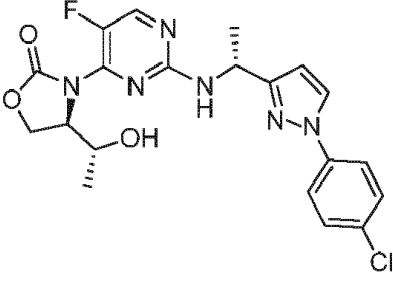
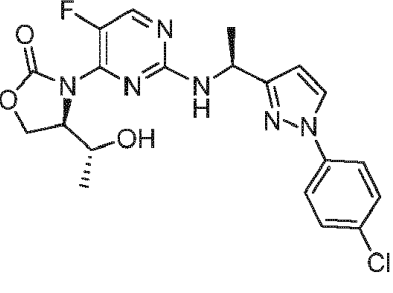
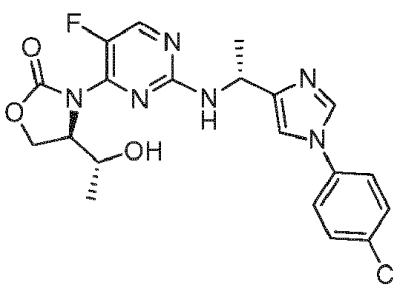
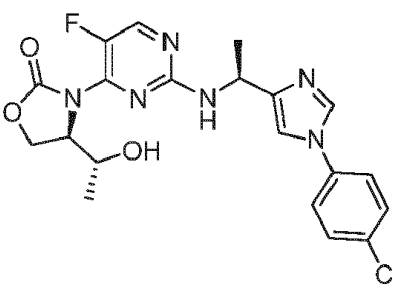
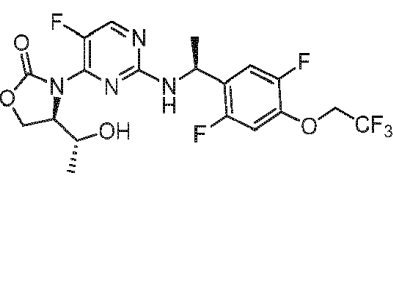
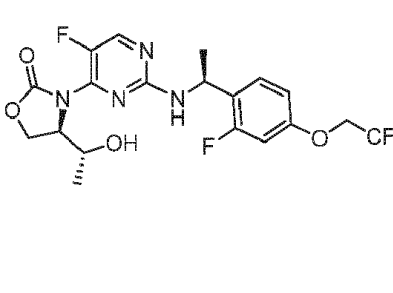
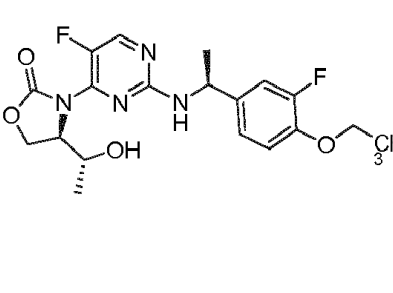
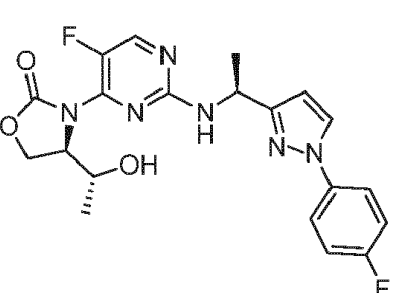
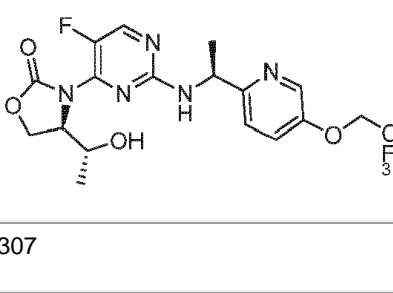
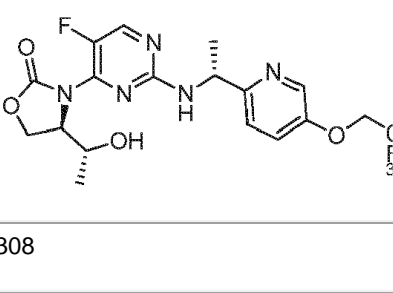
		
<p>243</p>	<p>244</p>	<p>245</p>
		
<p>246</p>	<p>247</p>	<p>248</p>
		
<p>249</p>	<p>250</p>	<p>251</p>

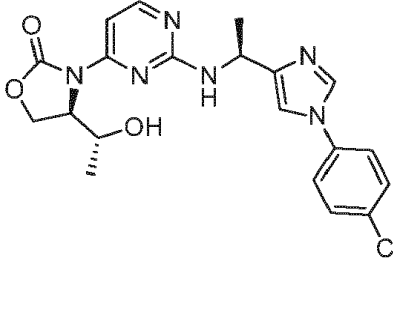
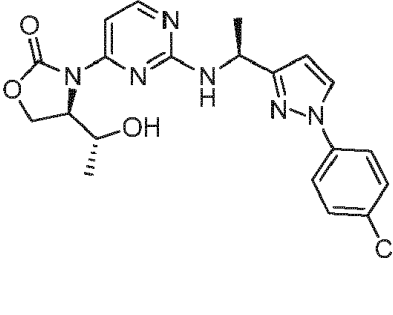
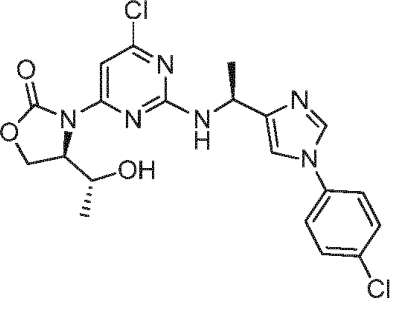
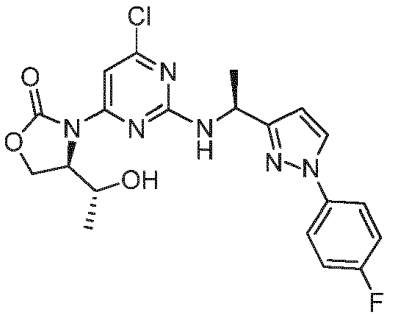
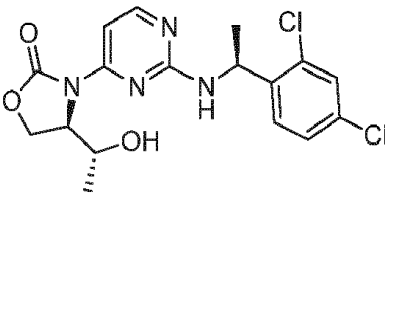
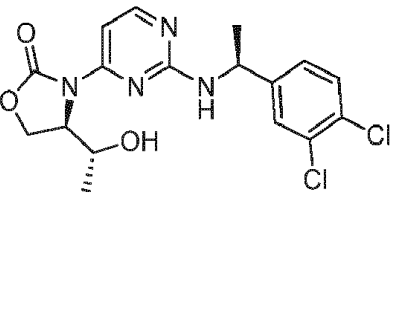
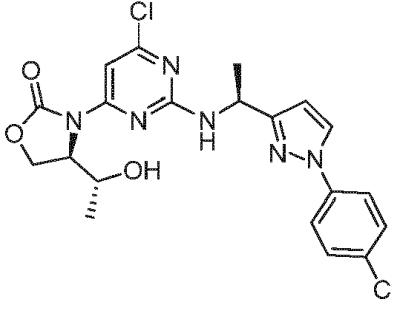
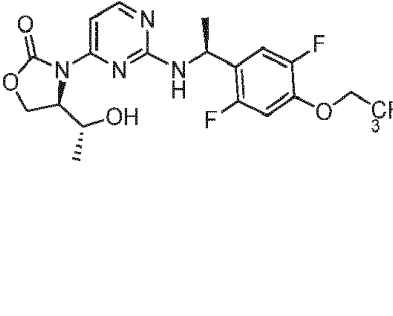
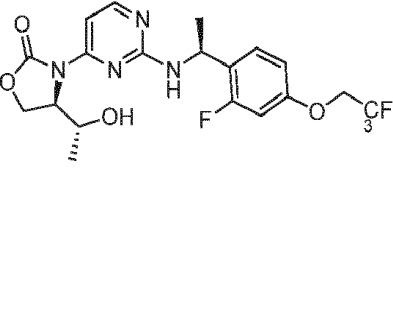
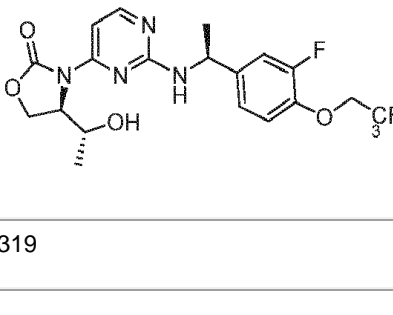
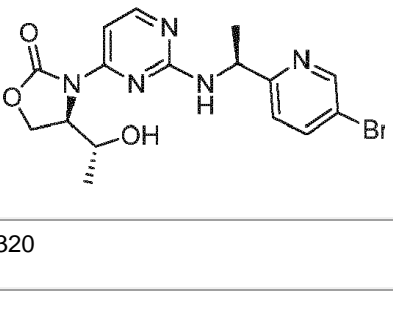
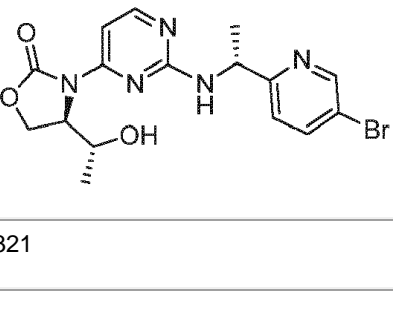
		
252	253	254
		
255	256	257
		
258	259	260
		
261	262	263

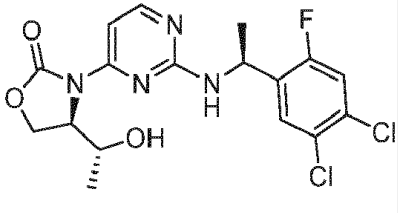
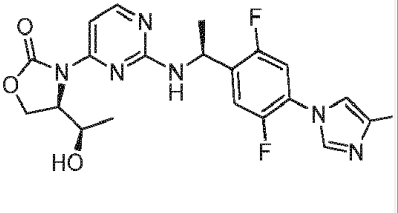
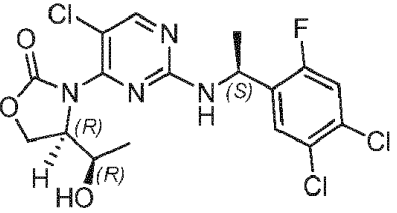
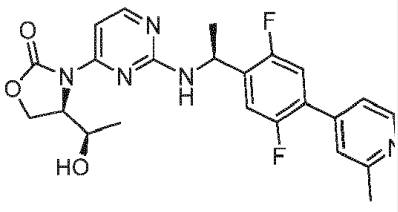
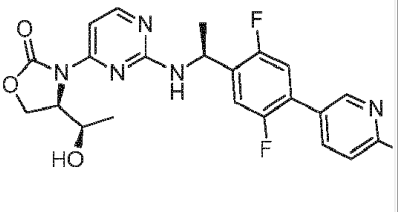
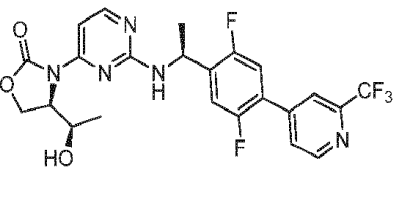
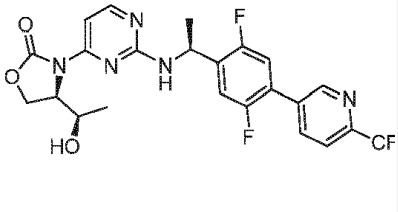
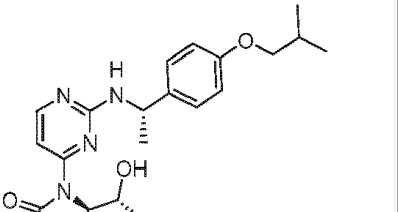
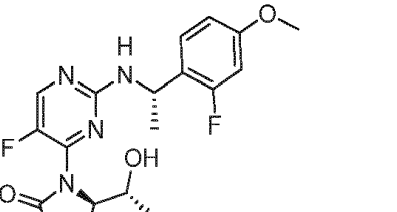
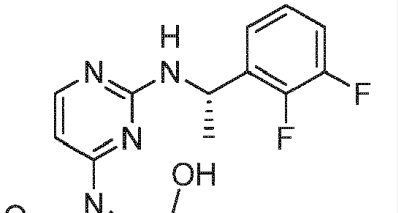
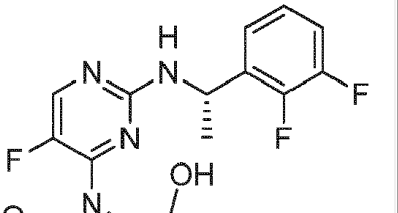
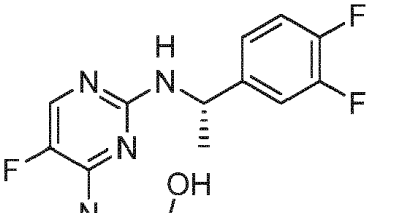
		
264	265	266
		
267	268	269
		
270	271	272
		
273	274	275

		
276	277	278
		
279	280	281
		
282	283	284
		
285	286	287

		
288	289	
		
290	291	292
		
293	294	295
		
296	297	298

		
299	300	301
		
302	303	304
		
305	306	
		
307	308	309

		
310	311	312
		
313	314	315
		
316	317	318
		
319	320	321

		
322	323	324
		
325	326	327
		
328	329	330
		
331	332	333

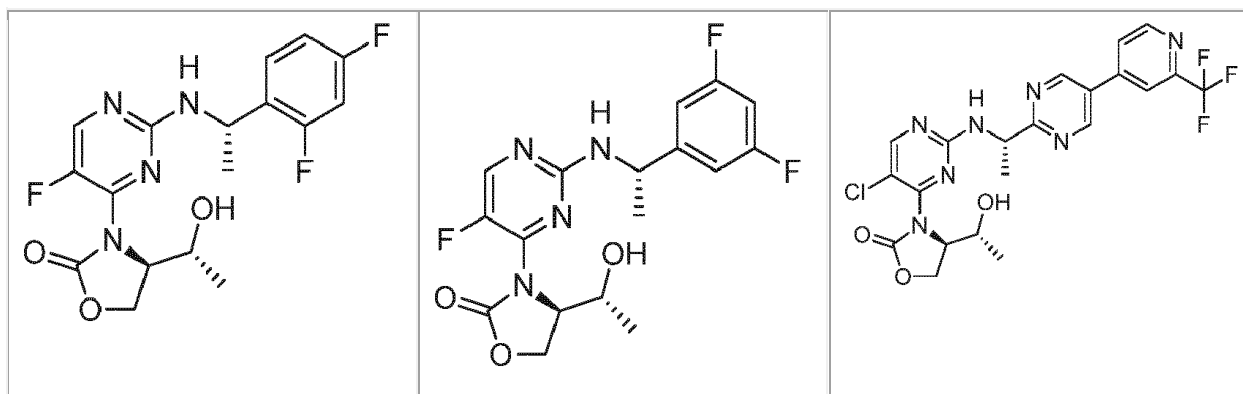


Tabla 30b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 30a.

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
208: (R)-3-(6-cloro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil) fenil)etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	7.59 (s, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.37 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.31 (br m, 1H), 4.68 - 4.66 (m, 1H), 4.49 - 4.46 (m, 1H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 3.43 (br m, 1H), 1.59 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.83 (br m, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 449.1009 (M + H) ⁺ ; Rt-2.39 min
209: (R)-3-(6-cloro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	7.77 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 11.4, 1.5 Hz, 1H), 5.26 (br m, 1H), 4.70 (ddd, J = 8.1, 5.2, 2.5 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.82 (br m, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 461.1505 (M + H) ⁺ ; Rt-2.00
210: (R)-3-(2-((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)-6-(difluorometil) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.45 (t, J = 56 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.83 (dt, J = 5.3, 2.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.46-4.37 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 1.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (br m, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 481.1206 (M + H) ⁺ ; Rt-2.32
211: (R)-3-(2-((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)-6-(trifluorometil) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.31 (br. s., 1 H), 4.90 - 4.80 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 3.74 (br m, 1H), 1.81 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 - 0.84 (br m, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 499.1106 (M + H) ⁺ ; Rt-2.50
212: (R)-3-(6-cloro-2-((S)-1-(2,5-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 1H), 5.25 (br m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.49 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.72 (br m, 1H), 1.58 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (br s, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 479.1415 (M + H) ⁺ ; Rt-2.04
213: (R)-3-(6-cloro-2-((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.39 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 1.67 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 5.7 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 464.0894 (M + H) ⁺ ; Rt-2.38
214: (R)-3-(6-cloro-2-((S)-1-(5-fenilisoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	7.78 - 7.73 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 9.3, 8.4 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 1.67 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 5.7 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 430.1278 (M + H) ⁺ ; Rt-2.19

ES 2 665 619 T3

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
215: (R)-3-(6-fluoro-2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl)oxazolidin-2-ona	7.80 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 5.04 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (br m, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 431.1644 (M + H) ⁺ ; Rt-2.06
216: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl)oxazolidin-2-ona	7.95 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.35 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 1.74 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (br s, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 480.0666 (M + H) ⁺ ; Rt-2.46
217: (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl)oxazolidin-2-ona	8.14 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.33 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.58 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 9.3, 5.3 Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 1.79 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.2 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 464.0964 (M + H) ⁺ ; Rt-2.08
218: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl)oxazolidin-2-ona	8.07 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.62 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 9.3, 5.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 1.73 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 448.1186 (M + H) ⁺ ; Rt-2.03
219: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl)oxazolidin-2-ona	7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.44 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.59 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.33 (m, 1H), 1.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (br s, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 481.0618 (M + H) ⁺ ; Rt-2.25
220: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl)oxazolidin-2-ona	7.86 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.03 (m, 1H), 4.76 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (br m, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 463.1055 (M + H) ⁺ ; Rt-2.31
221: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl)oxazolidin-2-ona	8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.34 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 447.1350 (M + H) ⁺ ; Rt-1.98
222: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)-6-(fluorometil)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl)oxazolidin-2-ona	7.82 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.36 - 5.29 (m, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 1.73 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 462.1347 (M + H) ⁺ ; Rt-2.22
223: (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)-6-(fluorometil)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl)oxazolidin-2-ona	7.88 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 2H), 4.86 (ddd, J = 8.1, 4.3, 2.2 Hz, 1H), 4.69 - 4.62 (m, 1H), 4.45 (dd, J = 9.5, 8.2 Hz, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 478.1116 (M + H) ⁺ ; Rt-2.28
224: (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl)oxazolidin-2-ona	7.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 3H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.43 - 5.34 (m, 1H), 4.89 (ddd, J = 8.1, 4.1, 2.2 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 9.4, 8.2 Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 6.3, 4.4 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 446.1065 (M + H) ⁺ ; Rt-1.90

ES 2 665 619 T3

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
225: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	10.64 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.74 (m, 2H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.06 (quin, J = 6.7 Hz, 1H), 4.84 (ddd, J = 8.2, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 9.6 2.3 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 9.5, 8.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 1.70 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 429.1441 (M + H) ⁺ ; Rt-1.62
226: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 1.72 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (br s, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 464.0898 (M + H) ⁺ ; Rt-2.37
227: (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)isoxazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	8.13 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 4.52 (dd, J = 9.4, 5.4 Hz, 1H), 3.66 (m, 1H), 1.76 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 448.1190 (M + H) ⁺ ; Rt-2.07
228: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	7.84 (br s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 1H), 1.62 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (br m, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 447.1347 (M + H) ⁺ ; Rt-2.23
229: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(5-(4-fluorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.23 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.47 - 4.40 (m, 1H), 3.91 (m, 1H), 1.68 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 448.1192 (M + H) ⁺ ; Rt-2.23
230: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	7.59 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 1.61 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.04 (br s, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 453.1662 (M + H) ⁺ ; Rt-1.26
231: (R)-3-(6-cloro-2-(((R)-1-(5-(morfolinometil)isoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	7.55 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.34 - 4.31 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 3.97 - 3.95 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 453.1651 (M + H) ⁺ ; Rt-1.27
232: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	10.78 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.89 - 4.74 (m, 1H), 4.60 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.35 (m, 1H), 3.69 (dd, J = 6.5, 4.6 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.69 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 443.1596 (M + H) ⁺ ; Rt-1.62
233: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-(piridin-2-il)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	8.63 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.47 - 4.35 (m, 3H), 1.77 (m, 3H), 0.96 (br s, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 447.1011 (M + H) ⁺ ; Rt-1.99
234: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-(piridin-3-il)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	9.30 (m, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.42 - 4.36 (m, 3H), 1.76 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.03 (br s, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 447.1011 (M + H) ⁺ ; Rt-1.72

ES 2 665 619 T3

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
235: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-(piridin-4-il)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	8.83 (m, 2H), 8.12 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.40 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 1.77 (m, 3H), 1.00 (br s, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 447.1006 (M + H) ⁺ ; Rt-1.52
236: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	11.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.32 (quin, J = 7.1 Hz, 1H), 4.95 (ddd, J = 7.9, 4.4, 1.9 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.74 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 444.1443 (M + H) ⁺ ; Rt-1.81
237: (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	11.12 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 4.84 (ddd, J = 8.2, 4.2, 2.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 460.1213 (M + H) ⁺ ; Rt-1.88
238: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	11.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.97 (quin, J = 7.0 Hz, 1H), 4.98 (ddd, J = 8.1, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.44 - 4.36 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.70 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 443.1599 (M + H) ⁺ ; Rt-1.35
239: (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	11.42 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.30 - 5.20 (m, 1H), 4.77 (ddd, J = 7.9, 4.5, 2.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 9.4, 8.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.90 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 445.1393 (M + H) ⁺ ; Rt-1.96
240: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	10.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 3H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 6.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 4.85 (ddd, J = 7.7, 5.1, 2.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.71 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 443.1601 (M + H) ⁺ ; Rt-1.66
241: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	11.00 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.51 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.78 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 444.1548 (M + H) ⁺ ; Rt-1.54
242: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	7.97 (s, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.41 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 1.71 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (br s, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 464.1003 (M + H) ⁺ ; Rt-2.15
243: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	10.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.53 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 2H), 3.99 (m, 1H), 1.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 430.1398 (M + H) ⁺ ; Rt-1.56

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
244: (R)-3-(2-(((S)-1-(4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil oxazolidin-2-ona	11.05 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.37 (quin, J = 6.7 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.56 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.92 (t, J = 18.2, Hz, 3H), 1.66 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 425.1803 (M + H) ⁺ ; Rt-1.68
245: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil oxazolidin-2-ona	11.1 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.83 (dd, J = 10.5, 6.6 Hz, 1H), 5.33 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 4.83 (ddd, J = 8.1, 4.7, 2.3 Hz, 1H), 4.59 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 3H), 3.83 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 477.1574 (M + H) ⁺ ; Rt-1.78
246: (R)-4-((R)-1-hidroxi)etil-3-(6-metil-2-(((S)-1-(2-(6-metilpiridin-3-il)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	11.16 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 9.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.43 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 5.06 (ddd, J = 7.9, 4.2, 1.8 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 9.6, 1.9 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.87 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 441.1710 (M + H) ⁺ ; Rt-1.16
247: (R)-4-((R)-1-hidroxi)etil-3-(2-(((S)-1-(2-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	11.05 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 1.85 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 481.1272 (M + H) ⁺ ; Rt-1.77
248: (R)-4-((R)-1-hidroxi)etil-3-(2-(((S)-1-(2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	11.05 (br s, 1H), 8.84 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.36 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.65 (dd, J = 9.7, 2.0 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 1.85 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 481.1268 (M + H) ⁺ ; Rt-1.72
249: metil 2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)-6-((R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-2-oxooxazolidin-3-il)pirimidine-4-carboxilato	8.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.41 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.75 (m, 1H), 1.78 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.1 Hz, 3H)	HRMS <i>m/z</i> 504.1111 (M + H) ⁺ ; Rt-2.17
250: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil oxazolidin-2-ona	11.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 5.95 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.80 (dd, J = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 2.60 (m, 3H), 1.70 (m, 3H), 1.07 (m, 3H)	LCMS <i>m/z</i> 443.2 (M + H) ⁺ ; Rt-0.60
251: (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-(difluorometil)fenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	10.92 (br s, 1H), 7.95 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.69 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.81 (ddd, J = 8.2, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.39 (br m, 1H), 1.84 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.5 Hz, 3H)	LCMS <i>m/z</i> 462.2 (M + H) ⁺ ; Rt-0.70
252: (R)-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 0.77 (br. s., 3 H) 1.64 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 4.40 - 4.47 (m, 1 H) 4.57 (dd, J=9.22, 2.52 Hz, 1 H) 5.43 - 5.51 (m, 1 H) 7.50 (d, J=9.15 Hz, 2 H) 7.62 (t, J=7.73 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=6.85 Hz, 1 H) 8.15 (d, J=6.80 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 415.1402 (M + H) ⁺ ; Rt-2.18 min

ES 2 665 619 T3

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
253: (R)-3-(2-((S)-1-(4-(1-etoxiciclopropil)-2-fluorofenil) etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 0.80 (br. s., 3 H) 0.95 - 1.00 (m, 2 H) 1.15 (t, <i>J</i> =7.07 Hz, 3 H) 1.19 - 1.23 (m, 2 H) 1.61 (d, <i>J</i> =6.99 Hz, 3 H) 3.44 (qd, <i>J</i> =7.05, 1.34 Hz, 2 H) 4.41 - 4.49 (m, 1 H) 4.59 (dd, <i>J</i> =9.19, 2.49 Hz, 1 H) 5.40 (br. s., 1 H) 7.06 (d, <i>J</i> =2.15 Hz, 1 H) 7.09 (s, 1 H) 7.36 (t, <i>J</i> =7.92 Hz, 1 H) 7.66 (d, <i>J</i> =6.85 Hz, 1 H) 8.12 (d, <i>J</i> =7.14 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 431.2090 (M + H) ⁺ ; Rt-1.72 min
254: 2-cloro-N-ciclopentil-4-((S)-1-(4-((R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-2-oxooxazolidin-3-il) pirimidin-2-ilamino)etil)benzamida	(CD ₃ OD) 0.86 (br. s., 3 H) 1.57 (d, <i>J</i> =6.99 Hz, 3 H) 1.59 - 1.69 (m, 3 H) 1.74 (d, <i>J</i> =4.99 Hz, 2 H) 1.95 - 2.06 (m, 2 H) 2.66 (s, 1 H) 4.29 (d, <i>J</i> =6.46 Hz, 1 H) 4.38 - 4.46 (m, 1 H) 4.57 (dd, <i>J</i> =9.24, 2.54 Hz, 1 H) 5.13 (br. s., 1 H) 7.39 (s, 2 H) 7.47 (s, 1 H) 7.61 (d, <i>J</i> =6.21 Hz, 1 H) 8.13 (br. s., 1 H) 8.40 (br. s., 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 474.1908 (M + H) ⁺ ; Rt-1.58 min
255: 1-(3-fluoro-4-((S)-1-(4-((R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-2-oxooxazolidin-3-il) pirimidin-2-ilamino)etil) fenil)cicl opropanocarbonitrilo	(CD ₃ OD) 0.80 (br. s., 3 H) 1.47 - 1.51 (m, 2 H) 1.60 (d, <i>J</i> =6.94 Hz, 3 H) 1.72 - 1.76 (m, 2 H) 4.41 - 4.47 (m, 1 H) 4.58 (dd, <i>J</i> =9.22, 2.57 Hz, 1 H) 5.39 (br. s., 1 H) 7.12 (dd, <i>J</i> =11.64, 1.91 Hz, 1 H) 7.18 (dd, <i>J</i> =8.09, 1.79 Hz, 1 H) 7.41 (t, <i>J</i> =8.05 Hz, 1 H) 7.64 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 8.13 (d, <i>J</i> =6.80 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 412.1785 (M + H) ⁺ ; Rt-1.51 min
256: (R)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil) etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 0.82 (br. s., 3 H) 1.64 (d, <i>J</i> =6.94 Hz, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.07 (d, <i>J</i> =16.09 Hz, 1 H) 4.43 - 4.50 (m, 1 H) 4.60 (dd, <i>J</i> =9.22, 2.47 Hz, 1 H) 4.91 (ddd, <i>J</i> =8.20, 3.97, 2.45 Hz, 2 H) 5.45 (br. s., 1 H) 7.31 - 7.44 (m, 3 H) 7.73 (d, <i>J</i> =7.09 Hz, 1 H) 7.82 (d, <i>J</i> =0.68 Hz, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 8.13 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 427.1890 (M + H) ⁺ ; Rt-1.37 min
257: (R)-4-((R)-1-hidroxietyl)-3-(2-((S)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 0.80 (br. s., 3 H) 1.62 (d, <i>J</i> =6.94 Hz, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 3.99 (br. s., 1 H) 4.42 - 4.50 (m, 1 H) 4.60 (dd, <i>J</i> =9.24, 2.45 Hz, 1 H) 5.21 (br. s., 1 H) 7.38 (d, <i>J</i> =8.17 Hz, 2 H) 7.53 - 7.59 (m, 2 H) 7.73 (d, <i>J</i> =7.14 Hz, 1 H) 7.79 (d, <i>J</i> =0.68 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.12 (d, <i>J</i> =6.11 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 409.1982 (M + H) ⁺ ; Rt-1.27 min
258: (R)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il) fenil)etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 0.83 (br. s., 3 H) 1.65 (d, <i>J</i> =6.99 Hz, 3 H) 4.07 (br. s., 1 H) 4.43 - 4.52 (m, 1 H) 4.61 (dd, <i>J</i> =9.24, 2.45 Hz, 1 H) 4.90 - 4.94 (m, 2 H) 5.45 (br. s., 1 H) 7.36 - 7.42 (m, 3 H) 7.73 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 7.98 (s, 2H) 8.13 (d, <i>J</i> =6.90 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 413.1732 (M + H) ⁺ ; Rt-1.26 min
259: (R)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil) fenil)etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 0.75 (br. s., 3 H) 1.54 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 3.85 (br. s., 1 H) 4.42 - 4.55 (m, 2 H) 5.27 (q, <i>J</i> =6.99 Hz, 1 H) 7.42 (d, <i>J</i> =8.90 Hz, 2 H) 7.58 (t, <i>J</i> =7.92 Hz, 1 H) 8.21 (d, <i>J</i> =2.74 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 433.1299 (M + H) ⁺ ; Rt-2.03 min
260: (R)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil) fenil) etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 0.73 - 0.87 (m, 7 H) 1.39 (s, 3 H) 1.60 (d, <i>J</i> =6.94 Hz, 3 H) 3.99 (br. s., 1 H) 4.40 - 4.49 (m, 1 H) 4.59 (dd, <i>J</i> =9.19, 2.54 Hz, 1 H) 5.39 (br. s., 1 H) 7.01 (dd, <i>J</i> =12.40, 1.74 Hz, 1 H) 7.05 (dd, <i>J</i> =8.00, 1.79 Hz, 1 H) 7.29 (t, <i>J</i> =8.09 Hz, 1 H) 7.69 (d, <i>J</i> =6.99 Hz, 1 H) 8.12 (d, <i>J</i> =6.94 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 401.1992 (M + H) ⁺ ; Rt-1.87 min

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
261: (R)-3-(2-((S)-1-(2-fluoro-4-isopropilfenil)etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etiloxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.12 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.31 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 6.98 - 7.09 (m, 2 H), 5.42 (d, J=12.9 Hz, 1 H), 4.59 (dd, J=9.2, 2.5 Hz, 1 H), 4.40 - 4.49 (m, 1 H), 2.91 (spt, J=6.8 Hz, 1 H), 1.61 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 1.23 (d, J=7.0 Hz, 6 H), 0.80 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 389.1987 (M + H) ⁺ ; Rt-1.83 min
262: (R)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 0.75 (br. s., 3 H) 1.53 (d, J=6.94 Hz, 3 H) 3.91 (s, 3 H) 4.42 - 4.56 (m, 2 H) 4.65 (br. s., 1 H) 5.22 (m, J=7.04 Hz, 1 H) 7.22 - 7.31 (m, 2 H) 7.31 - 7.40 (m, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.21 (br. s., 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 445.1800 (M + H) ⁺ ; Rt-1.64 min
263: (R)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil) fenil) etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 0.52 - 0.78 (m, 5 H) 0.82 (br. s., 2 H) 1.36 (s, 3 H) 1.49 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 3.86 (br. s., 1 H) 4.42 - 4.56 (m, 2 H) 4.62 (br. s., 1 H) 5.18 (m, J=6.31 Hz, 1 H) 6.90 - 7.00 (m, 2 H) 7.24 (t, J=8.17 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=2.93 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 419.1895 (M + H) ⁺ ; Rt-2.21 min
264: (R)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(1H-pirazol-4-il) fenil) etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 0.76 (br. s., 3 H) 1.53 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 3.91 (br. s., 1 H) 4.42 - 4.57 (m, 2 H) 4.66 (br. s., 1 H) 5.23 (d, J=6.41 Hz, 1 H) 7.28 - 7.40 (m, 3 H) 7.97 (s, 2 H) 8.21 (br. s., 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 431.1640 (M + H) ⁺ ; Rt-1.55 min
265: (R)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-isopropilfenil)etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 0.71 (br. s., 3 H) 1.21 (d, J=6.94 Hz, 6 H) 1.50 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 2.87 (dt, J=13.72, 6.83 Hz, 1 H) 3.89 (br.s., 1 H) 4.43 - 4.56 (m, 2 H) 4.63 (br. s., 1 H) 5.20 (q, J=6.52 Hz, 1 H) 6.90 - 7.00 (m, 2 H) 7.26 (t, J=7.90 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=2.84 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 407.1890 (M + H) ⁺ ; Rt-2.18 min
266: (R)-3-(5-fluoro-2-((S)-1-(2-fluoro-4-(2-hidroxi-propan-2-il) fenil)etilamino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 0.73 (br. s., 3 H) 1.47 - 1.52 (m, 9 H) 4.43 - 4.55 (m, 3 H) 4.59 - 4.67 (m, 1 H) 5.15 - 5.27 (m, 1 H) 7.15 - 7.23 (m, 2 H) 7.30 (t, J=8.09 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=3.08 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 423.1838 (M + H) ⁺ ; Rt-1.59 min
267: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il) fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 0.79 (br. s., 3 H) 1.52 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 3.92 (s, 3 H) 4.43 - 4.56 (m, 2 H) 4.64 (d, J=3.42 Hz, 1 H) 5.21 (q, J=6.83 Hz, 1 H) 7.14 (dd, J=11.40, 6.31 Hz, 1 H) 7.39 (dd, J=10.93, 6.14 Hz, 1 H) 7.86 (d, J=0.59 Hz, 1 H) 8.00 (d, J=1.86 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=3.03 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 463.1708 (M + H) ⁺ ; Rt-1.72 min
268: (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil) tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ CN) 0.98 (d, J=6.65 Hz, 3 H) 1.72 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 4.00 (br. s., 1 H) 4.26 - 4.42 (m, 1 H) 4.51 (dd, J=8.80, 2.93 Hz, 1 H) 4.62 (dd, J=7.24, 1.37 Hz, 1 H) 5.49 (quin, J=6.85 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 7.66 - 7.78 (m, 2 H) 7.91 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 8.05 (d, J=7.04 Hz, 1 H) 10.52 (br. s., 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 446.1060 (M + H) ⁺ ; Rt-1.81 min
269: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(2-fluoropropan-2-il) fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 0.80 (br. s., 3 H) 1.26 (s, 3 H) 1.63 - 1.73 (m, 9 H) 4.28 - 4.36 (m, 1 H) 4.44 (dd, J=9.39, 2.54 Hz, 1 H) 4.64 (br. s., 1 H) 5.21 (br. s., 1 H) 7.07 - 7.18 (m, 2 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.51 (s, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 441.1501 (M + H) ⁺ ; Rt-2.35 min
270: (R)-3-(5-cloro-2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 1 H), 8.03 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.30 - 7.52 (m, 6 H), 5.06 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 4.67 (dt, J=8.6, 6.1 Hz, 1 H), 4.45 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 4.31 (dd, J=9.0, 6.3 Hz, 1 H), 3.81 (br. s., 1 H), 1.49 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 0.91 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 399.1029 (M + H) ⁺ RT=1.95 min.

ES 2 665 619 T3

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
271: (R)-3-(2-((S)-1-(2,5-difluoro-4-isopropilfenil)etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.14 (br. s., 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 7.07 (dd, <i>J</i> =10.2, 6.3 Hz, 2 H), 5.37 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 4.85 (s, 1H), 4.57 (dd, <i>J</i> =9.4, 2.3 Hz, 1 H), 4.38 - 4.49 (m, 1 H), 3.96 (br. s., 1 H), 3.11 - 3.25 (m, 1 H), 1.57 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 1.23 (dd, <i>J</i> =7.0, 2.0 Hz, 6 H), 0.80 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 407.1895, (M+H) ⁺ , RT=1.95 min.
272: (R)-3-(2-(((S)-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)etilamino)) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.14 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1 H), 7.51 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 1 H), 7.44 (dd, <i>J</i> =9.4, 5.5 Hz, 1 H), 7.24 (dd, <i>J</i> =9.0, 6.3 Hz, 1 H), 5.33 (q, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 4.85 (s, 8 H), 4.54 (dd, <i>J</i> =9.2, 2.5 Hz, 2 H), 4.34 - 4.47 (m, 1 H), 1.54 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3 H), 0.83 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 443.0527, (M+H) ⁺ , RT=1.74 min.
273: (R)-3-(2-((S)-1-(5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.55 (d, <i>J</i> =1.2 Hz, 1 H), 8.16 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.64 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1 H), 5.27 (br. s., 1 H), 4.85(s, 2 H), 4.56 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.3 Hz, 1 H), 4.39 - 4.47 (m, 1 H), 2.04 (t, <i>J</i> =19.0 Hz, 3 H), 1.63 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 0.82 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 428.1299, (M+H) ⁺ , RT=1.65 min.
274: (R)-3-(2-((S)-1-(5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.15 (d, <i>J</i> =2.0 Hz, 2 H), 7.92 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 5.25 (br. s., 1 H), 4.89 - 4.99 (m, 3H), 4.59 (dd, <i>J</i> =9.4, 2.3 Hz, 1 H), 4.41 - 4.50 (m, 1 H), 4.00 (br. s., 1 H), 1.62 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 6 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 462.1149, (M+H) ⁺ , RT=1.87 min.
275: (R)-3-(2-((S)-1-(4-bromo-2,3-difluorofenil)etilamino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.16 (br. s., 1 H), 7.71 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 1 H), 7.09 - 7.22 (m, 1 H), 5.42 (br. s., 1 H), 4.87 (s, 1 H), 4.57 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.3 Hz, 1 H), 4.39 - 4.50 (m, 1 H), 3.82 (br. s., 1 H), 1.62 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 6 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 443.0532, (M+H) ⁺ , RT=1.81 min.
276: (R)-3-(2-(((S)-1-(4-bromo-2,5-difluorofenil)etilamino))-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.22 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 7.41 (dd, <i>J</i> =9.0, 5.5 Hz, 1 H), 7.21 (dd, <i>J</i> =9.2, 6.5 Hz, 1 H), 5.13 - 5.23 (m, 1 H), 4.86 (s, 1 H), 4.38 - 4.55 (m, 2 H), 3.99 - 4.16 (m, 1 H), 1.49 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 6 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 461.0432, (M+H) ⁺ , RT=2.01 min.
277: (R)-3-(2-(((S)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.20 (d, <i>J</i> =2.3 Hz, 1 H), 7.18 - 7.38 (m, 3 H), 5.18 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 4.61 (t, <i>J</i> =9.0 Hz, 1 H), 4.42 - 4.55 (m, 2 H), 3.89 (br. s., 1 H), 1.49 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 6 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 443.0534, (M+H) ⁺ , RT=1.99 min.
278: (R)-3-(2-(((S)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.21 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 7.36 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 1 H), 7.05 - 7.21 (m, 2 H), 5.20 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 4.62 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 1 H), 4.42 - 4.56 (m, 2 H), 3.90 (br. s., 1 H), 1.50 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 6 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 399.1029, (M+H) ⁺ , RT=1.95 min.
279: (R)-3-(2-((S)-1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.45 (s, 1 H), 8.21 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 7.86 (dd, <i>J</i> =9.4, 2.0 Hz, 1 H), 5.35 (q, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 4.67 - 4.77 (m, 1H), 4.43 - 4.58 (m, 2 H), 4.08 - 4.20 (m, 1 H), 1.51 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3 H), 1.09 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 444.0483, (M+H) ⁺ , RT=1.75 min.
280: (R)-3-(2-((R)-1-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.44 (s, 1 H), 8.22 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 7.86 (dd, <i>J</i> =9.4, 1.6 Hz, 1 H), 5.30 - 5.38 (m, 1 H), 4.61 - 4.71 (m, 1H), 4.50 - 4.58 (m, 1 H), 4.43 - 4.49 (m, 1 H), 3.92 (br. s., 1 H), 1.52 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 6 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 444.0478, (M+H) ⁺ , RT=1.75 min.

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
281: (R)-3-(2-((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.27 (br. s., 1 H), 8.01 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 2 H), 7.47 - 7.56 (m, 2 H), 5.30 - 5.43 (m, 1 H), 4.68 (d, J=13.7 Hz, 1 H), 4.40 - 4.57 (m, 2 H), 4.00 (br. s., 1 H), 1.72 (d, J=7.0 Hz, 6 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 449.1140, (M+H) ⁺ , RT=2.04 min.
282: (R)-3-(2-((S)-1-(5-bromopiridin-2-il)etilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.65 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J=8.6, 2.3 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.00 - 5.08 (m, 1 H), 4.61 (br. s., 1 H), 4.42 - 4.55 (m, 2 H), 4.06 - 4.17 (m, 1 H), 1.55 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.08 (d, J=6.7 Hz, 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 426.0574, (M+H) ⁺ , RT=1.61 min.
283: (R)-3-(2-(((S)-1-(4-bromo-3-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.21 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=9.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1 H), 4.88 - 4.97 (m, 1 H), 4.59 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 4.42 - 4.55 (m, 2 H), 3.88 (br. s., 1 H), 1.49 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.80 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 443.0526, (M+H) ⁺ , RT=1.96 min.
284: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-cloro-6-(1,1-difluoroetil)piridin-3-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.51(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.76 (s, 1H), 5.13 (m, 1 H), 4.91 (m, 1H), 4.42 - 4.55 (m, 2H), 4.41 (br. s., 1 H), 2.12 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.22 (m, 6H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 446.1208, (M+H) ⁺ , RT=1.85 min.
285: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.22 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.84 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 4.89 - 5.02 (m, 3 H), 4.62 (d, J=3.5Hz, 1 H), 4.42 - 4.57 (m, 2 H), 3.90 (br. s., 1 H), 1.52 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.85 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 480.1065, (M+H) ⁺ , RT=2.10 min.
286: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.21 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.36 - 7.46 (m, 2 H), 7.24 (dd, J=8.2, 2.0 Hz, 1 H), 5.25 (q, J=6.7 Hz, 1 H), 4.59 (br.s., 1 H), 4.40 - 4.54 (m, 2 H), 3.81 (br. s., 1 H), 1.47 (d, J=7.0 Hz, 6 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 415.0741, (M+H) ⁺ , RT=2.07 min.
287: (R)-3-(2-(((S)-1-(6-bromopiridin-3-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.40 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.12 (br. s., 1 H), 7.75 (dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.17 (br. s., 1 H), 5.05 (q, J=7.0 Hz, 1 H), 4.43 (t, J=8.6 Hz, 1 H), 4.00 - 4.14 (m, 2 H), 1.59 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.40 (d, J=6.7 Hz, 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 426.0570, (M+H) ⁺ , RT=1.51 min.
288: (R)-3-(2-(((S)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.21 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.38 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.12 - 7.28 (m, 2 H), 4.88 - 5.00 (m, 1 H), 4.59 (br. s., 1 H), 4.42 - 4.55 (m, 2 H), 3.89 (br. s., 1 H), 1.49 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.81 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 399.1031, (M+H) ⁺ , RT=1.91 min.
289: (R)-3-(2-(((R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.57 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.88 - 7.97 (m, 2 H), 7.37 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 5.09 (br. s., 1 H), 4.94 (d, J=7.0 Hz, 1H), 4.38 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 3.93 - 4.12 (m, 2 H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.31 (d, J=6.3 Hz, 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 426.0574, (M+H) ⁺ , RT=1.55 min.
290: (R)-3-(2-(((S)-1-(3,4-diclorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.20 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1 H), 4.87 - 4.97 (m, 1 H), 4.59 (br. s., 1 H), 4.40 - 4.55 (m, 2 H), 3.89 (br. s., 1 H), 1.49 (d, J=7.0 Hz, 6 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 415.0738, (M+H) ⁺ , RT=2.02 min.

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
291: (R)-3-(2-(((S)-1-(6-cloro-5-fluoropiridin-3-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.25 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.91 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.01 (br. s., 3H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 400.0981, (M+H) ⁺ , RT=1.61 min.
292: (R)-3-(2-(((S)-1-(5,6-dicloropiridin-3-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.37 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 1.58 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.01 (br. s., 3H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 416.0690, (M+H) ⁺ , RT=1.73 min.
293: (R)-3-(2-(((R)-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	(cdcl ₃) 8.43 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.29 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.50 (br. s., 1H), 4.48 - 4.59 (m, 2H), 4.37 - 4.47 (m, 1H), 4.24 (br. s., 1H), 1.48 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.22 (d, J=6.7 Hz, 3H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 416.0685, (M+H) ⁺ , RT=1.83 min.
294: (R)-3-(2-(((S)-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.42 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.22 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.51 (br. s., 1H), 4.47 - 4.67 (m, 2H), 4.34 - 4.45 (m, 1H), 1.49 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.14 (br. s., 3H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 416.0687, (M+H) ⁺ , RT=1.82 min.
295: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(3,5-dicloropiridin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.43 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.39 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.52 (br. s., 1H), 4.72 - 4.93 (m, 1H), 4.32 - 4.62 (m, 2H), 4.13 (br. s., 1H), 1.50 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.07 (br. s., 3H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 432.0391, (M+H) ⁺ , RT=2.27 min.
296: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.13 (br. s., 1H), 7.49 (s, 1H), 7.07 (dd, J=10.8, 2.2 Hz, 1H), 6.17 (br. s., 1H), 5.40 (br. s., 1H), 4.70 - 5.04(m, 1H), 4.52 (br. s., 1H), 4.41 (q, J=7.8 Hz, 3H), 4.18 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 3H), 1.01 - 1.18 (m, 3H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 480.1066, (M+H) ⁺ , RT=2.21 min.
297: (R)-3-(2-(((R)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.19 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.39 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.12 (br. s., 1H), 4.25 - 4.58 (m, 4H), 3.03 (br. s., 1H), 1.61 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.20 (d, J=6.3 Hz, 3H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 447.1348, (M+H) ⁺ , RT=2.00 min.
298: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.19 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J=9.0 Hz, 2H), 6.39 (d, J=2.3 Hz, 1H), 5.18 (br. s., 1H), 4.60 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.51 (t, J=8.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, J=8.8, 5.3 Hz, 1H), 4.00 (br. s., 1H), 1.62 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.03 (br. s., 3H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 447.1345, (M+H) ⁺ , RT=1.98 min.
299: (R)-3-(2-(((R)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.20 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.61 (d, J=7.4 Hz, 1H), 5.07 (d, J=5.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.57 (m, 4H), 1.59 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.21 (d, J=6.3 Hz, 3H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 447.1346, (M+H) ⁺ , RT=1.32 min.
300: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.19 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.42 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.20 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.54 (t, J=8.8 Hz, 1H), 4.29 (dd, J=8.6, 5.9 Hz, 1H), 3.99 (br. s., 1H), 1.62 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.15 (d, J=6.3 Hz, 3H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 447.1350, (M+H) ⁺ , RT=1.34 min.

ES 2 665 619 T3

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
301: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.20 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J=11.3, 7.0 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J=10.4, 6.8 Hz, 1 H), 5.52 (br. s., 1 H), 5.11 (quin, J=6.7 Hz, 1 H), 4.45 - 4.59 (m, 2 H), 4.31 - 4.44 (m, 3 H), 3.87 (br. s., 1 H), 1.53 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=4.3 Hz, 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 481.1315, (M+H) ⁺ , RT=2.04 min.
302: (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.19 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.62 - 6.75 (m, 3 H), 5.48 (br. s., 1 H), 5.14 (t, J=6.8 Hz, 1 H), 4.43 - 4.54 (m, 2 H), 4.24 - 4.40 (m, 3 H), 3.82 (br. s., 1 H), 1.53 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 0.99 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 463.1403, (M+H) ⁺ , RT=2.03 min.
303: (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.20 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.12 (dd, J=11.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.04 - 7.09 (m, 1 H), 6.93 - 7.03 (m, 1 H), 5.44 (br. s., 1 H), 4.86 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 4.45 - 4.55 (m, 1 H), 4.27 - 4.45 (m, 3 H), 3.76 (br. s., 1 H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.01 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 463.1403, (M+H) ⁺ , RT=1.99 min.
304: (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.22 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.54 - 7.67 (m, 2 H), 7.14 (t, J=8.4 Hz, 2 H), 6.36 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 5.66 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 5.10 - 5.25 (m, 1 H), 4.55 - 4.64 (m, 1 H), 4.47 - 4.54 (m, 1 H), 4.34 (dd, J=8.6, 5.1 Hz, 1 H), 4.02 (br. s., 1 H), 1.61 (d, J=7.0 Hz, 6 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 431.1643, (M+H) ⁺ , RT=1.80 min.
305: (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.30 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.23 - 7.37 (m, 2 H), 5.96 - 6.10 (m, 1 H), 4.97 - 5.14 (m, 1H), 4.44 - 4.57 (m, 2 H), 4.28 - 4.44 (m, 3 H), 3.96 (br. s., 1 H), 1.54 (d, J=6.7 Hz, 6 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 446.1449, (M+H) ⁺ , RT=1.58 min.
306: (R)-3-(5-fluoro-2-(((R)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.28 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.21 - 7.36 (m, 2 H), 6.02 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 5.00 (br. s., 1H), 4.25 - 4.57 (m, 5 H), 1.52 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 1.20 (d, J=6.3 Hz, 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 446.1447, (M+H) ⁺ , RT=1.59 min.
307: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil)oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 9.02 (br. s., 1 H), 8.20 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.64 - 7.72 (m, 3 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 5.37 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 4.75 - 5.01 (m, 2 H), 4.56 (dd, J=9.4, 2.3 Hz, 1 H), 4.40 - 4.50 (m, 1 H), 1.72 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=6.3 Hz, 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 429.1438, (M+H) ⁺ , RT=1.30 min.
308: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil)oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.19 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.74 (dd, J=7.8, 6.7 Hz, 3 H), 7.45 (d, J=9.0 Hz, 2 H), 6.53 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 5.46 (br. s., 1 H), 4.81 - 4.97 (m, 2 H), 4.60 (dd, J=9.4, 2.3 Hz, 1 H), 4.42 - 4.53 (m, 1 H), 4.32 (br. s., 1 H), 1.69 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.91 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 429.1441, (M+H) ⁺ , RT=1.65 min.
309: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil)oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 9.34 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.67 - 7.75 (m, 2 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 7.44 (s, 1 H), 5.34 (br. s., 1 H), 4.75 - 4.88 (m, 2 H), 4.52 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 4.36 - 4.45 (m, 1 H), 1.68 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.99 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 463.1056, (M+H) ⁺ , RT=1.68 min.
310: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil)oxazolidin-2-ona	(cd3od) 8.04 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J=9.0, 4.7 Hz, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.19 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 6.43 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 5.29 (q, J=7.0 Hz, 1 H), 4.79 - 4.87 (m, 2 H), 4.52 (dd, J=9.2, 2.5 Hz, 1 H), 4.35 - 4.44 (m, 1 H), 1.59 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.85 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 447.1346, (M+H) ⁺ , RT=2.18 min.

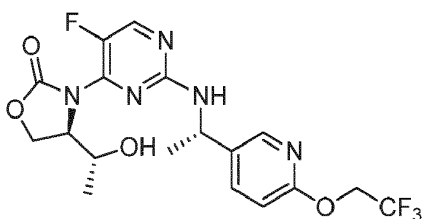
ES 2 665 619 T3

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
311: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,4-diclorofenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.15 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.46 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.34 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H), 5.47 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 4.57 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 2 H), 4.33 - 4.50 (m, 2 H), 3.80 (br. s., 2 H), 1.58 (d, J=7.0 Hz, 6 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 397.0834, (M+H) ⁺ , RT=1.77 min.
312: (R)-3-(2-(((S)-1-(3,4-diclorofenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.13 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.33 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1 H), 5.19 (br. s., 1 H), 4.75 - 5.00 (m, 2 H), 4.58 (dd, J=9.4, 2.3 Hz, 1 H), 4.34 - 4.51 (m, 1 H), 3.92 (br. s., 1 H), 1.59 (d, J=6.7 Hz, 6 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 397.0831, (M+H) ⁺ , RT=1.72 min.
313: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 7.80 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 3 H), 6.39 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 6.08 (br. s., 1 H), 5.22 (br. s., 1 H), 4.76 (ddd, J=7.9, 5.0, 2.3 Hz, 1 H), 4.40 - 4.49 (m, 1 H), 4.31 - 4.39 (m, 1 H), 3.99 (br. s., 1 H), 1.61 (d, J=7.0 Hz, 6 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 463.1056, (M+H) ⁺ , RT=2.34 min.
314: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 10.88 (br. s., 1 H), 7.93 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.20 - 7.30 (m, 1 H), 6.83 (dd, J=10.6, 6.7 Hz, 1 H), 5.34 (t, J=6.8 Hz, 1 H), 4.85 (ddd, J=7.4, 4.7, 2.0 Hz, 1 H), 4.61 (dd, J=9.4, 2.0 Hz, 1 H), 4.34 - 4.52 (m, 3 H), 3.78 - 3.96 (m, 1 H), 1.61 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.96 (d, J=6.3 Hz, 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 463.1410, (M+H) ⁺ , RT=1.79 min.
315: (R)-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 10.61 (d, J=4.7 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 7.41 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 6.64 - 6.85 (m, 2 H), 5.39 (t, J=6.5 Hz, 1 H), 4.85 (ddd, J=7.6, 4.9, 2.0 Hz, 1 H), 4.60 (dd, J=9.8, 2.0 Hz, 1 H), 4.40 - 4.50 (m, 1 H), 4.35 (q, J=8.2 Hz, 2 H), 3.79 - 3.96 (m, 1 H), 1.61 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.94 (d, J=6.3 Hz, 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 445.1492, (M+H) ⁺ , RT=1.74 min.
316: (R)-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(cdcl3) 10.84 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.09 - 7.20 (m, 2 H), 6.97 - 7.10 (m, 1 H), 4.93 (t, J=6.7 Hz, 1 H), 4.78 (td, J=5.1, 2.3 Hz, 1 H), 4.56 (dd, J=9.4, 2.0 Hz, 1 H), 4.35 - 4.47 (m, 3 H), 3.64 - 3.75 (m, 1 H), 1.62 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.94 (d, J=6.3 Hz, 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 445.1491, (M+H) ⁺ , RT=1.69 min.
317: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 11.02 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.03 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 5.40 (t, J=7.0 Hz, 1 H), 4.83 - 4.95 (m, 1 H), 4.62 (dd, J=9.4, 1.6 Hz, 1 H), 4.40 - 4.51 (m, 1 H), 3.70 - 3.84 (m, 1 H), 1.70 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=6.3 Hz, 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 408.0668, (M+H) ⁺ , RT=1.29 min.
318: (R)-3-(2-(((R)-1-(5-bromopiridin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 10.97 (d, J=4.3 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 8.09 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 5.37 (t, J=6.5 Hz, 1 H), 4.59 - 4.74 (m, 2 H), 4.29 - 4.46 (m, 2 H), 1.70 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 1.17 (d, J=6.3 Hz, 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 408.0670, (M+H) ⁺ , RT=1.33 min.
319: (R)-3-(2-(((S)-1-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)etil)amino)	(CD ₃ OD) 8.15 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=9.8 Hz, 1 H), 5.42 (d, J=3.5 Hz, 1	HRMS (B) <i>m/z</i> 415.0733,

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	H), 4.87 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 2 H), 4.58 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.3 Hz, 1 H), 4.38 - 4.50 (m, 1 H), 3.91 (br. s., 1 H), 1.60 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 0.84 (br. s., 3H)	(M+H) ⁺ , RT=1.84 min.
320: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 9.26 (s, 1 H), 8.19 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 7.77 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 7.54 - 7.71 (m, 3 H), 5.51 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 1 H), 4.81 - 4.90 (m, 1 H), 4.58 (dd, <i>J</i> =9.2, 2.2 Hz, 1 H), 4.41 - 4.51 (m, 1 H), 3.75 (br. s., 1 H), 2.44 (s, 3 H), 1.66 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3 H), 0.87 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 445.1794, (M+H) ⁺ , RT=1.02 min.
321: (R)-3-(5-cloro-2-(((S)-1-(4,5-dicloro-2-fluorofenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.20 (s, 1 H), 7.43 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1 H), 5.11 (br. s., 1 H), 4.68 - 4.90 (m, 1 H), 4.43 (t, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H), 4.25 - 4.37 (m, 1 H), 3.44 - 3.86 (m, 1 H), 1.42 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 0.73 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 449.0347, (M+H) ⁺ , RT=2.14 min.
322: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-metilpiridin-4-il) fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.74 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 1 H), 8.11 - 8.22 (m, 2 H), 8.07 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 1 H), 7.59 - 7.77 (m, 2 H), 7.40 - 7.53 (m, 1H), 5.48 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1 H), 4.77 - 5.01 (m, 2 H), 4.57 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.3 Hz, 1 H), 4.38 - 4.51 (m, 1 H), 2.83 (s, 3 H), 1.66 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 2 H), 0.82 (br.s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 456.1840, (M+H) ⁺ , RT=1.10 min.
323: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(6-metilpiridin-3-il) fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.91 (s, 1 H), 8.60 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H), 8.18 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 1 H), 7.95 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H), 7.73 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, <i>J</i> =10.2, 6.7 Hz, 1 H), 7.42 (dd, <i>J</i> =10.8, 6.1 Hz, 1 H), 5.49 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 1 H), 4.88 (s, 1 H), 4.58 (dd, <i>J</i> =9.2, 2.2 Hz, 1 H), 4.39 - 4.51 (m, 1 H), 3.83 (br. s., 1 H), 2.82 (s, 3 H), 1.66 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 0.83 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 456.1847, (M+H) ⁺ , RT=1.18 min.
324: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il) fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.80 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 8.18 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 7.97 - 8.07 (m, 1 H), 7.77 - 7.90 (m, 2 H), 7.54 (dd, <i>J</i> =10.6, 6.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, <i>J</i> =11.0, 6.3 Hz, 1 H), 5.49 (br. s., 1 H), 4.79 - 5.02 (m, 1 H), 4.53 - 4.68 (m, 1 H), 4.39 - 4.52 (m, 1 H), 3.80 (br. s., 1 H), 1.61 - 1.73 (m, 6 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 510.1560, (M+H) ⁺ , RT=1.94 min.
325: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il) fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.90 (s, 1 H), 8.12 - 8.29 (m, 2 H), 7.92 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.55 (m, 1 H), 7.37(dd, <i>J</i> =10.8, 6.1 Hz, 1 H), 5.47 (br. s., 1 H), 4.81 - 4.97 (m, 1 H), 4.58 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.3 Hz, 1 H), 4.39 - 4.51 (m, 1 H), 3.82 (br. s., 1 H), 1.66 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 0.82 (br. s., 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 510.1565, (M+H) ⁺ , RT=1.98 min.
326: (R)-4-((R)-1-hidroxietil)-3-(2-(((S)-1-(4-isobutoxifenil)etil)ami no) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona		HRMS (B) <i>m/z</i> 401.2188 (M + H) ⁺ ; Rt 1.80 min
327: (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-metoxifenil)-etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.22 (d, <i>J</i> = 3.13 Hz, 1H), 7.14 - 7.41 (m, 1H), 6.55 - 6.79 (m, 2H), 5.19 (q, <i>J</i> = 7.04 Hz, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 3.91 Hz, 1H), 4.43 - 4.60 (m, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> = 17.22 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.50 (d, <i>J</i> = 6.65 Hz, 3H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 395.1525 (M + H) ⁺ ; Rt 1.78 min
328: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,3-difluorofenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, <cd3od>) 0.83 (br. s., 3 H) 1.60 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 3 H) 4.40 - 4.45 (m, 1 H) 4.56 (d, <i>J</i> =7.43 Hz, 1 H) 4.85 (m, 2H) 5.39 - 5.47 (m, 1 H) 7.11 - 7.21 (m, 3 H) 7.61 - 7.68 (m, 1 H) 8.12 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 365.1414, (M+H) ⁺ , RT=1.49 min.

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
329: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,3-difluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, <cd3od>) 0.81 (br. s., 3 H) 1.52 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 3.81 - 3.96 (m, 1 H) 4.44 - 4.56 (m, 2 H) 4.57 - 4.68 (m, 1 H) 5.21 - 5.32 (m, 1 H) 7.01 - 7.22 (m, 3H) 8.21 (d, <i>J</i> =3.08 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 383.1327, (M+H) ⁺ , RT=1.81 min.
330: (R)-3-(2-(((S)-1-(3,4-difluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, <cd3od>) 0.83 (br. s., 3 H) 1.48 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 3.81 - 3.97 (m, 1 H) 4.39 - 4.57 (m, 2 H) 4.59 - 4.68 (m, 1 H) 4.89 - 5.01 (m, 2 H) 7.11 - 7.32 (m, 3 H) 8.21 (d, <i>J</i> =3.13 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 383.1328, (M+H) ⁺ , RT=1.81 min.
331: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,4-difluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, <cd3od>) 0.73 (br. s., 3 H) 1.41 (d, <i>J</i> =6.99 Hz, 3 H) 3.81 (br. s., 1 H) 4.32 - 4.47 (m, 2 H) 4.54 (d, <i>J</i> =3.03 Hz, 1 H) 5.11 (d, <i>J</i> =6.94 Hz, 1 H) 6.73 - 6.89 (m, 2 H) 7.29 (td, <i>J</i> =8.57, 6.53 Hz, 1 H) 8.11 (d, <i>J</i> =2.98 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 383.1323, (M+H) ⁺ , RT=1.80 min.
332: (R)-3-(2-(((S)-1-(3,5-difluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona		HRMS (B) <i>m/z</i> 383.1328, (M+H) ⁺ , RT=1.81 min.
333: (R)-3-(5-cloro-2-(((S)-1-(5-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	¹ H RMN (400 MHz, <cd3od>) 1.26 - 1.39 (m, 3 H) 1.61 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 4.74 - 4.79 (m, 3 H) 4.96 (br. s., 1 H) 5.13 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 7.69 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 7.99 (d, <i>J</i> =4.30 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.29 (d, <i>J</i> =8.22 Hz, 1 H) 8.80 (d, <i>J</i> =5.09 Hz, 1 H) 8.96 (s, 1 H)	LCMS <i>m/z</i> 509.2, (M+H) ⁺ , RT=0.69 min.

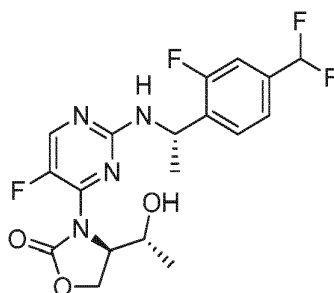
Ejemplo 334 (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona



- 5 A (R)-3-(2-(((S)-1-(5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona (20 mg, 0.042 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd(OH)₂ (10 mg, 0.014 mmol). La reacción se purgó con N₂ y H₂ tres veces cada vez. Se aplicó un balón de hidrógeno a la reacción. La mezcla de reacción se agitó durante una hora y se concentró. El residuo se aplicó directamente a la separación por HPLC para dar el producto (15 mg) como una sal de ácido trifluoroacético. ¹HRMN (CD₃OD) δppm 8.21 (d, *J*=3.1 Hz, 1 H), 7.38 (t, *J*=8.0 Hz, 1 H), 7.12 - 7.28 (m, 2 H), 4.88 - 5.00 (m, 1 H), 4.59 (br. s., 1 H), 4.42 - 4.55 (m, 2 H), 3.89 (br. s., 1 H), 1.49 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 0.81 (br. s., 3 H). HRMS (B) *m/z* 446.1448 (M+H)⁺, RT=1.90 min.

Ejemplo 335

(R)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona



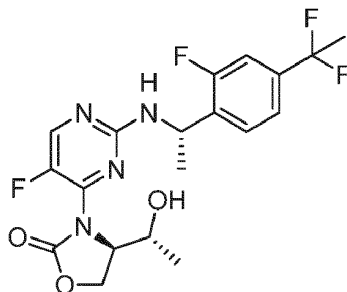
Una mezcla de (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (40 mg, 0.126 mmol), (S)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etanamina (36.9 mg, 0.164 mmol) y base de Huenig (0.11 ml, 0.629 mmol) en DMSO (0.25 ml) en atmósfera de argón se calentó a ~120°C durante ~16 h en un vial sellado. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (0.8 ml) y se enfrió a 0°C. A la mezcla se añadió ácido trifluoroacético (0.3 ml), se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante ~1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con metanol (2 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO/agua (~9/1), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC en fase reversa. Las fracciones seleccionadas se recogieron y se liofilizaron proporcionando (R)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona como su sal de ácido trifluoroacético (19 mg) en la forma de un sólido blanco.

¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ ppm 9.77 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 9.06 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 8.80 - 8.87 (m, 2 H), 8.12 - 8.44 (m, 1 H), 6.82 (q, J=6.7 Hz, 1 H), 6.12 - 6.21 (m, 1 H), 5.99 - 6.11 (m, 2 H), 5.30 - 5.52 (m, 1 H), 3.09 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.14 - 2.51 (m, 3 H). HRMS *m/z* 415.1390 (M + H)⁺; Rt-1.84 min.

El siguiente Ejemplo se preparó usando un método similar al descrito para la preparación del Ejemplo 335

Ejemplo 336

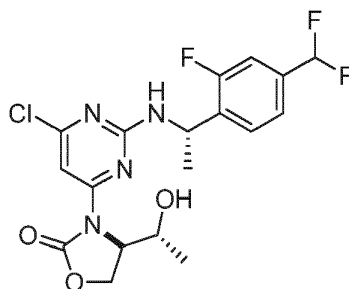
(R)-3-(2-(((S)-1-(4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona



¹H RMN (400 Mhz, CCl₃D) δ ppm 8.19 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.33 - 7.44 (m, 1 H), 7.18 - 7.30 (m, 2 H), 5.49 (m, J=5.9 Hz, 1 H), 5.19 (m, J=6.7, 6.7 Hz, 1 H), 4.41 - 4.52 (m, 2 H), 4.34 (m, J=7.2, 3.7 Hz, 1 H), 1.90 (t, J=18.2 Hz, 3 H), 1.51 - 1.60 (m, 3 H), 0.80 - 1.00 (m, 3 H). HRMS *m/z* 429.1553 (M + H)⁺; Rt-1.98 min.

Ejemplo 337

(R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona



Una mezcla de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (55 mg, 0.165 mmol), hidrocloreuro de (S)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etanamina (35 mg, 0.155 mmol) y la base de Huenig (0.072 ml, 0.411 mmol) en DMSO (0.6 ml) en atmósfera de argón se calentó a ~85°C durante ~3 h en un vial sellado. La mezcla

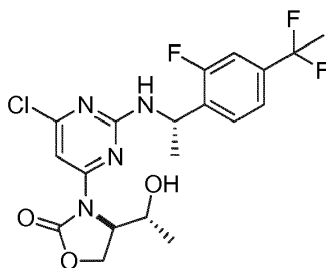
se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (0.8 ml) y se enfrió a 0°C. A la mezcla se añadió ácido trifluoroacético (0.4 ml), se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante ~1 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con metanol (2 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMSO/agua (-9/1), se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC en fase reversa. Las fracciones seleccionadas se recogieron y se liofilizaron proporcionando (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-ilo)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona como su sal de ácido trifluoroacético (8.2 mg) en la forma de un sólido blanco.

- 10 ¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ ppm 7.50 (m, J=7.60, 7.6 Hz, 1 H), 7.25 - 7.38 (m, 3 H), 6.76 (t, J=1.0 Hz, 1 H), 5.31 - 5.43 (m, 1 H), 4.72 - 4.81 (m, 1 H), 4.52 (m, J=7.0 Hz, 1 H), 4.34 - 4.44 (m, 1 H), 1.55 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.54 - 0.75 (m, CH₃). HRMS *m/z* 431.1097 (M + H)⁺; Rt-2.21 min.

El siguiente Ejemplo se preparó usando un método similar al descrito para la preparación del Ejemplo 337

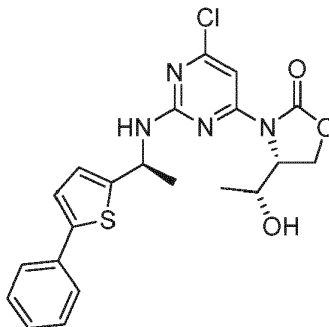
Ejemplo 338

- 15 (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(4-(1,1-difluoroetil)-2-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-ilo)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona



¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ ppm 7.45 (m, J=7.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.21 - 7.36 (m, 3 H), 5.34 (m, J=7.0 Hz, 1 H), 4.71 - 4.79 (m, 1 H), 4.45 - 4.55 (m, 1 H), 4.32 - 4.41 (m, 1 H), 1.89 (t, J=18.2 Hz, 3 H), 1.52 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.55 - 0.71 (m, CH₃). HRMS *m/z* 445.1257 (M + H)⁺; Rt-2.32 min.

- 20 **Ejemplo 339** (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(5-feniltiofen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-ilo)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona

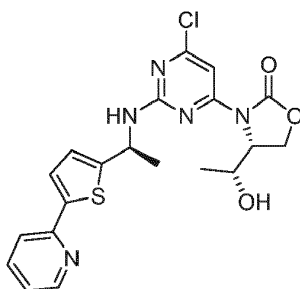


- 25 Una solución de (R)-3-(2,6-dicloropirimidin-4-ilo)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona (0.040 g, 0.144 mmol), clorhidrato de (S)-1-(5-(piridin-2-il)tiofen-2-il)etanamina (0.083 g, 0.346 mmol, 2.4 equiv) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.075 ml, 0.432 mmol, 3.0 equivalentes) en DMSO (0.72 ml) se calentó a 100°C durante 1 h. La purificación por HPLC en fase reversa separó los productos regioisoméricos y proporcionó la sal de trifluoroacetato de (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(5-feniltiofen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-ilo)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona (7.0 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 8%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1H), 7.56 - 7.52 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.93 (br s, 1H), 5.21 (m, 1H), 4.78 - 4.68 (m, 1H), 4.50 - 4.31 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 1.69 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (br s, 3H); HRMS *m/z* 445.1109 (M + H)⁺; Rt-2.49 min.

- 30 El siguiente Ejemplo se preparó usando un método similar al descrito para la preparación del Ejemplo 339

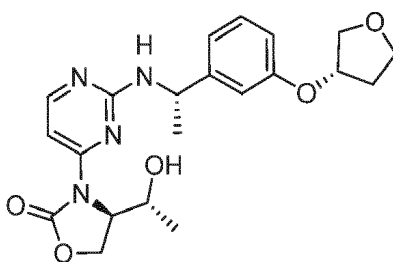
Ejemplo 340

(R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(5-(piridin-2-il)tiofen-2-il)etil)amino)pirimidin-4-ilo)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.84 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.05 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.19 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.37 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.61 (m, 1H), 1.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (br s, 3H). HRMS m/z 446.1054 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$; Rt-2.04

5 **Ejemplo 341** (1:1 TFA:DCM)



Una solución de (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((S)-1-(3-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (56.5 mg, 0.12 mmol) en DCM (0.6 ml) se trató con TFA (0.6 ml) a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó reposar durante 2 horas, luego se concentró. El material crudo se purificó por HPLC en fase reversa.
 10 Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para proporcionar (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-((S)-1-(3-((S)-tetrahydrofuran-3-iloxi)fenil)etilamino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (15.2 mg, 0.036 mmol, 30% de rendimiento) como una sal de TFA. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.65 (br. s., 3 H) 1.41 (d, $J=6.99$ Hz, 3 H) 1.84 - 1.94 (m, 1 H) 2.10 - 2.22 (m, 1 H) 3.67 - 3.89 (m, 4 H) 4.33 - 4.47 (m, 2 H) 4.70 - 4.77 (m, 1 H) 4.96 (dd, $J=6.06$, 4.60 Hz, 1 H) 5.01 - 5.11 (m, 1 H) 6.73 (dd, $J=8.07$, 2.05 Hz, 1 H) 6.89 - 6.97 (m, 2 H) 7.19 (t, $J=7.85$ Hz, 1 H) 7.24 (d, $J=6.06$ Hz, 1 H)
 15 8.14 (br. s., 1 H). LCMS m/z 415.3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, Rt 0.55 min. HRMS(A) m/z 415.1981 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$, Rt 1.33 min.

Los compuestos en la Tabla 31a se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 341.

Tabla 31a.

342	343	344
345	346	347

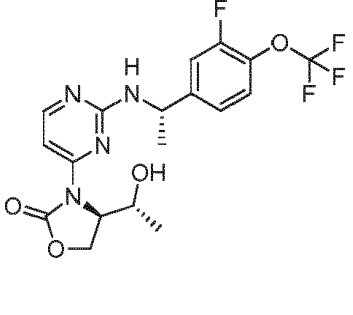
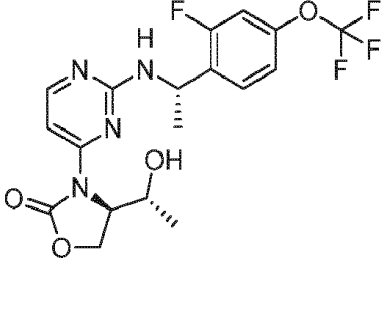
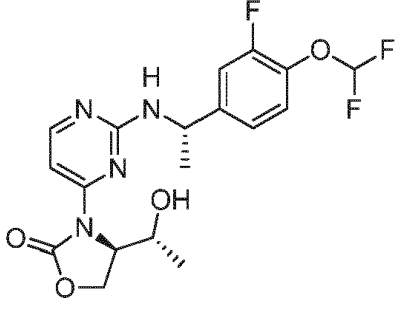
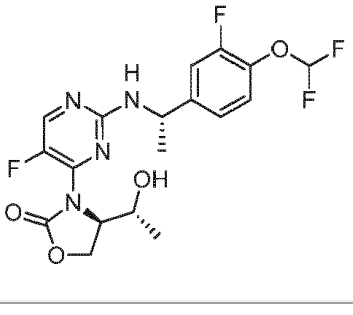
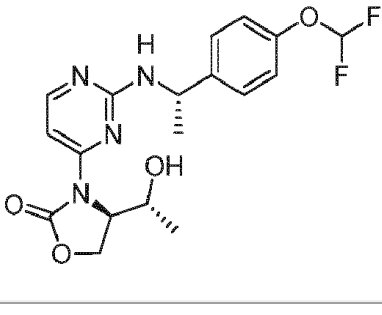
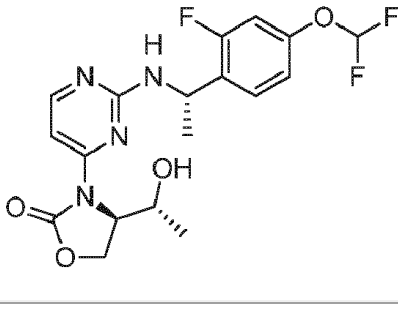
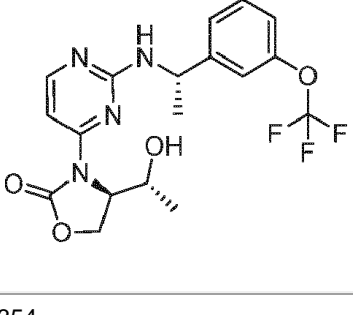
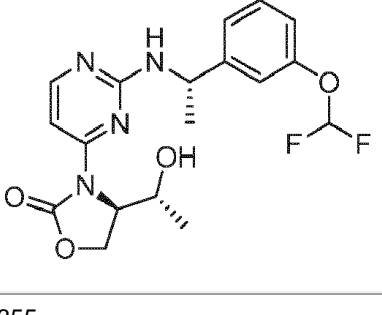
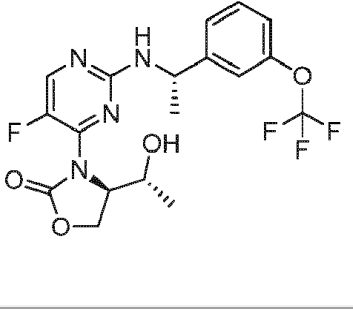
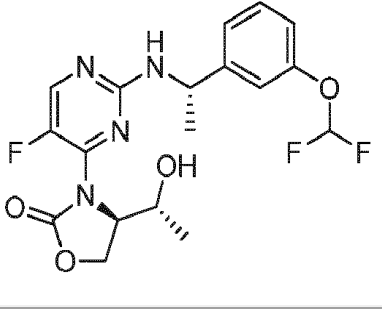
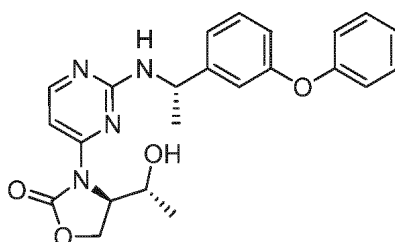
		
348	349	350
		
351	352	353
		
354	355	
		

Tabla 31b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 31a.

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) d ppm	LCMS
342: (R)-4-((R)-1-hidroxiethyl)-3-(2-((S)-1-(3-isobutoxifenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.93 (s, 3 H) 0.95 (s, 3 H) 1.41 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.96 (dquin, J=13.30, 6.64, 6.64, 6.64, 6.64 Hz, 1 H) 3.55 - 3.89 (m, 4 H) 4.34 - 4.41 (m, 1 H) 4.42 - 4.48 (m, 1 H) 4.71 - 4.78 (m, 1 H) 5.06 (br. s., 1 H) 6.73 (dd, J=8.14, 1.93 Hz, 1 H) 6.87 - 6.99 (m, 2 H) 7.17 (t, J=7.87 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 8.13 (br. s., 1 H)	HRMS <i>m/z</i> 401.2189 (M + H) ⁺ ; Rt-1.86 min
343:(R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(4-(isobutilsulfonil)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxiethyl) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.55 (d, J=6.31 Hz, 3 H) 0.94 (dd, J=6.70, 1.91 Hz, 6 H) 1.43 (d, J=6.85 Hz, 3 H) 1.97 (dt, J=13.11, 6.70 Hz, 1 H) 3.14 (d, J=6.36 Hz, 2 H) 4.31 - 4.49 (m, 3 H) 4.71 (br. s., 1 H) 5.09 (t, J=7.19 Hz, 1 H) 7.17 (s, 1 H) 7.61 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.83 (d, J=8.31 Hz, 2 H) 8.49 (d, J=7.78 Hz, 1 H)	HRMS <i>m/z</i> 483.1472 (M + H) ⁺ ; Rt-2.10 min
344: (R)-4-((R)-1-hidroxiethyl)-3-(2-(((S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.59 (br. s., 3 H) 1.44 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 3.83 (br. s., 1 H) 4.34 - 4.41 (m, 1 H) 4.41 - 4.47 (m, 1 H) 4.70 - 4.76 (m, 2 H) 5.09 (quin, J=7.24 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=6.02 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=7.97 Hz, 2 H) 7.49 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 8.16 (br. s., 1 H) 8.24 (br. s., 1 H)	HRMS <i>m/z</i> 413.1435 (M + H) ⁺ ; Rt-1.72 min
345:(R)-3-(2-(((S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxiethyl) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.57 (br. s., 3 H) 1.43 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 4.31 - 4.47 (m, 3 H) 4.71 (br. s., 1 H) 5.08 (t, J=7.16 Hz, 1 H) 7.23 (d, J=5.87 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=8.66 Hz, 1 H) 7.42 - 7.52 (m, 2 H) 8.09 (br. s., 1 H) 8.16 (br. s., 1 H)	HRMS <i>m/z</i> 431.1345 (M + H) ⁺ ; Rt-1.83 min
346:(R)-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxiethyl) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.37 - 0.66 (m, 3 H) 1.43 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 4.32 - 4.46 (m, 2 H) 4.71 (br. s., 1 H) 5.26 (br. s., 1 H) 7.18 (d, J=8.51 Hz, 1 H) 7.22 (d, J=5.82 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=10.86 Hz, 1 H) 7.49 (t, J=8.49 Hz, 1 H) 8.03 (br. s., 1 H) 8.16 (br. s., 1 H)	HRMS <i>m/z</i> 431.1341 (M + H) ⁺ ; Rt-1.85 min
347:(R)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxiethyl) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.64 (br. s., 3 H) 1.42 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 4.34 - 4.47 (m, 3 H) 4.67 - 4.78 (m, 1 H) 5.06 (quin, J=7.27 Hz, 1 H) 6.93-7.18 (m, 1 H) 7.19-7.32 (m, 3 H) 7.38 (d, J=11.84 Hz, 1 H) 8.03-8.11 (m, 1 H) 8.15 (br. s., 1 H)	HRMS <i>m/z</i> 413.1436 (M + H) ⁺ ; Rt-1.60 min
348:(R)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxiethyl) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.60 (br. s., 3 H) 1.41 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 4.35 - 4.43 (m, 1 H) 4.45 - 4.57 (m, 2 H) 4.89 (br. s., 1 H) 6.91 - 7.17 (m, 1 H) 7.17 - 7.31 (m, 2 H) 7.31 - 7.41 (m, 1 H) 7.82 - 8.03 (m, 1 H) 8.34 (br. s., 1 H)	HRMS <i>m/z</i> 431.1333 (M + H) ⁺ ; Rt-1.89 min
349:(R)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxiethyl) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.61 (br. s., 3 H) 1.37 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 4.29 - 4.42 (m, 3 H) 4.65 - 4.73 (m, 1 H) 5.01 (quin, J=7.20 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=8.51 Hz, 2 H) 7.09 (s, 1 H) 7.17 (d, J=5.92 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.51 Hz, 2 H) 8.08 (br. s., 1 H)	HRMS <i>m/z</i> 395.1523 (M + H) ⁺ ; Rt-1.49 min

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) d ppm	LCMS
350: (R)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.61 (br. s., 3 H) 0.93 (br. s., 1 H) 1.44 (d, J=6.94 Hz, 3 H) 3.76 (br. s., 1 H) 4.34 - 4.47 (m, 2 H) 4.73 (d, J=3.57 Hz, 1 H) 5.26 (quin, J=6.90 Hz, 1 H) 6.98 (dd, J=8.46, 2.20 Hz, 1 H) 7.06 (dd, J=11.20, 2.30 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=5.77 Hz, 1 H) 7.43 (t, J=8.66 Hz, 1 H) 8.17 (br. s., 1 H)	HRMS m/z 413.1431 (M + H) ⁺ ; Rt-1.60 min
351: (R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.60 (br. s., 3 H) 1.44 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 3.87 (br. s., 1 H) 4.34 - 4.47 (m, 2 H) 4.71 - 4.76 (m, 2 H) 5.14 (quin, J=7.23 Hz, 1 H) 7.13 - 7.21 (m, 1 H) 7.25 (d, J=5.97 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.38 - 7.46 (m, 2 H) 8.16 (br. s., 1 H)	HRMS m/z 413.1432 (M + H) ⁺ ; Rt-1.73 min
352: (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.63 (br. s., 3 H) 1.43 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 3.85 (br. s., 4 H) 4.35 - 4.47 (m, 2 H) 4.71 - 4.76 (m, 1 H) 5.09	HRMS m/z 395.1534 (M + H) ⁺ ; Rt-1.52 min
	(quin, J=7.30 Hz, 1 H) 6.96 - 7.02 (m, 1 H) 7.17 (d, J=7.48 Hz, 1 H) 7.21 - 7.27 (m, 2 H) 7.31 - 7.37 (m, 1 H) 8.15 (br. s., 1 H)	
353: (R)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometoxi)-2-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.33 - 1.02 (m, 3 H) 1.40 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 4.32 - 4.55 (m, 3 H) 5.13 (br. s., 1 H) 6.96 (dd, J=8.53, 2.37 Hz, 1 H) 7.04 (dd, J=11.10, 2.40 Hz, 1 H) 7.17 - 7.38 (m, 1 H) 7.41 (t, J=8.58 Hz, 1 H) 7.97 (br. s., 1 H) 8.34 (br. s., 1 H)	HRMS m/z 431.1334 (M + H) ⁺ ; Rt-1.92 min
354: (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.15 - 0.91 (m, 3 H) 1.41 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 4.27 - 4.56 (m, 3 H) 4.94 (br. s., 2 H) 7.15 (d, J=7.34 Hz, 1 H) 7.30 (s, 1 H) 7.34 - 7.45 (m, 2 H) 7.97 (br. s., 1 H) 8.33 (br. s., 1 H)	HRMS m/z 431.1337 (M + H) ⁺ ; Rt-2.04 min
355: (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(difluorometoxi)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.58 (br. s., 3 H) 1.41 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 3.89 (br. s., 2 H) 4.33 - 4.57 (m, 3 H) 4.90 (br. s., 1 H) 6.93 - 7.00 (m, 1 H) 7.11 - 7.18 (m, 1 H) 7.21 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.32 (t, J=8.00 Hz, 1 H) 7.93 (br. s., 1 H) 8.32 (br. s., 1 H)	HRMS m/z 413.1435 (M + H) ⁺ ; Rt-1.83 min

Ejemplo 356 (1:3 TFA:DCM)



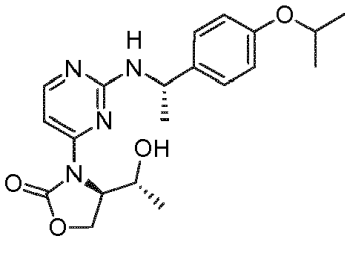
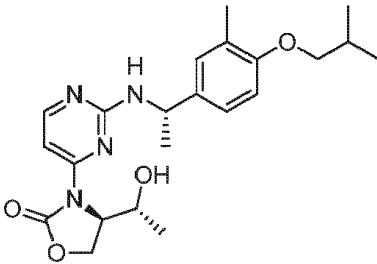
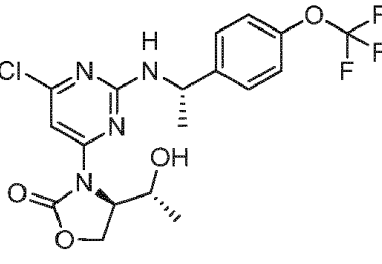
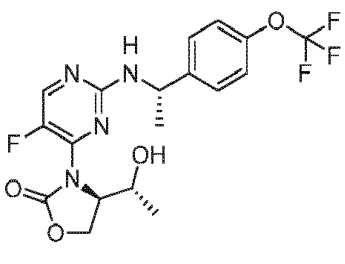
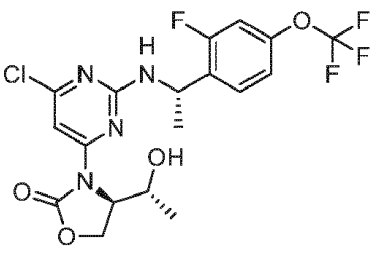
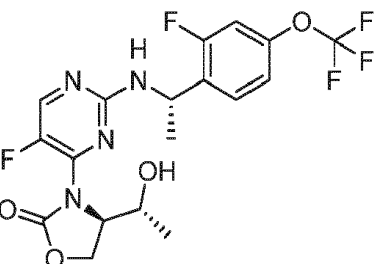
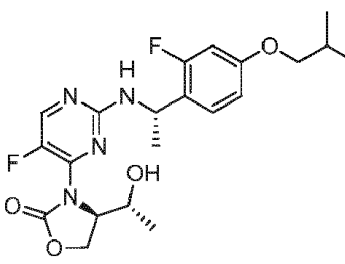
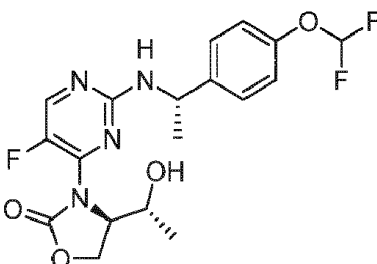
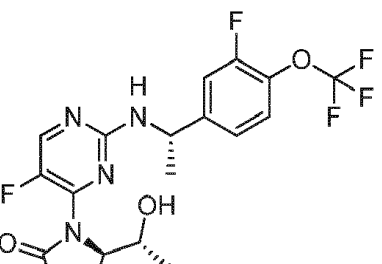
5 Una solución de (R)-4-((R)-1-tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-fenoxifenil)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (70.1 mg, 0.147 mmol) en DCM (1.1 ml) se trató con TFA (368 ul) a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó reposar durante 30 minutos, luego se concentró. El material crudo se purificó por HPLC en fase reversa. Las fracciones del producto se combinaron y se liofilizaron para proporcionar (R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(3-fenoxifenil)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (41.3 mg, 0.097 mmol, 66% de rendimiento) como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.64 (br. s., 3 H) 1.42 (d, J=6.90 Hz, 3 H) 3.70 (br. s., 1 H) 4.32 - 4.48 (m, 3 H)

4.67 - 4.75 (m, 1 H) 5.08 (br. s., 1 H) 6.78 (d, $J=7.87$ Hz, 1 H) 6.91 (d, $J=7.87$ Hz, 2 H) 7.00 - 7.18 (m, 3 H) 7.22 - 7.37 (m, 4 H) 8.14 (br. s., 1 H). LCMS m/z 421.3 (M + H)⁺, Rt 0.72 min. HRMS(A) m/z 421.1873 (M + H)⁺, Rt 1.84 min.

Los compuestos en la Tabla 32a se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 356.

5

Tabla 32a.

357	358	359
		
360	361	362
		
363	364	365
		
366	367	368

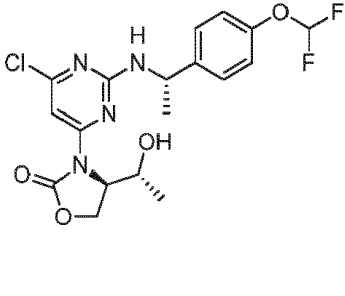
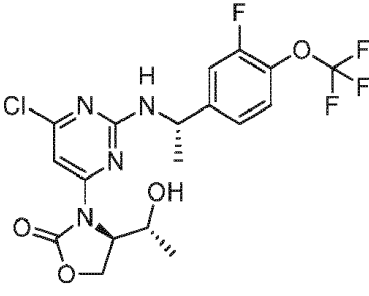
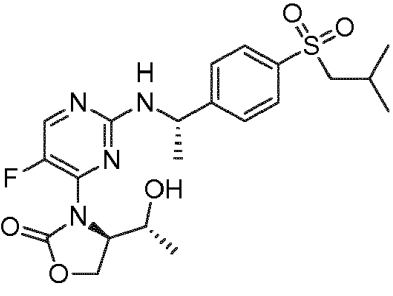
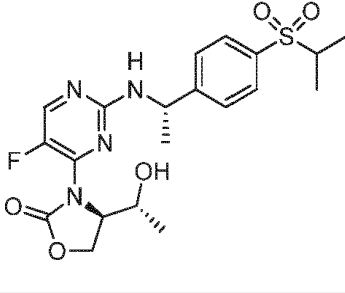
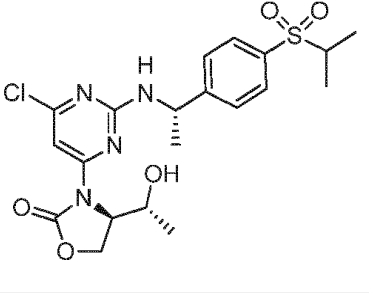
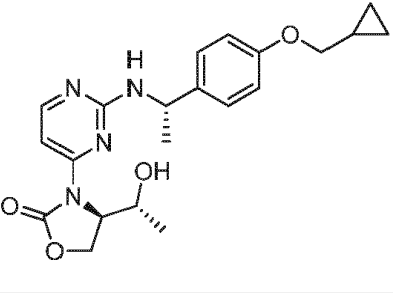
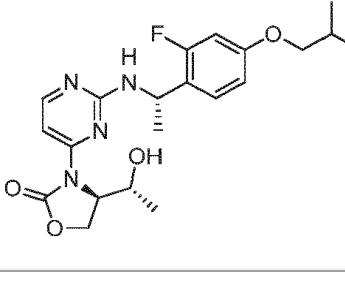
		
369	370	371
		
372		
		

Tabla 32b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 32a.

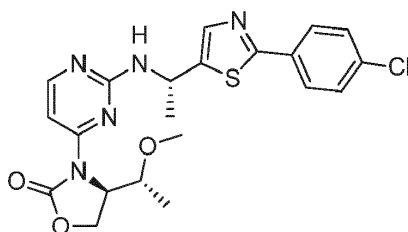
Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
357:(R)-4-((R)-1-hidroxietil)-3-(2-((S)-1-(4-isopropoxifenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d ₆) δ 0.69 (br. s., 3 H) 1.20 (d, <i>J</i> =6.02 Hz, 6 H) 1.39 (d, <i>J</i> =6.90 Hz, 3 H) 4.33 - 4.46 (m, 2 H) 4.51 (dt, <i>J</i> =11.93, 5.87 Hz, 1 H) 4.74 (br. s., 1 H) 4.94 - 5.05 (m, 1 H) 6.80 (d, <i>J</i> =8.41 Hz, 2 H) 7.17 - 7.29 (m, 3 H) 8.12 (d, <i>J</i> =5.67 Hz, 1 H)	HRMS <i>m/z</i> 387.2032 (M + H) ⁺ ; Rt-1.54 min
358:(R)-4-((R)-1-hidroxietil)-3-(2-((S)-1-(4-isobutoxi-3-metilfenil)etilamino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	No se tomó RMN (no se obtuvo material suficiente).	HRMS <i>m/z</i> 415.2340 (M + H) ⁺ ; Rt-1.98 min

ES 2 665 619 T3

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
359: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.56 (d, J=6.11 Hz, 3 H) 0.78 - 1.00 (m, 1 H) 1.41 (d, J=6.85 Hz, 3 H) 3.78 (br. s., 1 H) 4.66 - 4.74 (m, 1 H) 4.97 - 5.10 (m, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 7.28 (d, J=8.22 Hz, 2 H) 7.47 (d, J=8.66 Hz, 2 H) 8.40 (d, J=7.63 Hz, 1 H)	HRMS m/z 477.1054 (M + H) ⁺ ; Rt-2.39 min
360: (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.49 (br. s., 3 H) 1.43 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 4.39 (dd, J=8.31, 4.30 Hz, 1 H) 4.46 - 4.60 (m, 2 H) 4.92 (br. s., 2 H) 7.23 - 7.31 (m, 2 H) 7.47 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 7.98 (br. s., 1 H) 8.34 (d, J=2.20 Hz, 1 H)	HRMS m/z 431.1345 (M + H) ⁺ ; Rt-2.05 min
361: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.50 (d, J=6.02 Hz, 3 H) 0.93 (dd, J=12.30, 6.33 Hz, 1 H) 1.42 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 4.25 - 4.57 (m, 3 H) 4.66 (br. s., 1 H) 5.14 - 5.27 (m, 1 H) 7.13 - 7.25 (m, 2 H) 7.29 (d, J=10.07 Hz, 1 H) 7.40 - 7.59 (m, 1 H) 8.36 - 8.49 (m, 1 H)	HRMS m/z 465.0958 (M + H) ⁺ ; Rt-2.45 min
362:(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.48 (br. s., 3 H) 0.91 - 1.34 (m, 1 H) 1.45 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 4.34 - 4.59 (m, 3 H) 5.16 (br. s., 1 H) 7.20 (d, J=8.51 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=10.51 Hz, 1 H) 7.52 (t, J=8.56 Hz, 1 H) 8.06 (br. s., 1 H) 8.37 (br. s., 1 H)	HRMS m/z 449.1243 (M + H) ⁺ ; Rt-2.09 min
363:(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-isobutoxifenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.40 - 0.82 (m, 3 H) 0.95 (d, J=6.65 Hz, 6 H) 1.40 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 1.98 (dquin, J=13.29, 6.64, 6.64, 6.64, 6.64 Hz, 1 H) 3.71 (d, J=6.50 Hz, 2 H) 4.38 - 4.70 (m, 4 H) 5.12 (br. s., 1 H) 6.65 - 6.78 (m, 2 H) 7.29 (t, J=9.00 Hz, 1 H) 7.89 (br. s., 1 H) 8.35 (br. s., 1 H)	HRMS m/z 437.2005 (M + H) ⁺ ; Rt-2.28 min
364:(R)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.62 (br. s., 3 H) 1.42 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 4.35 - 4.44 (m, 1 H) 4.47 - 4.54 (m, 1 H) 4.56 (br. s., 1 H) 4.91 (br. s., 1 H) 7.10 (d, J=8.51 Hz, 2 H) 6.95 - 7.35 (m, 1 H) 7.41 (d, J=8.61 Hz, 2 H) 7.94 (br. s., 1 H) 8.34 (d, J=2.64 Hz, 1 H)	HRMS m/z 413.1433 (M + H) ⁺ ; Rt-1.83 min
365:(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.26 - 1.06 (m, 3 H) 1.44 (d, J=6.99 Hz, 3 H) 4.35 - 4.61 (m, 2 H) 5.21 (br. s., 3 H) 7.25 - 7.38 (m, 1 H) 7.42 - 7.55 (m, 2 H) 8.00 (br. s., 1 H) 8.37 (br. s., 1 H)	HRMS m/z 449.1244 (M + H) ⁺ ; Rt-2.09 min
366:(R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.65 (d, J=6.06 Hz, 3 H) 0.87 - 1.02 (m, 1 H) 1.42 (d, J=6.70 Hz, 3 H) 4.36 - 4.54 (m, 2 H) 4.69 - 4.79 (m, 1 H) 4.99 - 5.11 (m, 1 H) 6.96 - 7.39 (m, 1 H) 7.12 (d, J=8.51 Hz, 2 H) 7.17 (d, J=7.24 Hz, 1 H) 7.43 (d, J=8.51 Hz, 2 H) 8.39 (d, J=8.02 Hz, 1 H)	HRMS m/z 429.1139 (M + H) ⁺ ; Rt-2.20 min
367:(R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d6) δ 0.57 (d, J=6.21 Hz, 3 H) 1.43 (d, J=6.75 Hz, 3 H) 4.31 - 4.55 (m, 3 H) 4.71 (br. s., 1 H) 4.99 - 5.13 (m, 1 H) 7.20 (s, 1 H) 7.30 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 7.40 - 7.58 (m, 2 H) 8.41 (d, J=7.19 Hz, 1 H)	HRMS m/z 465.0959 (M + H) ⁺ ; Rt-2.43 min

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
368:(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-(isobutilsulfonyl)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d ₆) δ 0.48 (br. s., 3 H) 0.96 (dd, <i>J</i> =6.70, 1.12 Hz, 6 H) 1.46 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 2.00 (dq, <i>J</i> =13.27, 6.60, 6.60, 6.60, 6.60 Hz, 1 H) 3.15 (d, <i>J</i> =6.46 Hz, 2 H) 4.34 - 4.61 (m, 4 H) 4.98 (br. s., 1 H) 7.62 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 2 H) 7.83 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 2 H) 8.07 (br. s., 1 H) 8.35 (br. s., 1 H)	HRMS <i>m/z</i> 467.1758 (M + H) ⁺ ; Rt-1.78 min
369:(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-(isopropilsulfonyl)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d ₆) δ 0.45 (br. s., 3 H) 1.11 (d, <i>J</i> =6.80 Hz, 6 H) 1.43 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 3.33 (dt, <i>J</i> =13.58, 6.78 Hz, 1 H) 4.37 (dd, <i>J</i> =8.05, 4.13 Hz, 1 H) 4.43 - 4.58 (m, 2 H) 4.97 (br. s., 1 H) 7.61 (d, <i>J</i> =8.36 Hz, 2 H) 7.76 (d, <i>J</i> =8.36 Hz, 2 H) 8.06 (br. s., 1 H) 8.33 (br. s., 1 H)	HRMS <i>m/z</i> 453.1604 (M + H) ⁺ ; Rt-1.57 min
370:(R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(4-(isopropilsulfonyl)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d ₆) δ 0.53 (d, <i>J</i> =6.21 Hz, 3 H) 1.11 (dd, <i>J</i> =6.77, 3.74 Hz, 6 H) 1.43 (d, <i>J</i> =6.75 Hz, 3 H) 3.34 (dt, <i>J</i> =13.17, 6.50 Hz, 1 H) 3.68 (br. s., 1 H) 4.38 (dd, <i>J</i> =16.43, 7.97 Hz, 2 H) 4.64 - 4.76 (m, 1 H) 4.98 - 5.17 (m, 1 H) 7.18 (s, 1 H) 7.62 (d, <i>J</i> =8.31 Hz, 2 H) 7.78 (d, <i>J</i> =8.27 Hz, 2 H) 8.50 (d, <i>J</i> =7.34 Hz, 1 H)	HRMS <i>m/z</i> 469.1314 (M + H) ⁺ ; Rt-1.92 min
371:(R)-3-(2-(((S)-1-(4-(ciclopropilmetoxi)fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d ₆) δ 0.24 - 0.35 (m, 2 H) 0.54 (dd, <i>J</i> =8.09, 1.74 Hz, 2 H) 0.74 (br. s., 3 H) 1.12 - 1.24 (m, 1 H) 1.42 (d, <i>J</i> =6.99 Hz, 3 H) 3.76 (d, <i>J</i> =6.99 Hz, 2 H) 4.36 - 4.50 (m, 3 H) 4.78 (d, <i>J</i> =2.89 Hz, 1 H) 4.98 - 5.10 (m, 1 H) 6.84 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.18 - 7.36 (m, 3 H) 8.15 (d, <i>J</i> =5.62 Hz, 1 H)	HRMS <i>m/z</i> 399.2034 (M + H) ⁺ ; Rt-1.59 min
372:(R)-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-isobutoxifenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	(DMSO-d ₆) δ 0.51 - 0.82 (m, 3 H) 0.94 (d, <i>J</i> =6.70 Hz, 6 H) 1.42 (d, <i>J</i> =6.85 Hz, 3 H) 1.97 (dq, <i>J</i> =13.32, 6.70, 6.70, 6.70 Hz, 1 H) 3.70 (d, <i>J</i> =6.55 Hz, 2 H) 4.35 - 4.48 (m, 2 H) 4.71 - 4.79 (m, 1 H) 5.24 (quin, <i>J</i> =7.10 Hz, 1 H) 6.65 - 6.79 (m, 2 H) 7.19 - 7.34 (m, 2 H) 8.15 (br. s., 1 H)	HRMS <i>m/z</i> 419.2102 (M + H) ⁺ ; Rt-1.95 min

Ejemplo 373: (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxi)etil) oxazolidin-2-ona



5 A un vial de microondas con barra de agitación se añadió (R)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxi)etil) oxazolidin-2-ona (28 mg, 0.12 mmol) y DMSO (1 ml). A esta mezcla de reacción se añadió (S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il) etanamina (48 mg, 0.17 mmol) y DIEA (61 ul, 0.35 mmol). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó en un baño de arena precalentado a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se purificó por HPLC en fase reversa. Las fracciones de producto fueron combinadas, congeladas y liofilizadas para producir una sal de TFA de (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidina-4-il)-4-((R)-1-metoxi)etil) oxazolidin-2-ona (28 mg, 0.04 mmol, 38% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.01 (d, *J*=6.65 Hz, 3 H) 1.82 (d, *J*=7.04 Hz, 3 H) 3.24 (s, 3 H) 3.72 - 3.86 (m, 1 H) 4.36 - 4.47 (m, 1 H) 4.60 (dd, *J*=9.39, 2.35 Hz, 1 H) 4.92 - 5.01 (m, 1 H) 5.48 (t, *J*=7.04 Hz, 1 H) 7.43 (d, *J*=8.61 Hz, 2 H) 7.72 (s, 1 H) 7.77 - 7.85 (m, 4 H) 8.02 (d, *J*=7.04 Hz, 1 H) 10.95 (d, *J*=6.65 Hz, 1 H).). LCMS *m/z* 460.2 (M + H)⁺, Rt 0.82 min. HRMS (B) *m/z* 460.1213 (M + H)⁺, Rt 2.28 min.

10

Los compuestos en la Tabla 33a se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 373.

Tabla 33a.

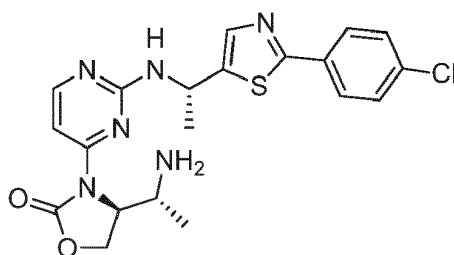
374*	375*	376
377	378	379
*Los ejemplos 374 y 375 se obtuvieron en forma libre		

5 Tabla 33b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 33a.

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	HRMS
374: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietil)oxazolidin-2-ona	0.89 (br. s., 3 H) 1.56 (br. s., 3 H) 3.20 (br. s., 3 H) 3.96 (s, 3 H) 4.28 - 4.37 (m, 1 H) 4.50 (dd, <i>J</i> =9.39, 2.89 Hz, 1 H) 4.88 (ddd, <i>J</i> =8.50, 4.32, 2.98 Hz, 1 H) 5.30 (quin, <i>J</i> =6.97 Hz, 1 H) 5.50 (br. s., 1 H) 7.07 (dd, <i>J</i> =10.91, 6.36 Hz, 1 H) 7.21 (dd, <i>J</i> =10.88, 6.04 Hz, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.76 (d, <i>J</i> =2.45 Hz, 1 H) 7.79 (s, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 493.1567 (M + H) ⁺ ; Rt-2.35 min
375: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietil)oxazolidin-2-ona	0.69 - 0.95 (m, 3 H) 1.57 - 1.61 (m, 3 H) 3.16 (br. s., 3 H) 4.26 - 4.37 (m, 1 H) 4.49 (dd, <i>J</i> =9.39, 2.74 Hz, 1 H) 4.78 - 4.90 (m, 1 H) 5.37 (quin, <i>J</i> =6.93 Hz, 1 H) 5.51 (br. s., 1 H) 7.33 (d, <i>J</i> =9.44 Hz, 1 H) 7.38 - 7.43 (m, 1 H) 7.44 - 7.51 (m, 1 H) 7.56 (s, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 463.1170 (M + H) ⁺ ; Rt-2.74 min

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	HRMS
376: (R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietil)oxazolidin-2-ona	1.01 (d, <i>J</i> =4.21 Hz, 3 H) 1.72 - 1.77 (m, 3 H) 3.21 (br. s., 3 H) 4.31 - 4.42 (m, 1 H) 4.53 (dd, <i>J</i> =9.46, 2.76 Hz, 1 H) 4.89 (ddd, <i>J</i> =8.36, 4.21, 2.79 Hz, 1 H) 5.46 (br. s., 1 H) 7.42 - 7.48 (m, 2 H) 7.65 (s, 1 H) 7.80 (d, <i>J</i> =8.56 Hz, 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 494.0823 (M + H) ⁺ ; Rt-2.80 min
377: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietil)oxazolidin-2-ona	1.00 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 3 H) 1.74 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 3.46 (s, 3 H) 4.03 - 4.19 (m, 1 H) 4.43 (t, <i>J</i> =8.80 Hz, 1 H) 4.65 (dd, <i>J</i> =9.59, 2.54 Hz, 1 H) 5.03 (ddd, <i>J</i> =7.92, 4.60, 2.74 Hz, 1 H) 5.44 (quin, <i>J</i> =7.14 Hz, 1 H) 6.69 (s, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.71 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.80 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 10.98 (d, <i>J</i> =7.43 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 444.1433 (M + H) ⁺ ; Rt-2.21 min
378: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietil)oxazolidin-2-ona	1.04 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 3 H) 1.75 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 3 H) 3.31 (s, 3 H) 3.95 (br. s., 1 H) 4.46 (t, <i>J</i> =8.61 Hz, 1 H) 4.60 (dd, <i>J</i> =9.39, 2.35 Hz, 1 H) 5.07 (d, <i>J</i> =3.13 Hz, 1 H) 5.57 (br. s., 1 H) 7.44 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.57 (d, <i>J</i> =8.22 Hz, 2 H) 7.61 (br. s., 1 H) 7.85 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 7.96 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 8.53 (br. s., 1 H) 10.90 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 443.1598 (M + H) ⁺ ; Rt-1.57 min
379: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(6-metilpiridin-3-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietil)oxazolidin-2-ona	0.97 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 3 H) 1.67 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 2.88 (s, 3 H) 3.30 (s, 3 H) 3.67 - 3.89 (m, 1 H) 4.37 - 4.49 (m, 1 H) 4.61 (dd, <i>J</i> =9.39, 2.35 Hz, 1 H) 4.94 - 5.07 (m, 1 H) 5.62 (quin, <i>J</i> =6.95 Hz, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 7.48 (dd, <i>J</i> =10.37, 6.06 Hz, 1 H) 7.66 (d, <i>J</i> =8.22 Hz, 1 H) 7.82 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 7.97 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 8.34 (d, <i>J</i> =8.22 Hz, 1 H) 9.00 (s, 1 H) 11.04 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 470.2007 (M + H) ⁺ ; Rt-1.53 min

Ejemplo 380: (S)-4-((R)-1-aminoetil)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona



Etapas 1

- 5 A un vial de microondas con barra de agitación se añadió (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-cloropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (147 mg, 0.49 mmol) y DMSO (4 ml). A esta mezcla de reacción se añadió (S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etanamina HCl (148 mg, 0.54 mmol) y DIEA (0.26 ml, 1.47 mmol). Se cerró el vial y la mezcla de reacción se calentó en un baño de arena precalentado a 110°C durante 42 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas sobre gel de sílice. La cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Heptano 0 a 100%) proporcionó (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (82 mg, 0.16 mmol, 33% de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0.82 (br. s., 9 H) 0.90 - 0.98 (m, 3 H) 1.71 (d, *J*=6.90 Hz, 3 H) 4.13 (q, *J*=7.16 Hz, 1 H) 4.21 - 4.32 (m, 1 H) 4.42 - 4.51 (m, 1 H) 4.56 (dd, *J*=8.31, 2.79 Hz, 1 H) 5.39 (br. s., 1 H) 7.34 - 7.45 (m, 2 H) 7.57 (d, *J*=5.77 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.76 - 7.86 (m, 2 H) 8.22 (d, *J*=5.82 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 502.3 (M + H)⁺, Rt 0.92 min.

Etapas 2

A un matraz de fondo redondo que contenía una barra de agitación y (R)-4-((S)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (82 mg, 0.16 mmol) se añadió DCM (1 ml) seguido de la

5 adición de TFA (1 ml). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a continuación y el residuo se neutralizó mediante la adición de una solución saturada de NaHCO₃. La mezcla acuosa se extrajo luego con DCM. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con agua, salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas en una espuma marrón de (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona (61 mg, 0.14 mmol, 84% de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. LCMS *m/z* 446.2 (M + H)⁺, Rt 0.71 min.

Etapa 3

10 A un matraz de fondo redondo con barra de agitación se le añadió (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona (19 mg, 0.04 mmol) seguido de la adición de DCM (1 ml) en nitrógeno. La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo/agua. A esta solución fría se añadió DIEA (0.03 ml, 0.17 mmol) seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (10 µl, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. La mezcla de reacción se inactivó luego con agua y se diluyó con DCM. Las fases se dividieron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo naranja de (S)-1-((R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-2-oxooxazolidin-4-il) metanosulfonato de etilo (21 mg, 0.04 mmol, 94% de rendimiento). LCMS *m/z* 524.2 (M + H)⁺, Rt 0.75 min.

Etapa 4

20 A un vial de microondas que contenía (S)-1-((R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-2-oxooxazolidin-4-il) metanosulfonato de etilo (21 mg, 0.04 mmol) en DMF (1 ml) se añadió azida de sodio (13 mg, 0.20 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a 50°C durante 1 hora en un baño de arena y luego a 80°C durante 42 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas, lavadas con salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas hasta obtener un residuo amarillo de (S)-4-((R)-1-azidoetil)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (14 mg, 0.030 mmol, 74.2% de rendimiento). LCMS *m/z* 471.2 (M + H)⁺, Rt 0.92 min.

25 Etapa 5

30 A un matraz de fondo redondo que contenía (S)-4-((R)-1-azidoetil)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (14 mg, 0.03 mmol) y una barra de agitación se añadió THF (1 ml) y trimetilfosfina (0.06 ml, 0.06 mmol, 1.0 M en THF). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. Se produjo una segunda adición de trimetilfosfina (0.06 ml, 0.06 mmol) y la mezcla se dejó en agitación durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución saturada de NH₄Cl y EtOAc. Las fases se dividieron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar un residuo amarillo. El residuo se disolvió en DMSO y se purificó por HPLC en fase reversa. Las fracciones de producto fueron combinadas, congeladas y liofilizadas para producir (S)-4-((R)-1-aminoetil)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (2.6 mg, 4.60 µmol, 15% de rendimiento) como una sal de TFA. ¹H RMN (400 MHz, CD₃CN) δ 1.26 - 1.44 (m, 3 H) 1.68 (d, *J*=6.65 Hz, 3 H) 3.83 (quin, *J*=6.26 Hz, 1 H) 4.43 - 4.53 (m, 1 H) 7.46 (d, *J*=8.61 Hz, 2 H) 7.76 (s, 1 H) 7.89 (d, *J*=8.61 Hz, 2 H) 8.20 (br. s., 1 H). LCMS *m/z* 445.2 (M + H)⁺, Rt 0.65 min. HRMS (B) *m/z* 445.1211 (M + H)⁺, Rt 1.58 min.

40 Los compuestos en la Tabla 34a se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 380

Tabla 34a.

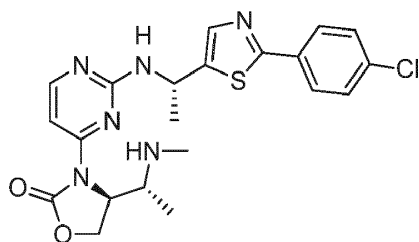
381	382	383

Tabla 34b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 34a.

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) δ ppm	HRMS
381: (S)-4-((R)-1-aminoetil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	(DMSO) 1.03 - 1.32 (m, 3 H) 1.55 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 3 H) 3.86 (br. s., 1 H) 4.51 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 5.23 (br. s., 1 H) 7.28 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1 H) 7.60 - 7.68 (m, 2 H) 7.73 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.83 (br. s., 1 H) 8.25 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 428.1598 (M + H) ⁺ ; Rt-1.12 min
382: (S)-4-((R)-1-aminoetil)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	(DMSO) 1.09 (br. s., 3 H) 1.56 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 4.45 - 4.54 (m, 1 H) 5.37 (br. s., 1 H) 7.00 (s, 1 H) 7.26 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1 H) 7.60 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.87 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 8.07 (br. s., 1 H) 8.24 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 429.1438 (M + H) ⁺ ; Rt-1.49 min
383: (S)-4-((R)-1-aminoetil)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(6-metilpiridin-3-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 1.24 (br. s., 1 H) 1.53 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 3 H) 2.64 (br. s., 3 H) 3.31 (br. s., 3 H) 4.42 (br. s., 1 H) 7.23 - 7.26 (m, 3 H) 7.40 (br. s., 1 H) 7.95 - 8.12 (m, 2 H) 8.67 (br. s., 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 455.2005 (M + H) ⁺ ; Rt-1.06 min

5

Ejemplo 384: (S)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-(metilamino)etil) oxazolidin-2-ona

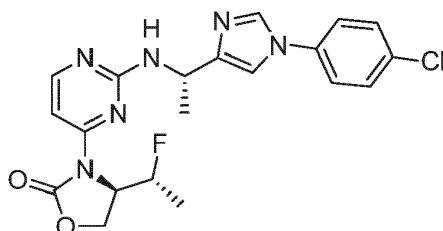


10 A un vial de microondas que contenía (S)-1-((R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-2-oxoxazolidin-4-il) metilsulfonato de etilo (20 mg, 0.04 mmol) en DMF (1 ml) se añadió metilamina (30 mg, 0.38 mmol, 40% en peso en H₂O). La mezcla de reacción resultante se dejó en agitación a 80°C durante 18 horas, después de lo cual se produjo una segunda adición de metilamina (0.1 ml, 40% en peso de H₂O). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas fueron combinadas y lavadas con salmuera, secadas (Na₂SO₄), filtradas y concentradas. El residuo se

disolvió en DMSO y se purificó por HPLC en fase reversa. Las fracciones de producto fueron combinadas, congeladas y liofilizadas para producir una sal de TFA de (S)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidina-4-il)-4-((R)-1-(metilamino) etil) oxazolidin-2-ona (3.4 mg, 5.87 μ mol, 15% de rendimiento). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (d, $J=5.87$ Hz, 3 H) 1.78 (d, $J=7.04$ Hz, 3 H) 2.70 (s, 3 H) 4.02 (br. s., 1 H) 4.14 (br. s., 2 H) 5.33 (br. s., 1 H) 5.73 (d, $J=6.26$ Hz, 1 H) 6.23 (d, $J=5.48$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H) 7.78 (s, 1 H) 7.83 (d, $J=8.22$ Hz, 2 H) 8.05 (d, $J=5.48$ Hz, 1 H). LCMS m/z 459.2 (M + H) $^+$, Rt 0.73 min. HRMS (B) m/z 459.1373 (M + H) $^+$, Rt 1.68 min.

5

Ejemplo 385: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona



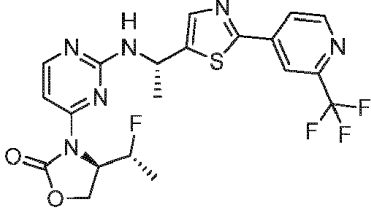
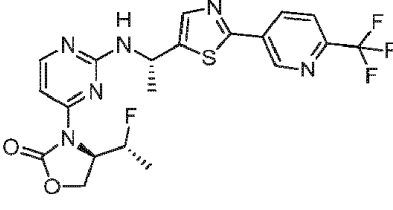
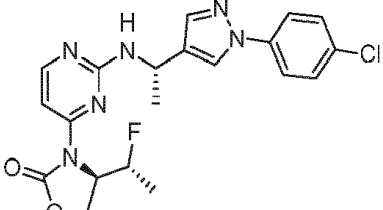
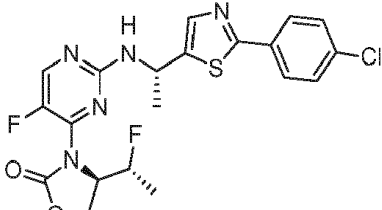
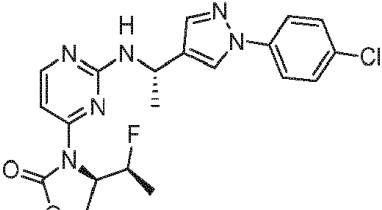
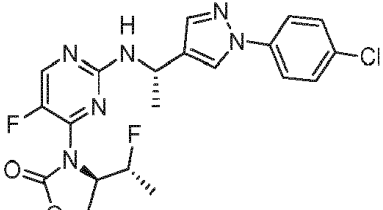
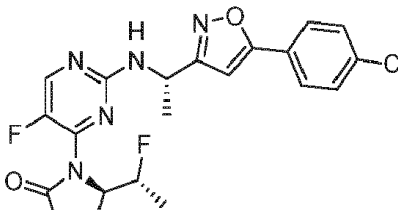
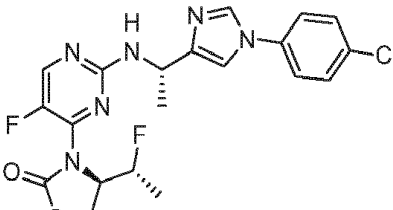
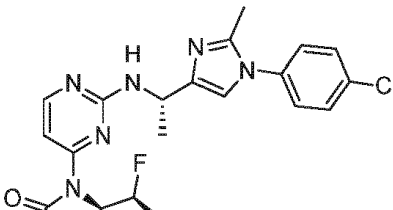
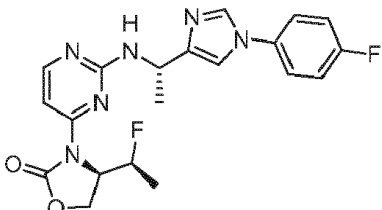
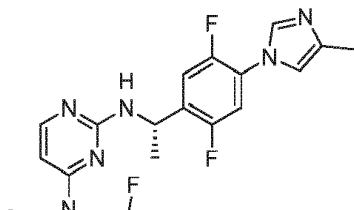
10 A un vial de microondas con barra de agitación se añadió (R)-4-((R)-1-fluoroetil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (20 mg, 0.09 mmol) y DMSO (1 ml). A esta mezcla de reacción se añadió (S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il) etanamina (34 mg, 0.13 mmol) y DIEA (46 μ l, 0.26 mmol). El vial se tapó luego y se calentó en un baño de arena precalentado a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purificó después por HPLC en fase reversa. Las fracciones de producto fueron combinadas, congeladas y liofilizadas para producir una sal de TFA de (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona (4.2 mg, 7.63 μ mol, rendimiento del 8.74%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (dd, $J=24.26, 6.26$ Hz, 3 H) 1.74 (d, $J=6.65$ Hz, 3 H) 4.52 - 4.58 (m, 2 H) 4.79 - 5.06 (m, 1 H) 5.29 (br. s., 1 H) 5.65 (t, $J=6.85$ Hz, 1 H) 7.41 (d, $J=8.61$ Hz, 2 H) 7.52 (s, 1 H) 7.57 (d, $J=9.00$ Hz, 2 H) 7.82 (d, $J=6.65$ Hz, 1 H) 7.98 (d, $J=7.04$ Hz, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 10.97 (d, $J=6.65$ Hz, 1 H). LCMS m/z 431.1 (M + H) $^+$, Rt 0.61 min. HRMS (B) m/z 431.1392 (M + H) $^+$, Rt 1.54 min.

15

20 Los compuestos en la Tabla 35a se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 385.

Tabla 35a.

386	387	388
389	390	391
392	393	394

		
395	396	397
		
398	399	400
		
401	402	
		

ES 2 665 619 T3

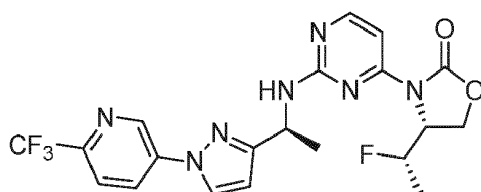
Tabla 35b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 35a.

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	HRMS
386: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	10.84 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 8.02 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 7.71 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2 H), 7.46 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 5.33 (quin, <i>J</i> =6.9 Hz, 1 H), 4.95 - 5.21 (m, 2 H), 4.58 - 4.71 (m, 1 H), 4.43 - 4.56 (m, 1 H), 1.75 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 1.17 (dd, <i>J</i> =23.9, 5.9 Hz, 3 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 432.1242 (M + H) ⁺ ; Rt-2.18 min
387: (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	1.18 (dd, <i>J</i> =24.26, 6.65 Hz, 3 H) 1.82 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 4.44 - 4.55 (m, 1 H) 4.57 - 4.66 (m, 1 H) 4.69 - 4.94 (m, 1 H) 5.00 - 5.13 (m, 1 H) 5.40 (quin, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 7.43 (d, <i>J</i> =8.22 Hz, 2 H) 7.75 (s, 1 H) 7.77 - 7.88 (m, 3 H) 8.04 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 11.00 (d, <i>J</i> =5.48 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 448.1014 (M + H) ⁺ ; Rt-2.27 min
388: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	1.36 (dd, <i>J</i> =23.87, 6.26 Hz, 3 H) 1.71 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 3 H) 4.46 - 4.58 (m, 1 H) 4.59 - 4.69 (m, 1 H) 4.86 - 5.12 (m, 2 H) 5.59 (br. s., 1 H) 7.42 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.57 (d, <i>J</i> =9.00 Hz, 3 H) 7.90 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 7.99 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 8.41 (br. s., 1 H) 11.02 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 431.1400 (M + H) ⁺ ; Rt-1.55 min
389: (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	1.26 (dd, <i>J</i> =21.91, 6.65 Hz, 3 H) 1.81 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 4.43 - 4.55 (m, 1 H) 4.57 - 4.65 (m, 1 H) 4.65 - 4.93 (m, 2 H) 5.33 (quin, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i> =8.22 Hz, 2 H) 7.71 (s, 1 H) 7.81 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.91 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 8.08 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 10.94 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 448.1007 (M + H) ⁺ ; Rt-2.22 min
390: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	1.48 (dd, <i>J</i> =23.48, 6.26 Hz, 3 H) 1.73 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 4.41 - 4.56 (m, 1 H) 4.67 (dd, <i>J</i> =9.20, 2.54 Hz, 1 H) 4.74 - 5.05 (m, 2 H) 5.22 (t, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 7.46 (d, <i>J</i> =8.22 Hz, 2 H) 7.70 (d, <i>J</i> =8.22 Hz, 2 H) 7.86 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 7.99 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 10.88 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 432.1233 (M + H) ⁺ ; Rt-2.16 min
391: (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	1.11 (dd, <i>J</i> =24.26, 7.04 Hz, 3 H) 1.90 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 4.40 - 4.48 (m, 1 H) 4.50 - 4.57 (m, 1 H) 4.66 - 4.89 (m, 1 H) 4.93 - 5.02 (m, 1 H) 5.30 - 5.41 (m, 1 H) 7.47 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.84 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 8.10 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 11.06 (d, <i>J</i> =4.30 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 433.1190 (M + H) ⁺ ; Rt-2.30 min
392: (R)-4-((R)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(2-(2-(trifluorometil) piridin-4-il)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	1.20 (dd, <i>J</i> =23.87, 6.26 Hz, 3 H) 1.84 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 4.46 - 4.55 (m, 1 H) 4.57 - 4.65 (m, 1 H) 4.68 - 4.93 (m, 1 H) 5.07 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1 H) 5.46 (t, <i>J</i> =6.85 Hz, 1 H) 7.80 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 7.86 (s, 1 H) 7.94 (d, <i>J</i> =5.09 Hz, 1 H) 8.04 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 8.83 (d, <i>J</i> =5.09 Hz, 1 H) 11.14 (br. s., 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 483.1232 (M + H) ⁺ ; Rt-2.06 min
393: (R)-4-((R)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(2-(6-(trifluorometil) piridin-3-il)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	1.20 (dd, <i>J</i> =23.87, 6.26 Hz, 3 H) 1.84 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 4.44 - 4.56 (m, 1 H) 4.57 - 4.65 (m, 1 H) 4.68 - 4.94 (m, 1 H) 5.07 (d, <i>J</i> =5.48 Hz, 1 H) 5.45 (t, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 7.72 - 7.88 (m, 3 H) 8.03 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 8.36 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 1 H) 9.21 (s, 1 H) 11.12 (br. s., 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 483.1233 (M + H) ⁺ ; Rt-2.07 min

ES 2 665 619 T3

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	HRMS
394: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	1.21 (dd, <i>J</i> =23.48, 6.65 Hz, 3 H) 1.69 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 3 H) 4.48 - 4.56 (m, 1 H) 4.59 - 4.64 (m, 1 H) 4.87 - 5.25 (m, 3 H) 7.43 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.62 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.67 (s, 1 H) 7.74 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 7.95 - 8.02 (m, 2 H) 10.74 (d, <i>J</i> =5.48 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 431.1407 (M + H) ⁺ ; Rt-1.95 min
395: (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil) tiazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	1.17 (dd, <i>J</i> =23.48, 4.70 Hz, 3 H) 1.76 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 3 H) 4.39 (dd, <i>J</i> =9.39, 4.30 Hz, 1 H) 4.60 (t, <i>J</i> =9.00 Hz, 1 H) 4.68 - 4.90 (m, 2 H) 5.32 (d, <i>J</i> =5.09 Hz, 1 H) 7.44 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.79 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.85 (s, 1 H) 8.19 (d, <i>J</i> =3.13 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 466.0916 (M + H) ⁺ ; Rt-2.32 min
396: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)	1.28 (dd, <i>J</i> =23.09, 6.65 Hz, 3 H) 1.68 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 3 H) 4.44 - 4.55 (m, 1 H) 4.57 - 4.65 (m, 1 H) 4.67 - 4.78 (m, 1 H) 4.81 -	HRMS (B) <i>m/z</i> 431.1407
pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	5.04 (m, 1 H) 5.09 (t, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 7.43 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.56 - 7.67 (m, 3 H) 7.84 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 10.73 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1 H)	(M + H) ⁺ ; Rt-1.88 min
397: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	1.24 (dd, <i>J</i> =23.87, 5.87 Hz, 3 H) 1.68 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 3 H) 4.39 (dd, <i>J</i> =9.39, 3.91 Hz, 1 H) 4.62 (t, <i>J</i> =9.00 Hz, 1 H) 4.76 - 4.99 (m, 2 H) 5.14 (q, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 7.43 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.57 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.76 (s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.15 (d, <i>J</i> =3.91 Hz, 1H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 449.1303 (M + H) ⁺ ; Rt-2.20 min
398: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil) isoxazol-3-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	1.15 (dd, <i>J</i> =24.26, 6.26 Hz, 3 H) 1.72 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 4.42 (dd, <i>J</i> =9.39, 4.30 Hz, 1 H) 4.62 (t, <i>J</i> =9.00 Hz, 1 H) 4.73 - 5.07 (m, 2 H) 5.17 - 5.23 (m, 1 H) 6.54 (s, 1 H) 7.45 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.68 (d, <i>J</i> =8.22 Hz, 2 H) 8.15 (d, <i>J</i> =3.52 Hz, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 450.1145 (M + H) ⁺ ; Rt-2.26 min
399: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	1.29 (dd, <i>J</i> =23.87, 5.09 Hz, 3 H) 1.75 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 3 H) 4.38 (d, <i>J</i> =6.26 Hz, 1 H) 4.58 (t, <i>J</i> =8.80 Hz, 1 H) 4.93 (br. s., 1 H) 5.32 (br. s., 1 H) 7.42 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 3 H) 7.56 (d, <i>J</i> =7.83 Hz, 2 H) 8.19 (br. s., 1 H) 8.62 (br. s., 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 449.1313 (M + H) ⁺ ; Rt-1.52 min
400: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	1.33 - 1.53 (m, 3 H) 1.71 (br. s., 3 H) 2.60 (s, 3 H) 4.54 (br. s., 1 H) 4.62 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 4.94 - 5.20 (m, 1 H) 5.69 (br. s., 1 H) 7.30 (d, <i>J</i> =8.22 Hz, 2 H) 7.59 (d, <i>J</i> =8.61 Hz, 2 H) 7.82 - 8.02 (m, 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 445.1556 (M + H) ⁺ ; Rt-1.42 min
401: (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	1.36 (dd, <i>J</i> =24.26, 5.87 Hz, 3 H) 1.72 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 3 H) 4.44 - 4.58 (m, 1 H) 4.63 (dd, <i>J</i> =9.19, 2.93 Hz, 1 H) 4.87 - 5.18 (m, 2H) 5.54 (br. s., 1 H) 7.39 - 7.58 (m, 3 H) 7.87 (d, <i>J</i> =6.65 Hz, 1 H) 7.97 (d, <i>J</i> =5.87 Hz, 1 H) 8.26 (br. s., 1 H) 10.95 (br. s., 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 415.1695 (M + H) ⁺ ; Rt-1.34 min
402: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il) fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	1.32 (dd, <i>J</i> =23.09, 6.26 Hz, 3 H) 1.66 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 3 H) 2.45 (s, 3 H) 4.45 - 4.56 (m, 1 H) 4.63 (dd, <i>J</i> =9.00, 2.74 Hz, 1 H) 4.70 - 4.97 (m, 2 H) 5.48 (quin, <i>J</i> =6.95 Hz, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.56 (dd, <i>J</i> =10.17, 6.65 Hz, 1 H) 7.86 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 8.00 (d, <i>J</i> =7.04 Hz, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 11.07 (br. s., 1 H)	HRMS (B) <i>m/z</i> 447.1761 (M + H) ⁺ ; Rt-1.20 min

Ejemplo 403: (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



5 Una solución de (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (10 mg, 0.044 mmol), (S)-1-(1-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazol-3-il)etanamina (19 mg, 0.065 mmol, 1.5 equiv) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.031 ml, 0.175 mmol, 4 equiv) en DMSO (0.5 ml) se calentó a 90°C durante 3 horas. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente. La purificación por HPLC en fase reversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(1-(6-(trifluorometil)piridina-3-il)-1H-pirazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (14 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 55%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.83 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 9.06 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.15 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1 H), 7.93 - 8.04 (m, 2 H), 7.81 (dd, J=7.7, 6.3 Hz, 2 H), 6.61 (d, J=2.6 Hz, 1 H), 5.28 (quin, J=7.1 Hz, 1 H), 4.96 - 5.17 (m, 1 H), 4.68 - 4.81 (m, 1 H), 4.62 (dd, J=9.1, 3.2 Hz, 1 H), 4.45 - 4.54 (m, 1 H), 1.72 (d, J=7.1 Hz, 3 H), 1.14 - 1.29 (m, 3 H); HRMS *m/z* 466.1625 (M + H)⁺; Rt-1.83 min.

Los compuestos en la Tabla 36a se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación del Ejemplo 403.

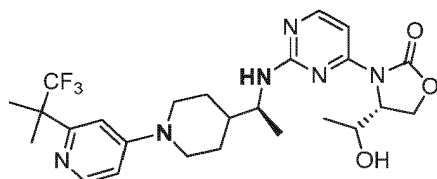
15 Tabla 36a.

404	405	406

Tabla 36b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN y señal de LCMS para cada compuesto enumerado en la Tabla 36a.

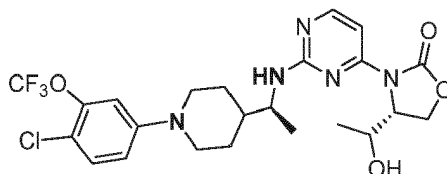
Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	LCMS
404: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona	8.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.48 (m, 4H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	LCMS <i>m/z</i> 417.1 (M + H) ⁺ ; Rt-0.59 min.
405: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona	8.25 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.47 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.50 (m, 4H), 1.66 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	LCMS <i>m/z</i> 418.2 (M + H) ⁺ ; Rt-0.82 min.
406: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	7.96 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.05 - 4.90 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.34 - 1.20 (m, 3H)	LCMS <i>m/z</i> 445.2 (M + H) ⁺ ; Rt-0.67 min.

Ejemplo 407 (R)-4-(((S)-1-hidroxietil)-3-(2-(((S)-1-(1-(2-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)piridin-4-il)piperidin-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



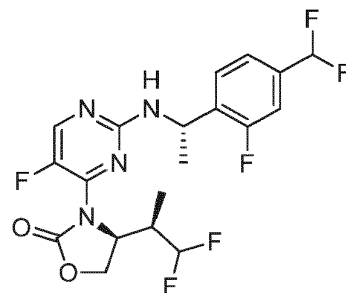
5 El Ejemplo 407 se preparó usando un método similar al descrito para la preparación del Ejemplo 28. El producto se purificó por HPLC en fase reversa. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.23 (d, $J = 4.18$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 4.88$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 4.88$ Hz, 1H), 6.68 (br, s, 1H), 6.68 - 6.63 (m, 1H), 5.03 (br, s, 1H), 4.80 (br, s, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 3H), 4.09 - 3.91 (m, 3H), 2.90 - 2.79 (m, 2H), 1.99 - 1.79 (m, 2H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 1.52 - 1.32 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.97$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.27$ Hz, 3H), HRMS(C) tR = 3.62 min; MS m/z 523.2649 (M+H)+

10 **Ejemplo 408** (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)piperidin-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona



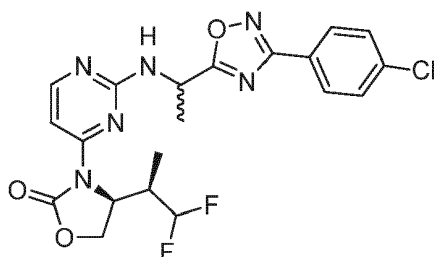
15 El Ejemplo 408 se preparó usando un método similar al descrito para la preparación del Ejemplo 28. La forma de sal de TFA del producto se convirtió en una forma de base libre usando un cartucho PL-HCO₃ MP SPE, eluyendo con MeOH. ^1H RMN (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 8.07 (d, $J = 5.33$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 4.33$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 9.48$ Hz, 1H), 6.76 - 6.68 (m, 2H), 4.98 (br, s, 1H), 4.69 (br, s, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 3H), 3.90 (br, s, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 2.68 - 2.56 (m, 2H), 1.86 - 1.15 (m, 6H), 1.12 (d, $J = 6.52$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 4.74$ Hz, 3H), HRMS(C) tR = 4.44 min; MS m/z 530.1782 (M+H)+

Ejemplo 409 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona



20 Una mezcla de (S)-3-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona (40 mg, 0.135 mmol), clorhidrato de (S)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etanamina (61.1 mg, 0.271 mmol), base de Huenig (0.095 ml, 0.541 mmol) en DMSO (0.7 ml) en atmósfera de argón se calentó a 107°C durante unas 16 h. La mezcla se diluyó con DMSO y agua, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC en fase reversa. Las fracciones seleccionadas se recogieron y se liofilizaron proporcionando (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona como su sal de ácido trifluoroacético (35.4 mg). ^1H RMN (400 Mhz, CD_3OD) δ ppm 8.26 (br. s., 1 H), 7.42 - 7.54 (m, 1 H), 7.23 - 7.33 (m, 2 H), 6.55 - 6.91 (m, 1 H), 5.26 (q, $J=6.9$ Hz, 1 H), 4.52 (t, $J=9.0$ Hz, 1 H), 4.36 - 4.45 (m, 1 H), 1.53 (d, $J=7.0$ Hz, 4 H), 0.78 (br. s., 3 H). HRMS m/z 449.1412 (M + H)+; Rt-2.27 min.

30 **Ejemplos 410 y 411** (S)-3-(2-((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona/(S)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona



Una mezcla de (S)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (40 mg, 0.153 mmol), (S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina/(R)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etanamina (mezcla de diastereómeros -3/1, 37.7 mg, 0.168 mmol) y base de Huenig (0.059 ml, 0.337 mmol) en DMSO (0.7 mmol) en atmósfera de argón se calentó/irradió en el microondas a 140°C por 15 min. La mezcla se diluyó con DMSO y agua, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC en fase reversa. Se recogieron las fracciones seleccionadas y se liofilizaron proporcionando (S)-3-(2-((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidina-4-il)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona (31.8 mg, primer producto eluido) y (S)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona (11.5 mg, segundo producto eluido) como sus sales de ácido trifluoroacético.

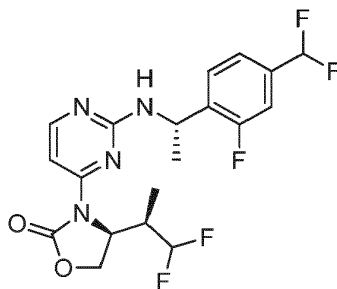
410: Primer producto eluido: ¹H RMN (500 Mhz, CD₃OD) δ ppm 8.22 (s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 5.84 (m, 1H), 5.49 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.13 (dt, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.21 (m, 2H), 2.74 (m, 1H), 1.75 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90 (br. s, 3H). HRMS *m/z* 465.1260 (M + H)⁺; Rt-2.41 min.

411: Segundo producto eluido: ¹H RMN (500 Mhz, CD₃OD) δ ppm 8.19 (dd, J = 7.5, 6.0 Hz, 1H), 8.10 - 7.91 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.08 (td, J = 55.6, 3.5 Hz, 1H), 5.40 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.59 - 4.42 (m, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.03 (s, 1H), 1.72 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 7.2 Hz, 3H). HRMS *m/z* 465.1250 (M + H)⁺; Rt-2.42 min.

Los siguientes Ejemplos se prepararon usando un método similar al descrito para la preparación de los Ejemplos 410/411

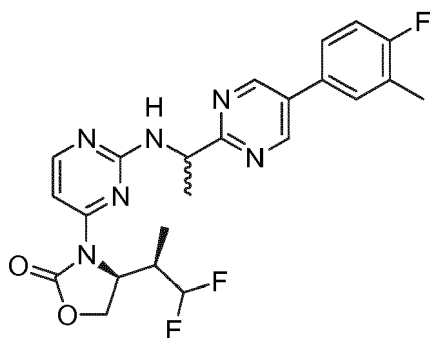
20 Ejemplo 412

(S)-3-(2-(((S)-1-(4-(difluorometil)-2-fluorofenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona



¹H RMN (400 Mhz, CD₃OD) δ ppm 8.19 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.47 - 7.56 (m, 1 H), 7.28 - 7.40 (m, 2 H), 6.60 - 6.95 (m, 1 H), 5.57 - 5.95 (m, 1 H), 5.47 (m, J=5.1 Hz, 1 H), 5.12 (dt, J=7.8, 3.13 Hz, 1 H), 4.46 - 4.60 (m, 2 H), 1.63 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 0.77 - 0.95 (m, 3 H). HRMS *m/z* 431.1506 (M + H)⁺; Rt-2.09 min.

Ejemplo 413 y 414 (S)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenilo) pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona/(S)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



5 Una mezcla de (S)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona 30 mg, 0.115 mmol, 1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etanamina (53.1 mg, 0.230 mmol), base de Huenig 0.05 ml, 0.287 mmol en DMSO (0.7 ml) en atmósfera de argón se calentó a 120°C por -16 h. Se añadió amina adicional (2 eq) y se continuó calentando durante 3 horas. Se añadió más amina (2 eq) y se continuó calentando durante 3 horas. La mezcla se diluyó con DMSO y agua, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC en fase reversa. Se recogieron fracciones seleccionadas y se liofilizaron proporcionando (S)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona/(S)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona como sus sales de ácido trifluoroacético como sólidos blanquecinos.

10 413: Primer producto eluido (2.8 mg): ¹H RMN (500 Mhz, CD₃OD) δ ppm 8.98 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 2H), 7.18 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.40 - 5.96 (m, 1H), 5.25 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.34 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 7.2 Hz, 3H). HRMS m/z 473.1916 (M + H)⁺; Rt-2.12 min.

15 414: Segundo producto eluido (2.9 mg): ¹H RMN (500 Mhz, CD₃OD) δ ppm 8.96 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.17 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.92 (t, J = 56.9 Hz, 1H), 5.30 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 5.13 (dt, J = 6.9, 3.3 Hz, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.34 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.64 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H). HRMS m/z 473.1919 (M + H)⁺; Rt-2.17 min.

20 Los compuestos en la Tabla 37a se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de los Ejemplos 35, 36 o 37/38.

Tabla 37a

415	416	417
418	419	420

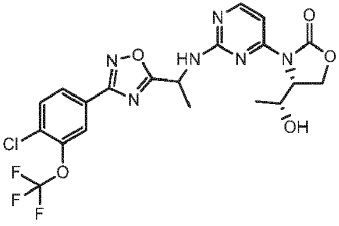
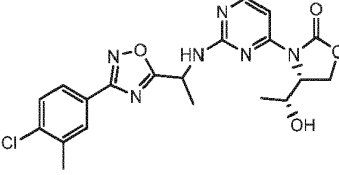
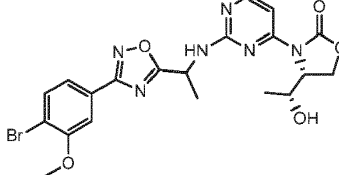
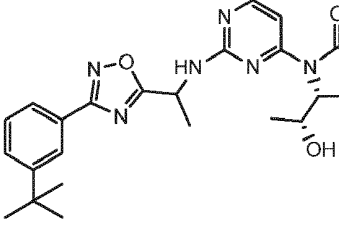
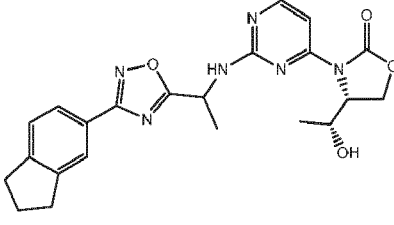
		
421	422 y 423	
		

Tabla 37b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN, condiciones de separación quiral y señal de LCMS para los compuestos enumerados en la Tabla 37a.

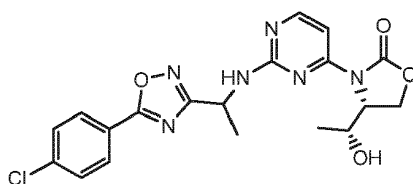
Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
415: (R)-4-((R)-1-hidroxiethyl)-3-(2-(((S)-1-(3-(1-metil-1H-indol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna OD-H 21x250mm 30% MeOH + 20 mM NH ₄ OH en CO ₂ , flujo 80 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxiethyl)-3-(2-(((R)-1-(3-(1-metil-1H-indol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxiethyl)-3-(2-(((S)-1-(3-(1-metil-1H-indol-6-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona
	415: Pico 2: (11 mg): (CDCl ₃) δ 8.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 3.0, 0.9 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.96 - 4.81 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 9.3, 8.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.19 (s, 1H), 2.63 (s, 8H), 1.80 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 0.96 (d, J = 6.4 Hz, 3H). HRMS(B) m/z 449.1812RT = 2.18 min.
416: (R)-4-((R)-1-hidroxiethyl)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna IA-H 21x250mm 15% MeOH en CO ₂ , flujo 80 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-4-((R)-1-hidroxiethyl)-3-(2-(((R)-1-(3-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona y (R)-4-((R)-1-hidroxiethyl)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona
	416: Pico 2 (62 mg): (CDCl ₃) δ 8.25 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.95 (dt, J = 2.3, 1.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.46 (m, 2H), 7.40 (ddt, J = 8.3, 2.5, 1.1 Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.86 (ddd, J = 8.4, 4.7, 2.5 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.77 (s, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 3H), 1.34 - 1.19 (m, 1H), 1.03 (s, 3H). HRMS(B) m/z 480.1369. RT = 2.67 min. RT quiral = 4.80 min

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
417: (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(1,2-dimetil-1H-indol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna IA 21x250mm 40% MeOH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(1,2-dimetil-1H-indol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(1,2-dimetil-1H-indol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona.
	417: Pico 2 (120 mg): (CDCl ₃) δ 8.16 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 7.45 (dt, <i>J</i> = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.21 (m, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 1H), 5.47 - 5.19 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 3H), 4.81 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 4.3, 2.4 Hz, 1H), 4.52 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, <i>J</i> = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.52 (s, 2H), 2.51 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 3H), 0.86 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 463.1968. RT = 2.23 min. RT quiral = 3.35 min
418: (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna AD-H 21x250mm 15% MeOH + 10 mM NH ₄ OH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) 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-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-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-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
	418: Pico 2 (120 mg): CDCl ₃ δ 8.25 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.05 (p, <i>J</i> = 1.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.70 - 7.49 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 5.51 - 5.35 (m, 1H), 4.85 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 4.8, 2.5 Hz, 1H), 4.54 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 2.72 (s, 1H), 1.79 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.63 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 515.1243. RT quiral = 4.20 min
419: (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-cloro-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna IA 21x250mm 30% MeOH en CO ₂ , flujo 75 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-cloro-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-cloro-3-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
	419: Pico 2 (92 mg) (CDCl ₃) δ 8.20 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, <i>J</i> = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 5.33 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.84 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 3H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, <i>J</i> = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> = 41.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.12 - 0.85 (m, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 411.1365. RT quiral = 2.85 min
420: (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-bromo-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna IA 21x250mm 30% MeOH en CO ₂ , flujo 90 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(4-bromo-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-bromo-3-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona
	420: Pico 2 (96 mg) (CDCl ₃) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 3H), 5.37 (s, 1H), 4.84 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 4.7, 2.4 Hz, 1H), 1.91 - 1.72 (m, 3H), 4.55 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 1.02 (s, 3H). HRMS(B) <i>m/z</i> 504.0757. RT quiral = 3.50 min

Ejemplo: Nombre	Condiciones de separación quiral, identificación de picos y datos analíticos
421: (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-(tert-butil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna IA-H 21x250mm 15% MeOH en CO ₂ , flujo 80 g/min, recolección a 238 nm UV) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(3-(tert-butil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-(tert-butil)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona
	421:Pico 2 (62 mg) : (CDCl ₃) δ 8.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dt, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.51 (m, 1H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.92 - 5.68 (m, 1H), 5.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.86 (ddd, J = 8.4, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 9.4, 8.3 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 3.00 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.08 (q, J = 5.5 Hz, 1H), 1.00 (s, 3H). HRMS(B) m/z 452.2172. RT = 2.88 min. RT quiral = 5.20 min
422 y 423: (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona	La separación quiral fue lograda mediante una columna de cromatografía quiral SFC (Columna ID 21x250mm 40% IPA + 10 mM NH ₄ OH en CO ₂ , flujo 75 g/min, 222 nm UV collection) para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona
	422: Primer producto eluido (15 mg): ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.24 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.27 (d, J = 43.6 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.09 (m, 2H), 3.51 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.98 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.14 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.75 - 1.62 (m, 0H), 1.21 (dd, J = 14.9, 6.3 Hz, 4H), 1.14 (d, J = 5.5 Hz, 1H). HRMS(D) m/z 437.1944 (M+H). RT = 3.57 min. RT quiral = 2.35 min.
	423: segundo producto eluido (63 mg): ¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.25 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.85 (ddd, J = 8.4, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.97 (t, J = 7.4 Hz, 5H), 2.13 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 7.2
	Hz, 3H), 1.63 (s, 1H), 1.23 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 0.98 (d, J = 7.1 Hz, 4H). HRMS(D) m/z 437.1942 (M+H). RT = 3.58 min. RT quiral = 3.50 min.

Ejemplo 424 y 425

(4R)-3-(2-(((1-(5-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil)oxazolidin-2-ona



- 5 A solution of (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (150 mg, 0.529 mmol), 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-etilamina (118 mg, 0.529 mmol, 1.0 equiv), and DIEA (0.185 mL, 1.059 mmol, 2.0 equiv) in DMSO (2 mL) was heated at 110 °C for 120 min. The reaction mixture was diluted con EtOAc (20 mL) and washed con Agua (10 mL), 4% brine (10 mL), concentrated *in vacuo*. The crude material, (R)-5-((R)-1-tert-Butoxi-etil)-

1-(2-{1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-etilamino}-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona, was carried to the next step without further purification.

5 Una solución de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (150 mg, 0.529 mmol), 1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-etilamina (118 mg, 0.529 mmol, 1.0 equiv), y DIEA (0.185 ml, 1.059 mmol, 2.0 equiv) en DMSO (2 ml) se calentó a 110°C durante 120 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (10 ml), salmuera al 4% (10 ml) y se concentró al vacío. El material crudo, (R)-5-((R)-1-(tert-Butoxi-etil)-1-(2-{1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-etilamino}-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona, se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

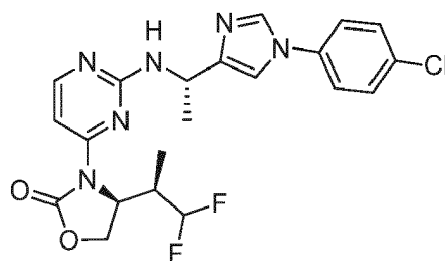
10 (R)-5-((R)-1-(tert-Butoxi-etil)-1-(2-{1-[3-(4-cloro-fenil)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-etilamino}-pirimidin-4-il)-imidazolidin-2-ona (200 mg, 0.411 mmol) se trató con 10:1 de TFA/agua (10 ml) durante 2 horas. La reacción fue concentrada in vacuo y neutralizado pasando a través de una columna de MP-carbonato eluyendo con MeOH/DCM/MeOH y columna instantánea (sílice, 15 µ, 40 g) eluyendo con 5-60% de EtOAc/heptano durante 2.5 horas para dar (R)-3-(2-(((R)-1-(5-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona y (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi)etil) oxazolidin-2-ona

15 424: primer producto eluido (45 mg, 50.8%). HRMS m/z 430.1156.

425: segundo producto eluido (46 mg, 52.0%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H), 8.09 (dq, $J = 8.4, 2.0, 1.6$ Hz, 3H), 7.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 5.48 - 5.27 (m, 1H), 4.94 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.63 - 4.40 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 7.1$ Hz, 0H), 1.83 - 1.72 (m, 3H). HRMS m/z 430.1156.

Ejemplo 426

20 (S)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona

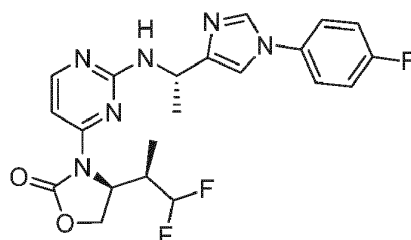


25 Una mezcla de (S)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (23.35 mg, 0.089 mmol), (S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina hidrocloreto (30 mg, 0.116 mmol) y base de Huenig (0.047 ml, 0.268 mmol) en DMSO (0.6 ml) en atmósfera de argón se calentó a 80°C durante -16 h. La mezcla se diluyó con DMSO y agua, se filtró a través de un filtro de jeringa y se purificó por HPLC en fase reversa. Se recogieron fracciones seleccionadas y se liofilizaron proporcionando (S)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona como su sal de ácido trifluoroacético (30.2 mg) en la forma de un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (400 Mhz, CD_3OD) δ ppm 9.07 (br. s., 1 H), 8.24 (d, $J=6.3$ Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.53 - 7.72 (m, 5 H), 5.64 - 6.06 (m, 1 H), 5.36 (q, $J=6.9$ Hz, 1 H), 5.07 - 5.23 (m, 1 H), 4.41 - 4.62 (m, 2 H), 2.62 - 2.90 (m, 1 H), 1.71 (d, $J=6.7$ Hz, 3 H), 0.97 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H); LCMS m/z 463.2 (M + H) $^+$, Rt 0.64 min.

30 El siguiente Ejemplo se preparó usando un método similar al descrito para la preparación del Ejemplo 426.

Ejemplo 427

35 (S)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



$^1\text{H RMN}$ (400 Mhz, CD_3OD) δ ppm 9.13 (s, 1 H), 8.25 (d, $J=6.7$ Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.61 - 7.73 (m, 3 H), 7.36 (m, $J=8.6, 8.6$ Hz, 2 H), 5.69 - 6.06 (m, 1 H), 5.37 (q, $J=6.7$ Hz, 1 H), 5.10 - 5.18 (m, 1 H), 4.46 - 4.59 (m, 2 H), 2.67 - 2.82 (m, 1 H), 1.72 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 0.98 (d, $J=7.4$ Hz, 3 H) LCMS m/z 447.2 (M + H) $^+$, Rt 0.57 min.

Los ejemplos en la Tabla 38a se prepararon usando métodos similares a los descritos para la preparación de los Ejemplos 385 y 403.

Tabla 38a.

428	429	430
431	432	433
434	435	436
437	438	439
440	441	442

<p>443</p>	<p>444</p>	<p>445</p>
<p>446</p>	<p>447</p>	<p>448</p>
<p>449</p>	<p>450</p>	<p>451</p>
<p>452</p>	<p>453</p>	<p>454</p>

455	456	457
458	459	460
461	462	463
464	465	

ES 2 665 619 T3

Tabla 38b. Nombre químico, desplazamientos químicos en RMN, condiciones de separación quiral y señal de LCMS para los compuestos enumerados en la Tabla 38a.

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
428: (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 11.13 (d, J=5.9 Hz, 1 H), 8.84 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.06 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.89 - 7.96 (m, 2 H), 7.80 (s, 1 H), 5.34 - 5.44 (m, 1 H), 4.81 - 4.90 (m, 1 H), 4.66 - 4.78 (m, 2 H), 4.59 - 4.65 (m, 1 H), 4.47 - 4.55 (m, 1 H), 1.83 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.21 - 1.32 (m, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 483.1; Rt = 0.79 min.
429: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.22 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 7.75 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=8.9 Hz, 2 H), 7.11 (s, 1H), 5.57 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 5.02 - 5.14 (m, 1 H), 4.75 - 4.89 (m, 1 H), 4.56 - 4.64 (m, 2 H), 4.43 - 4.53 (m, 2 H), 1.61 (d, J=6.8 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 435.1; Rt = 0.62 min.
430: (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.62 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 8.14 - 8.21 (m, 1 H), 7.48 (dd, J=8.9, 4.4 Hz, 3 H), 7.24 - 7.34 (m, 2 H), 5.38 (br. s., 1 H), 4.88 - 5.03 (m, 1 H), 4.42 - 4.73 (m, 4 H), 1.75 (t, J=6.3 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 419.2; Rt = 0.57 min.
431: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.63 (br. s., 1 H), 8.17 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.36 - 7.52 (m, 4 H), 5.36 (br. s., 1 H), 4.94 (d, J=18.7 Hz, 1 H), 4.43 - 4.74 (m, 4 H), 1.74 (d, J=7.1 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 437.2; Rt = 0.59 min.
432: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.57 (s, 1 H), 8.18 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.63 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.48 (br. s., 1 H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 1 H), 5.33 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 4.84 - 4.98 (m, 1 H), 4.54 - 4.74 (m, 3 H), 4.48 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 1.73 (d, J=6.5 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 453.1; Rt = 0.64 min.
433: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.56 (s, 1 H), 8.18 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.63 (m, 1 H), 7.33 - 7.48 (m, 3 H), 5.34 (br. s., 1 H), 4.85 - 5.00 (m, 1 H), 4.41 - 4.75 (m, 4 H), 1.73 (d, J=7.0 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 453.1; Rt = 0.64 min.
434: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-(difluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.67 (s, 1 H), 8.17 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.51 - 7.57 (m, 1H), 6.58 - 6.90 (m, 1 H), 5.38 (d, J=6.5 Hz, 1 H), 4.86 - 5.01 (m, 1 H), 4.41 - 4.75 (m, 4 H), 1.75 (d, J=7.1 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 451.2; Rt = 0.61 min.
435: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.60 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 7.84 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 6.78 - 7.10 (m, 1 H), 5.33 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 4.85 - 4.99 (m, 1 H), 4.42 - 4.73 (m, 4 H), 1.73 (d, J=7.1 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 469.2; Rt = 0.63 min.
436: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3,5-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.63 (s, 1 H), 8.16 (dd, J=3.3, 2.0 Hz, 1 H), 7.51 (br. s., 1 H), 7.09 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 6.97 - 7.05 (m, 1 H), 5.35 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 4.40 - 4.93 (m, 5 H), 1.73 (d, J=7.0 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 437.1; Rt = 0.59 min.
437: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.13 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 6.57 (s, 1 H), 5.18 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 4.93 - 5.08 (m, 1 H), 4.64 - 4.72 (m, 1 H), 4.55 (dd, J=8.7, 7.2 Hz, 1 H), 4.27 - 4.52 (m, 2 H), 1.71 (d, J=7.1 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 436.1; Rt = 0.91 min.

ES 2 665 619 T3

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
438: (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.18 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.75 - 7.80 (m, 2 H), 7.44 - 7.50 (m, 2 H), 5.28 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 4.80 - 4.93 (m, 1 H), 4.68 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 4.42 - 4.49 (m, 1 H), 4.16 - 4.41 (m, 2 H), 1.77 (d, J=7.0 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 452.1; Rt = 0.93 min.
439: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.13 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H), 7.31 - 7.37 (m, 2 H), 7.14 - 7.18 (m, 1 H), 5.41 (br. s., 1 H), 4.77 - 4.96 (m, 1 H), 4.46 - 4.72 (m, 4 H), 2.60 (s, 3 H), 1.70 (d, J=6.9 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 449.2; Rt = 0.65 min.
440: (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(2-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)tiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.85 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.92 - 7.96 (m, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 5.36 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 4.78 - 4.91 (m, 1 H), 4.24 - 4.72 (m, 4 H), 1.79 (d, J=6.9 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 487.1; Rt = 0.86 min.
441: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.88 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=3.0 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=6.2 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.21 - 7.33 (m, 2 H), 5.19 - 5.30 (m, 1 H), 4.78 (br. s., 1 H), 4.64 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 4.41 - 4.49 (m, 1 H), 4.09 - 4.37 (m, 2 H), 2.90 (s, 3 H), 1.63 (d, J=6.9 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 462.2; Rt = 0.60 min.
442: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(6-metilpiridin-3-il)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 9.01 (s, 1 H), 8.33 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=3.2 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 2 H), 5.18 - 5.29 (m, 1 H), 4.06 - 4.83 (m, 5 H), 2.89 (s, 3 H), 1.62 (d, J=7.0 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 462.1; Rt = 0.61 min.
443: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.89 (s, 1 H), 8.15 (dd, J=3.7, 1.2 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.17 - 7.30 (m, 2 H), 5.28 (d, J=5.7	LCMS (B) <i>m/z</i> 516.1; Rt = 0.97 min.
	Hz, 1 H), 4.77 - 4.90 (m, 1 H), 4.67 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 4.49 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 4.07 - 4.29 (m, 2 H), 1.66 (d, J=6.7 Hz, 3 H)	
444: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.85 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.15 (dd, J=3.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.67 (d, J=4.9 Hz, 1 H), 7.21 - 7.33 (m, 2 H), 5.28 (br. s., 1 H), 4.81 (d, J=14.6 Hz, 1 H), 4.67 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 4.45 - 4.53 (m, 1 H), 4.07 - 4.33 (m, 2 H), 1.63 - 1.68 (m, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 516.0; Rt = 0.96 min.
445: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.82 (s, 1 H), 8.18 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J=10.3, 6.0 Hz, 1 H), 7.27 - 7.30 (m, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 5.19 - 5.28 (m, 1 H), 4.74 (br. s., 1 H), 4.64 (t, J=8.6 Hz, 1 H), 4.39 - 4.47 (m, 1 H), 4.13 - 4.32 (m, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 1.63 (d, J=7.0 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 451.1; Rt = 0.58 min.
446: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.72 (s, 1 H), 8.18 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.79 - 7.91 (m, 1 H), 7.61 (br. s., 1 H), 7.33 - 7.48 (m, 2 H), 6.94 (t, J=54.0 Hz, 1 H), 5.34 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 4.71 - 5.05 (m, 2 H), 4.55 - 4.65 (m, 1 H), 4.50 (dd, J=8.4, 6.5 Hz, 1 H), 1.74 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.33 (dd, J=23.5, 6.7 Hz, 3 H)	LCMS <i>m/z</i> 483.0 (M + H) ⁺ , Rt 0.68 min; HPLC 2.801 min.

ES 2 665 619 T3

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
447: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-(difluorometil) fenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.81 (s, 1 H), 8.18 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.76 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 2 H), 6.74 (t, J=56.0 Hz, 1 H), 5.38 (q, J=6.7 Hz, 1 H), 4.73 - 5.06 (m, 2 H), 4.59 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 4.45 - 4.53 (m, 1 H), 1.76 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.34	LCMS m/z 465.0 (M + H) ⁺ , Rt 0.65 min; HPLC 2.624 min.
	(dd, J=23.5, 6.3 Hz, 3 H).	
448: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.73 (s, 1 H), 8.18 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.64 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.57 (br. s., 1 H), 7.29 - 7.44 (m, 2 H), 5.34 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 4.73 - 4.87 (m, 1 H), 4.59 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 4.45 - 4.53 (m, 1 H), 1.74 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.33 (dd, J=23.1, 6.3 Hz, 3 H)	LCMS m/z 467.0 (M + H) ⁺ , Rt 0.69 min; HPLC 2.847 min.
449: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3,5-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.58 (s, 1 H), 8.18 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.53 (br. s., 1 H), 7.09 (d, J=5.1 Hz, 2 H), 7.00 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 5.29 - 5.36 (m, 1 H), 5.00 (br. s., 1 H), 4.87 (br. s., 1 H), 4.70 - 4.83 (m, 1 H), 4.54 - 4.64 (m, 1 H), 4.46 - 4.53 (m, 1 H), 1.73 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.33 (dd, J=23.1, 6.3 Hz, 3 H).	LCMS m/z 451.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.64 min; HPLC 2.132 min.
450: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.64 (s, 1 H), 8.18 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.51 (br. s., 1 H), 7.44 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 5.35 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 5.01 (br. s., 1 H), 4.89 (br. s., 1 H), 4.71 - 4.86 (m, 1 H), 4.54 - 4.64 (m, 1 H), 4.44 - 4.53 (m, 1 H), 1.74 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.33 (dd, J=23.5, 6.7 Hz, 3 H).	LCMS m/z 449.0 (M + H) ⁺ , Rt 0.67 min; HPLC 2.354 min.
451: (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.61 (s, 1 H), 8.18 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=8.4, 4.1 Hz, 3 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 5.35 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 4.70 - 4.85 (m, 1 H), 4.54 - 4.62 (m, 1 H), 4.45 - 4.53 (m, 1 H), 1.75 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.33 (dd, J=23.1, 6.3 Hz, 3 H).	LCMS m/z 433.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.61 min; HPLC 1.997 min.
452: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.11 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.46 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 6.54 (s, 1 H), 5.17 (d, J=5.1 Hz, 1 H), 4.69 - 4.92 (m, 2 H), 4.51 - 4.65 (m, 2 H), 1.70 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.30 (dd, J=23.1, 6.3 Hz, 3 H).	LCMS m/z 450.0 (M + H) ⁺ , Rt 0.96 min; HPLC 4.131 min.
453: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 8.14 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 7.43 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 5.08 (q, J=6.7 Hz, 1 H), 4.65 - 4.87 (m, 2 H), 4.59 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 4.47 - 4.55 (m, 1 H), 1.66 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.22 (dd, J=23.5, 6.7 Hz, 3 H).	LCMS m/z 449.0 (M + H) ⁺ , Rt 0.92 min; HPLC 3.864 min.
454: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3,5-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 10.92 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 8.30 (br. s., 1 H), 7.99 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.57 (br. s., 1 H), 6.92 - 7.11 (m, 3 H), 5.48 (d, J=6.3 Hz, 1 H), 4.84 - 5.14 (m, 2 H), 4.59 - 4.70 (m, 1 H), 4.48 - 4.57 (m, 1 H), 1.69 (d, J=6.7 Hz, 3 H), 1.34 (dd, J=23.5, 5.9 Hz, 3 H).	LCMS m/z 433.2 (M + H) ⁺ , Rt 0.59 min; HPLC 1.946 min.
455: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 10.91 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 8.24 (br. s., 1 H), 7.98 (d, J=6.7 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.82 (t, J=7.4 Hz, 1 H), 7.58 (br. s., 1 H), 7.30 - 7.43 (m, 2 H), 6.94 (dt, J=55.6, 1.0 Hz, 1 H), 5.44 (br. s., 1 H), 4.80 - 5.22 (m, 2 H), 4.64 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 4.54 (t, J=8.8 Hz, 1 H), 1.71 (d, J=6.3 Hz, 3 H), 1.36 (dd, J=23.5, 6.3 Hz, 3 H).	LCMS m/z 465.2 (M + H) ⁺ , Rt 0.63 min; HPLC 2.191 min.

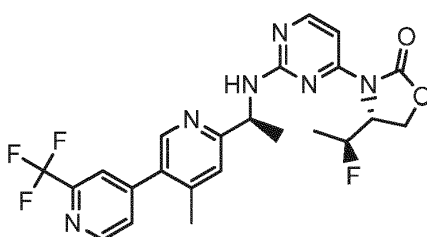
ES 2 665 619 T3

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
456: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-difluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 11.00 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 7.99 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 7.75 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.2 Hz, 2 H), 6.74 (t, <i>J</i> =55.6 Hz, 1 H), 5.58 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H), 4.91 - 5.14 (m, 2 H), 4.60 - 4.68 (m, 1 H), 4.49 - 4.59 (m, 1 H), 1.72 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3 H), 1.36 (dd, <i>J</i> =23.5, 6.3 Hz, 3 H).	LCMS <i>m/z</i> 447.3 (M + H) ⁺ , Rt 0.58 min; HPLC 1.898 min.
457: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 10.97 (d, <i>J</i> =7.4 Hz, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.99 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 7.90 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 7.50 - 7.65 (m, 2 H), 7.37 (d, <i>J</i> =5.9 Hz, 2 H), 5.53 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 4.87 - 5.19 (m, 2 H), 4.60 - 4.70 (m, 1 H), 4.44 - 4.59 (m, 1 H), 1.71 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3 H), 1.36 (dd, <i>J</i> =23.5, 5.9 Hz, 3 H).	LCMS <i>m/z</i> 449.1 (M + H) ⁺ , Rt 0.63 min; HPLC 2.193 min.
458: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 10.94 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 7.88 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 7.62 (t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.31 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.3 Hz, 1 H), 7.23 (br. s., 1 H), 5.48 (t, <i>J</i> =6.8 Hz, 1 H), 4.83 - 5.19 (m, 2 H), 4.60 - 4.69 (m, 1 H), 4.46 - 4.58 (m, 1 H), 1.70 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3 H), 1.35 (dd, <i>J</i> =23.5, 6.3 Hz, 3 H).	LCMS <i>m/z</i> 449.2 (M + H) ⁺ , Rt 0.64 min; HPLC 2.279 min.
459: (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 10.96 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 7.89 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.31 - 7.45 (m, 2 H), 5.51 (t, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 4.84 - 5.19 (m, 2 H), 4.60 - 4.72 (m, 1 H), 4.43 - 4.58 (m, 1 H), 1.70 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3 H), 1.36 (dd, <i>J</i> =23.5, 6.3 Hz, 3 H).	LCMS <i>m/z</i> 433.2 (M + H) ⁺ , Rt 0.59 min; HPLC 1.870 min.
460: (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona	(CDCl ₃) 10.96 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 7.99 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 1 H), 7.71 - 7.89 (m, 3 H), 7.20 (ddd, <i>J</i> =14.6, 10.7, 6.1 Hz, 2 H), 5.33 (quin, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 4.64 - 4.77 (m, 2 H), 4.52 - 4.64 (m, 2 H), 4.45 - 4.51 (m, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 1.64 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 1.23 (dd, <i>J</i> =23.5, 6.7 Hz, 3 H).	LCMS <i>m/z</i> 447.3 (M + H) ⁺ , Rt 0.68 min; HPLC 2.612 min.
461: (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 9.32 (s, 1 H), 8.33 (d, <i>J</i> =2.7 Hz, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 7.72 (dd, <i>J</i> =9.0, 4.3 Hz, 2 H), 7.37 (t, <i>J</i> =8.4 Hz, 2 H), 5.21 (q, <i>J</i> =6.4 Hz, 1 H), 4.78 - 4.95 (m, 2 H), 4.63 (t, <i>J</i> =9.2 Hz, 1 H), 4.41 (dd, <i>J</i> =9.2, 4.5 Hz, 1 H), 1.70 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 1.12 - 1.29 (m, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 433.1; Rt = 0.60 min.
462: (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(5-fluoro-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.74 - 8.84 (m, 2 H), 8.24 (br. s., 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.09 (dd, <i>J</i> =10.8, 1.4 Hz, 1 H), 7.97 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 1 H), 5.41 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 1 H), 4.75 - 4.94 (m, 2 H), 4.60 (t, <i>J</i> =9.2 Hz, 1 H), 4.41 (dd, <i>J</i> =9.2, 4.9 Hz, 1 H), 1.59 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 1.04 (br. s., 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 513.2; Rt = 0.87 min
463: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-fluoro-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.87 (s, 1 H), 8.82 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 8.15 - 8.27 (m, 3 H), 8.00 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 1 H), 7.81 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 5.63 (d, <i>J</i> =5.5 Hz, 1 H), 4.75 - 5.02 (m, 2 H), 4.64 (dd, <i>J</i> =9.0, 2.7 Hz, 1 H), 4.48 - 4.58 (m, 1 H), 1.68 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 1.21 - 1.46 (m, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 495.2; Rt = 0.75 min
464: (R)-3-(2-(((S)-1-(5-fluoro-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.76 - 8.88 (m, 2 H), 8.11 - 8.25 (m, 3 H), 7.99 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 7.67 (d, <i>J</i> =4.7 Hz, 1 H), 5.57 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 5.10 (br. s., 1 H), 4.76 - 4.96 (m, 2 H), 4.47 - 4.62 (m, 2 H), 1.67 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H), 0.92 - 1.21 (m, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 495.2; Rt = 0.75 min

Ejemplo: Nombre	¹ H RMN (400 MHz) δ ppm	LCMS
465: (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(5-fluoro-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona	(CD ₃ OD) 8.73 - 8.86 (m, 2 H), 8.24 (br. s., 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.11 (d, <i>J</i> =11.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, <i>J</i> =5.1 Hz, 1 H), 5.43 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 1 H), 4.85 (s, 2 H), 4.61 (t, <i>J</i> =9.0 Hz, 1 H), 4.42 - 4.52 (m, 1 H), 1.58 (d, <i>J</i> =7.0 Hz, 3 H), 1.17 (d, <i>J</i> =19.2 Hz, 3 H)	LCMS (B) <i>m/z</i> 513.2; <i>Rt</i> = 0.95 min

Ejemplo 466

(R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



5

El Ejemplo 466 se preparó por una ruta convergente. Los pasos 1a-1c dan (S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etanamina. Las etapas 2a-2f dan (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona. Estos intermedios se combinaron en el Etapa3 para dar (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona.

- 10 Etapa 1a: A una solución de hidrocloreto de (S)-1-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)etanamina (750 mg, 2.98 mmol) en DCM (30 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0.761 ml, 3.28 mmol) y trietilamina (1.25 ml, 8.94 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se diluyó con 40 ml de EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 940 mg de de (S)-*tert*-butilo (1-(5-bromo-4-metilpiridina-2-il)etil)carbamato en la forma de un aceite marrón claro. MS *m/z* 317.2 (M + H).
- 15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.57 - 5.50 (m, 1H), 4.79 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.47-1.43 (m, 12H).

- Etapa 1b: Se burbujeó N₂ a través de una solución de (1-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)etil)carbamato de (S)-*tert*-butilo (200 mg, 0.635 mmol), ácido (2-(trifluorometil)piridin-4-il)borónico (145 mg, 0.761 mmol) y Na₂CO₃ (2.0 M, 635 μl, 1.269 mmol) en dioxano durante 5 minutos. Se añadió Cl₂Pd(dppf) (aducto de CH₂Cl₂) (51.8 mg, 0.063 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía instantánea en columna (EtOAc al 0-100%/Heptano) para dar 200 mg (1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)carbamato de (S)-*tert*-butilo en la forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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). MS *m/z* 382.3 (M + H).
- 20
- 25

- Etapa 1c: A una solución de (1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)carbamato de (S)-*tert*-butilo (200 mg, 0.524 mmol) en DCM (2 ml) a -78°C se añadió ácido trifluoroacético (2 ml, 12.98 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se concentró, se diluyó con 10 ml de DCM y se agitó con MP-carbonato sólido para eliminar el TFA. Se filtró y se concentró para dar 147 mg (S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etanamina en la forma de un aceite pegajoso marrón claro. MS *m/z* 282.1 (M + H). *Rt* = 0.85 min. (Columna: XBridge C18 3.5 μm 2.1x50mm. Disolvente A: 2% de acetonitrilo, 3.75 mM de acetato de amonio, agua. Disolvente B: acetonitrilo. Gradiente: 5-95% de B durante 1.70 min. Velocidad de flujo: 2 ml/min). El producto crudo se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.
- 30

- Etapa 2a: Una solución de sal de dicitohexilamonio del ácido (2*S*,3*R*)-2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-(*tert*-butoxi)butanoico (500 mg, 1.0 mmol) en 10 ml de THF y clorofornato de isobutilo (167 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv) a -25°C se añadió *N*-metilmorfolina (124 mg, 1.2 mmol, 1.2 equiv), la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos y se filtró. El filtrado se enfrió a -20°C y se le añadió NaBH₄, seguido de 2 ml de agua inmediatamente después. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. Luego se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 25 minutos, se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó para producir (2*R*)-(3*R*)-3-(*tert*-butoxi)-1-hidroxibutan-2-il)carbamato de bencilo en la forma de un aceite transparente. No
- 35
- 40

se requirió ninguna purificación adicional para la siguiente etapa. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 - 7.16 (m, 5H), 5.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.04 (ddd, $J = 12.0, 8.9, 2.8$ Hz, 1H), 3.92 - 3.75 (m, 1H), 3.59 (dddd, $J = 32.3, 14.6, 8.2, 4.3$ Hz, 2H), 1.10 (s, 9H), 1.09 - 1.06 (m, 3H).

5 Etapa 2b: A una solución de ((2R,3R)-3-(tert-butoxi)-1-hidroxi-2-butanol)carbamato de bencilo (5.88 g, 19.9 mmol) en 100 ml de DMF se añadió NaH (60% en aceite mineral, 1.62 g, 40.6 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0°C. A la mezcla de reacción se añadieron cloruro de 4-metoxibencilo (4.07 ml, 29.9 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (0.74 g, 1.99 mmol) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15.5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (200 ml) formando una suspensión blanca. Se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos para formar una solución transparente de dos capas.
10 Después de la separación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La cromatografía en columna instantánea (EtOAc/Heptano 0 a 70%) dio 5.90 g de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(4-metoxibencil) oxazolidin-2-ona con impurezas menores. Producto principal ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.38 - 7.29 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 4.68 - 4.58 (m, 1H), 4.33 (dd, $J = 9.3, 4.5$ Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 3.89 (dd, $J = 6.4, 4.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 9.0, 4.6$ Hz, 1H), 1.09 (s, 9H), 1.02 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). MS m/z 308.2 (M + H).

20 Etapa 2c: Una solución de (R)-4-((R)-1-(tert-butoxi)etil)-3-(4-metoxibencil) oxazolidin-2-ona (5.90 g, 19.2 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) se trató con TFA (40 mL) a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío, luego se diluyó con CH_2Cl_2 (~50 ml) y se concentró nuevamente. Este procedimiento se repitió tres veces para eliminar TFA. La cromatografía en columna instantánea (EtOAc/Heptano 30 ~100%) dio 3.81 g (R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-3-(4-metoxibencil) oxazolidin-2-ona. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.00 - 6.87 (m, 2H), 4.67 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 3H), 3.95 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.68 (dt, $J = 8.7, 5.5$ Hz, 1H), 1.09 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). MS m/z 252.2 (M + H).

25 Etapa 2d: A una solución enfriada (0°C) de (R)-4-((R)-1-hidroxi)etil)-3-(4-metoxibencil) oxazolidin-2-ona (2.27 g, 9.04 mmol) en 30 mL de MeCN se agregaron trietilamina (11.4 ml, 82 mmol) seguida de fluoruro de perfluoro-1-butanosulfonilo (4.9 ml, 27.3 mmol) y $\text{NEt}_3(\text{HF})_3$ (4.5 ml, 27.6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 70 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (60 ml) y se extrajo con EtOAc (3x60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (70 ml), salmuera (70 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna instantánea (EtOAc/heptano 5 a 70%) dio 2.19 g (R)-4-((S)-1-fluoro)etil)-3-(4-metoxibencil) oxazolidin-2-ona. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25 - 7.20 (m, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 4.87 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.75 (dq, $J = 47.6, 6.6, 2.1$ Hz, 1H), 4.26 (td, $J = 9.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (dddd, $J = 19.8, 9.5, 5.8, 2.1$ Hz, 1H), 1.29 (dd, $J = 23.1, 6.2$ Hz, 3H). MS m/z 254.5 (M + H).

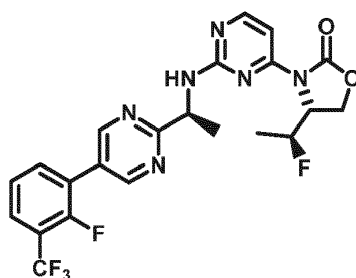
30 Etapa 2e: Una solución de (R)-4-((S)-1-fluoro)etil)-3-(4-metoxibencil) oxazolidin-2-ona (1.98 g, 7.8 mmol) en 40 ml de TFA se calentó a 65°C por 16 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar TFA. La cromatografía en columna instantánea (EtOAc/ CH_2Cl_2 , 0 a 100%) dio 0.91 g (R)-4-((S)-1-fluoro)etil)-oxazolidin-2-ona en la forma de un sólido marrón pálido. TLC (heptano:EtOAc 1:2) $R_f = 0.25$. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.60 (br s, 1H), 4.72 - 4.54 (m, 1H), 4.51 (td, $J = 8.9, 0.9$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 9.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 1.38 (dd, $J = 24.0, 6.3$ Hz, 3H).

35 Etapa 2f: A una solución enfriada (0°C) de 2,4-difluoropirimidina (160 mg, 1.375 mmol) y (R)-4-((S)-1-fluoro)etil) oxazolidin-2-ona (183 mg, 1.375 mmol) en DMF (Volumen: 4.6 ml) se añadió NaH (60% en aceite mineral, 66.0 mg, 1.650 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto deseado se observó a partir de LC-MS. La mezcla se inactivó con salmuera (1 ml). Diluido con EtOAc (20 ml) y agua (10 ml), y capas separadas. La fase orgánica se extrajo con 20 ml adicionales de EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea (10-100% EtOAc/Heptano) para dar 210 mg (R)-4-((S)-1-fluoro)etil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona en la forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (dd, $J = 5.8, 2.1$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 5.7, 3.7$ Hz, 1H), 5.33 (dq, $J = 49.5, 6.6, 1.3$ Hz, 1H), 4.77 (dddd, $J = 26.5, 9.1, 3.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 9.0, 3.4$ Hz, 1H), 4.50 (td, $J = 9.0, 1.3$ Hz, 1H), 1.43 (dd, $J = 23.1, 6.6$ Hz, 3H). MS m/z 230.1 (M + H).

40 Etapa 3: Una solución de (S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etanamina (28.1 mg, 0.1 mmol), (R)-4-((S)-1-fluoro)etil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (22.9 mg, 0.100 mmol) y DIPEA (52.4 μl , 0.300 mmol) en DMSO (Volumen: 500 μl) se calentó a 110°C durante 1 hora. La solución luego se enfrió a temperatura ambiente, y la purificación por RP-HPLC (acetonitrilo: agua) proporcionó un sólido blanco. Este material se purificó de nuevo con cromatografía en columna instantánea (0-10% de MeOH/EtOAc) para dar 14 mg (R)-4-((S)-1-fluoro)etil)-3-(2-((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona en la forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.81 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 5.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.73 (br d, $J = 26.0$ Hz, 1H), 4.56 - 4.27 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.12 (br s, 3H); HRMS (B) m/z 491.1782 (M + H)⁺. TR en RP-HPLC analítica = 3.42 min. Pureza 100%/100%.

Ejemplo 467

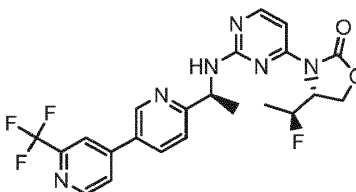
(R)-3-(2-((S)-1-(5-(2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoro)etil) oxazolidin-2-ona.



Se tomaron (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (50 mg, 0.218 mmol) y (S)-1-(5-(2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il) etanamina (75 mg, 0.262 mmol) en 3 ml de DMSO. Se añadió la base de Hunig (57 μ L, 0.327 mmol). La mezcla se calentó a 110°C durante 1.5 h. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con EtOAc (2x30 ml). Los productos orgánicos se lavaron con 20 ml de agua y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La cromatografía en columna (EtOAc al 25-100%/heptano) proporcionó 82 mg de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.91 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 8.25 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.79 - 7.61 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.44 (tt, $J = 7.7, 0.8$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.08 (br s, 1H), 4.80 (dddd, $J = 26.5, 9.1, 3.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J = 8.8, 3.4$ Hz, 1H), 4.44 (td, $J = 9.0, 1.3$ Hz, 1H), 1.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 1.43 - 1.24 (m, 3H). HRMS (A) m/z 495.1611 (M + H) $^+$. TR en RP-HPLC analítica = 3.68 min. Pureza 96%/100%.

Ejemplo 468

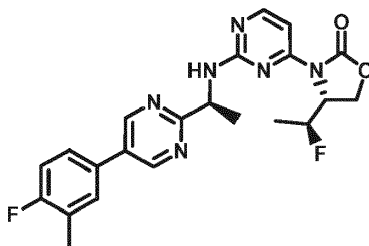
(R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona



Una solución de (S)-1-(2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etanamina (27 mg, 0.10 mmol), (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (23 mg, 0.10 mmol) y DIPEA (52.4 μ L, 0.30 mmol) en DMSO (500 μ L) se calentó a 110°C durante 1 hora. La solución luego se enfrió a temperatura ambiente y la purificación por RP-HPLC (acetonitrilo:agua) proporcionó los 32 mg del producto principal en la forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.98 (s, 1H), 8.79 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 7.98 (dd, $J = 5.1, 1.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.11 (br s, 1H), 4.69 (br d, $J = 27.2$ Hz, 1H), 4.55 - 4.12 (m, 3H), 1.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.03 (br s, 3H); HRMS (B) m/z 477.1699 (M + H) $^+$.

Ejemplo 469

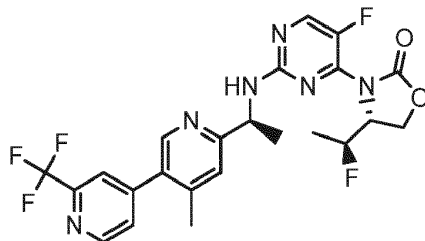
(R)-3-(2-((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona



Se tomaron (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (50 mg, 0.218 mmol), (S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etanamina (60.5 mg, 0.262 mmol) y DIPEA (57 μ L, 0.327 mmol) en 3 ml de DMSO. Se calentó a 110°C por 1 h. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con EtOAc (2x30 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con 20 ml de agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La cromatografía en columna (EtOAc al 25-100%/heptano) dio el producto deseado (92 mg) en la forma de un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 2H), 8.25 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.80 (dddd, $J = 26.6, 9.0, 3.5, 1.6$ Hz, 1H), 4.57 (dd, $J = 8.8, 3.4$ Hz, 1H), 4.44 (td, $J = 9.0, 1.3$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.35 - 1.24 (m, 3H). HRMS (A) m/z 441.1849 (M + H) $^+$. TR en RP-HPLC analítica = 3.10 min. Pureza 100%/100%.

Ejemplo 470

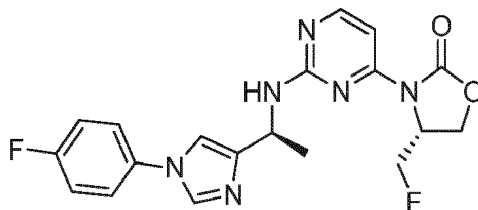
(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona



- 5 Una solución de (S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etanamina (50 mg, 0.178 mmol), (R)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona, (46.1 mg, 0.187 mmol) y DIPEA (93 μ l, 0.533 mmol) en DMSO (889 μ l) se calentó a 110°C durante 1 hora. La solución luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 10 ml de EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó por RP-HPLC (acetronitrilo:agua) para proporcionar 37 mg de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.00 br (s, 1H), 4.66 - 4.37 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.57 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (br s, 3H); HRMS (B) m/z 509.1701 (M + H)⁺.

Ejemplo 471

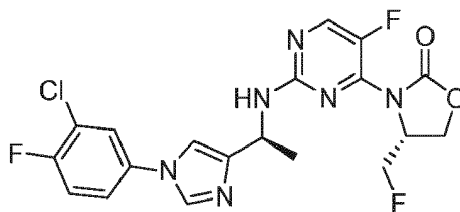
(R)-4-(fluorometil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona



- 15 Una solución de (R)-4-(fluorometil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (15 mg, 0.070 mmol), (S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina hidrocloreto (20 mg, 0.084 mmol, 1.2 equiv), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.043 mL, 0.24 mmol, 3.5 equiv) en DMSO (1.0 mL) se calentó a 85°C durante 14 horas. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente. La purificación por HPLC en fase reversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (R)-4-(fluorometil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona (6 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 17%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11.11 (d, J=6.9 Hz, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.97 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=6.9 Hz, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 7.47 (dd, J=8.7, 4.3 Hz, 2 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 5.75 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 5.20 - 5.33 (m, 1 H), 4.45 - 4.75 (m, 4 H), 1.71 (d, J=6.8 Hz, 3 H); HRMS (A) m/z 401.1537 (M + H)⁺; Rt-1.22 min.

Ejemplo 472

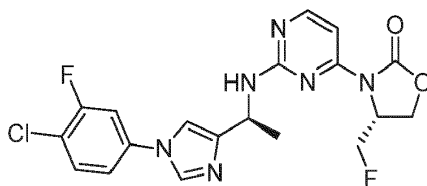
- 25 (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona



- 30 Una solución de (R)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona (15 mg, 0.064 mmol), (S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina hidrocloreto (21 mg, 0.077 mmol, 1.2 equiv), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.039 ml, 0.23 mmol, 3.5 equivalentes) en DMSO (1.0 mL) se calentó a 85°C durante 14 horas. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente. La purificación por HPLC en fase reversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil)oxazolidin-2-ona (11 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 30%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1 H), 8.18 (d, J=1.9 Hz, 1 H), 7.57 - 7.63 (m, 1 H), 7.33 - 7.48 (m, 3 H), 5.34 (br. s., 1 H), 4.85 - 5.00 (m, 1 H), 4.41 - 4.75 (m, 4 H), 1.73 (d, J=7.0 Hz, 3 H); HRMS(A) m/z 453.1058 (M + H)⁺; Rt-1.51 min.

Ejemplo 473

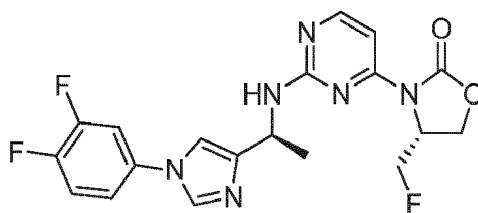
(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona



Una solución de (R)-4-(fluorometil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (15 mg, 0.070 mmol), (S)-1-(1-(4-cloro)-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina hidrocloreuro (22 mg, 0.084 mmol, 1.2 equiv), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.043 ml, 0.24 mmol, 3.5 equiv) en DMSO (1.0 ml) se calentó a 85°C durante 14 horas. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente. La purificación por HPLC en fase reversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona (14 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 35%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11.04 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.97 (d, J=7.1 Hz, 1 H), 7.86 (d, J=6.9 Hz, 1 H), 7.57 - 7.67 (m, 2 H), 7.32 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 5.64 (t, J=7.1 Hz, 1 H), 5.12 - 5.27 (m, 1 H), 4.43 - 4.75 (m, 4 H), 1.70 (d, J=6.8 Hz, 3 H); HRMS(A) *m/z* 435.1151 (M + H)⁺; Rt-1.51 min.

Ejemplo 474

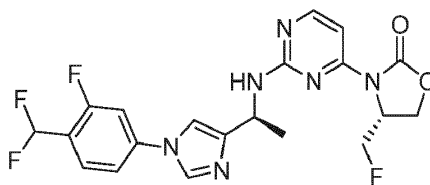
(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona



Una solución de (R)-4-(fluorometil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (15 mg, 0.070 mmol), (S)-1-(1-(3,4)-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina hidrocloreuro (22 mg, 0.084 mmol, 1.2 equiv), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.043 ml, 0.24 mmol, 3.5 equiv) en DMSO (1.0 mL) se calentó a 85°C durante 14 horas. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente. La purificación por HPLC en fase reversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona (10 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 26%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 11.05 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.98 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=7.0 Hz, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 7.31 - 7.46 (m, 2 H), 7.24 (br. s., 1 H), 5.61 - 5.71 (m, 1 H), 5.14 - 5.28 (m, 1 H), 4.44 - 4.76 (m, 4 H), 1.70 (d, J=6.8 Hz, 3 H); HRMS(A) *m/z* 419.1444 (M + H)⁺; Rt-1.35 min.

Ejemplo 475

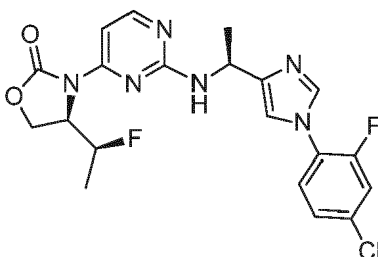
(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona



Una solución de (R)-4-(fluorometil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (15 mg, 0.070 mmol), (S)-1-(1-(4-(clorhidrato de difluorometil)-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina (24 mg, 0.084 mmol, 1.2 equiv), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.043 ml, 0.24 mmol, 3.5 equivalentes) en DMSO (1.0 mL) se calentó a 85°C durante 14 horas. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente. La purificación por HPLC en fase reversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona (15 mg, sólido blanco) con un rendimiento del 37%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.99 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.97 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.78 - 7.87 (m, 2 H), 7.61 (s, 1 H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.31 (d, J=1.0 Hz, 1 H), 6.79 - 7.09 (m, 1 H), 5.57 (t, J=7.0 Hz, 1 H), 5.09 - 5.23 (m, 1 H), 4.44 - 4.77 (m, 4 H), 1.70 (d, J=6.9 Hz, 3H); HRMS(A) *m/z* 451.1512 (M + H)⁺; Rt-1.48 min.

Ejemplo 476

(R)-3-(2-((S)-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona



Etapa 1: Preparación de hidrocloreuro de (S)-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina

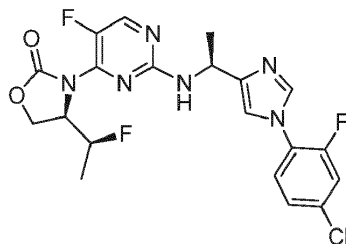
- 5 A 1H-imidazol-4-carbaldehído (2.56 g, 26.6 mmol), se añadió 4-cloro-2-fluoro-1-yodobenceno (0.739 g, 2.88 mmol) y Cs₂CO₃ (1.564 g, 4.80 mmol) en DMF (50 ml) yoduro de cobre (I) (0.023 g, 0.120 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0.068 g, 0.480 mmol). La reacción se calentó a 110°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se filtró, y se lavó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2x30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía
- 10 de gel de sílice para dar 1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (451 mg), a lo que se añadió (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0.29 g, 2.4 mmol), CuSO₄ (0.638 g, 4 mmol) y DCE (10 ml). La reacción se calentó a 65°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para dar (S,E)-N-((1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida, a la que se añadió DCM (20 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -70°C y se añadió bromuro de metilmagnesio (1.33 ml, 4 mmol) gota a gota a la solución. La
- 15 reacción se agitó durante dos horas y luego se retiró el baño frío, y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió HCl (1M) cuidadosamente para inactivar hasta pH=8 acuoso. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x30 ml). La combinación orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar (S)-N-((S)-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (130 mg), que luego se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió HCl (0.5 ml, 4 M). La reacción
- 20 se agitó durante una hora y se concentró para dar el producto (100 mg). LCMS *m/z* 240.1 (M + H)⁺; Rt-0.50 min.

Etapa 2: Preparación de (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona

- 25 Una solución de hidrocloreuro de (S)-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina (20 mg, 0.072 mmol), (S)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (15 mg, 0.065 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.040 ml, 0.23 mmol) en DMSO (0.5 ml) se calentó a 90°C durante 8 horas. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente. La purificación por HPLC en fase reversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona (12 mg). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.68 (br. s., 1H), 8.22 (d, *J*=6.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J*=4.7 Hz, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 3H), 7.45 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 5.36- 5.24 (m, 1H), 4.9-4.75 (m, 2H), 4.62 (dd, *J*=2.7, 9.4 Hz, 1H), 4.56 - 4.47 (m, 1H),
- 30 1.71 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.35 - 1.17 (m, 3H); HRMS(A) *m/z* 449.1306 (M + H)⁺; Rt-1.57 min.

Ejemplo 477

(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona

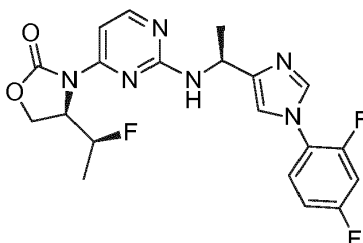


- 35 Una solución de hidrocloreuro de (S)-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina (20 mg, 0.072 mmol), (R)-3-(2.5 -difluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona (15 mg, 0.061 mmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.040 ml, 0.23 mmol) en DMSO (0.5 ml) se calentó a 90°C durante 8 horas. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente. La purificación por HPLC en fase reversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (R)-3-(2-

(((S)-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etilo)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona (10 mg). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.25 (d, $J=3.1$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 7.36 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.06 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.9-4.75 (m, 2H), 4.67 - 4.55 (m, 2H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 1.57 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.26 - 1.06 (m, 3H); HRMS(A) m/z 467.1217 (M + H) $^+$; Rt-1.66 min.

5 Ejemplo 478

(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona



Etapa 1: Preparación de hidrocloreto de (S)-1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina

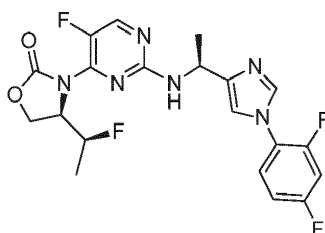
10 A 1H-imidazol-4-carbaldehído (3.01 g, 31.3 mmol), se añadió cobre 2,4-difluoro-1-yodobenceno (1.008 g, 4.20 mmol), Cs_2CO_3 (2.281 g, 7.00 mmol) en DMF (50 ml), yoduro de cobre (I) (0.033 g, 0.175 mmol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0.100 g, 0.700 mmol). La reacción se calentó a 110°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se filtró, y se lavó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2x30 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar 1-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (651 mg), a lo que se añadió (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0.424 g, 3.5 mmol), CuSO_4 (0.798 g, 5 mmol) y DCE (10 ml). La reacción se calentó a 65°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró para dar (S,E)-N-((1-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida, a lo que se agregó DCM (20 mL). La mezcla de reacción se enfrió a -70°C y se añadió bromuro de metilmagnesio (1.667 ml, 5 mmol) gota a gota a la solución. La reacción se agitó durante dos horas y luego se retiró el baño frío, y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió HCl (1M) cuidadosamente para inactivar hasta pH=8 acuoso. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x30 ml). La combinación orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar (S)-N-((S)-1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (230 mg), que luego se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió HCl (0.5 ml, 4M). La reacción se agitó durante una hora y se concentró para dar el producto (212 mg). LCMS m/z 224.1 (M + H) $^+$; Rt-0.39 min.

25 Etapa 2: Preparación de (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona

30 Una solución de hidrocloreto de (S)-1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina (18 mg, 0.069 mmol), (S)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-fluoropirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona (13 mg, 0.057 mmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.040 ml, 0.23 mmol) en DMSO (0.5 ml) se calentó a 90°C durante 8 horas. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente. La purificación por HPLC en fase reversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona (10 mg). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, $J=6.7$ Hz, 1H), 7.88 (q, $J=8.7$ Hz, 6H), 7.71 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.68- 4.44 (m, 2H), 1.71 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.34 - 1.15 (m, 3H); HRMS(A) m/z 433.1603 (M + H) $^+$; Rt-1.40 min.

35 Ejemplo 479

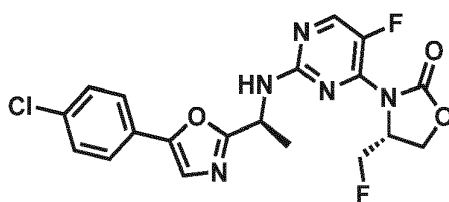
(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona



Una solución de hidrocloreto de (S)-1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etanamina (18 mg, 0.069 mmol), (R)-3-(2,5-difluoropirimidina-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona (15 mg, 0.061 mmol), y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0.040 ml, 0.23 mmol) en DMSO (0.5 ml) se calentó a 90°C durante 8 horas. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente. La purificación por HPLC en fase reversa proporcionó la sal de trifluoroacetato de (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona (18 mg). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 9.18 (s, 1H), 8.33 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (dt, J=5.7,8.7 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J=2.5, 8.5, 10.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.4 Hz, 1H), 5.21 (d, J=6.7 Hz, 1H), 5.06 - 4.77 (m, 2H), 4.63 (t, J=9.0 Hz, 1H), 4.50(dd, J=5.9, 8.6 Hz, 1H), 1.69 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.35 - 1.22 (m, 3H); HRMS(A) m/z 451.1514 (M + H)⁺; Rt-1.47 min.

10 Ejemplo 480

(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometilo) oxazolidin-2-ona

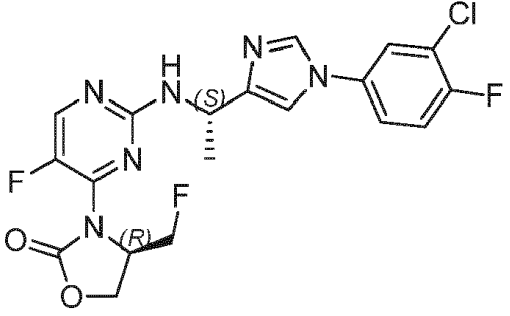
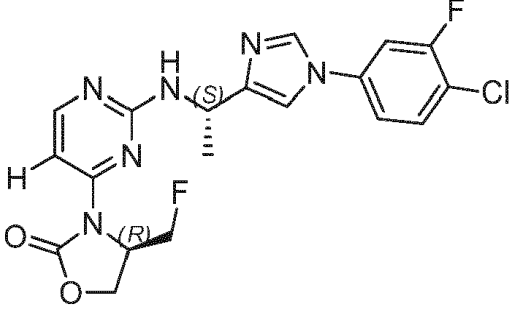
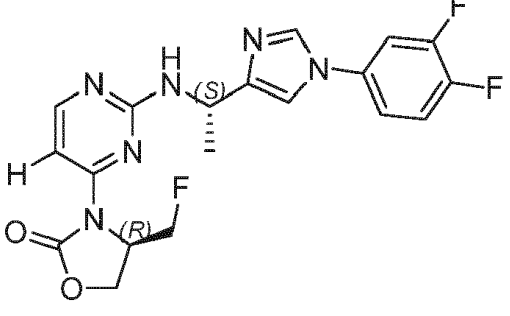
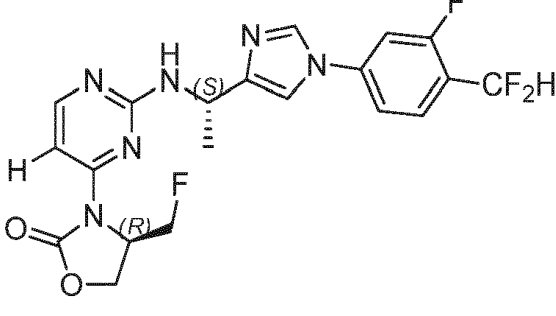


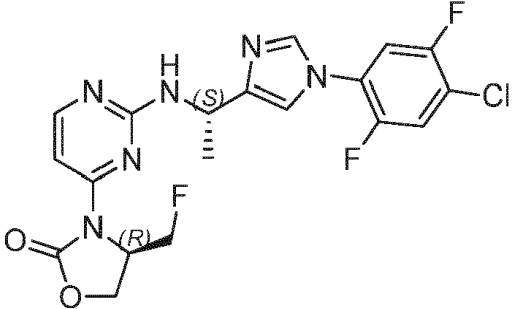
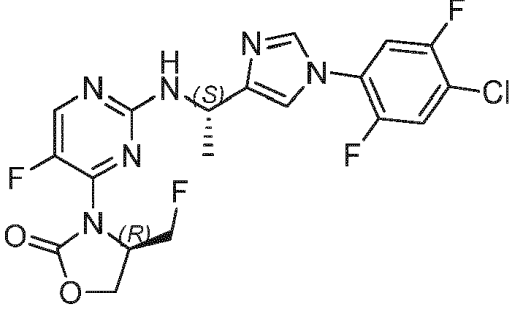
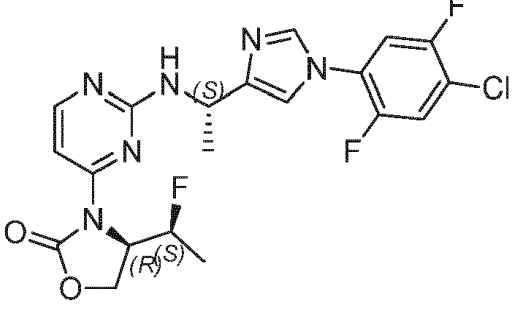
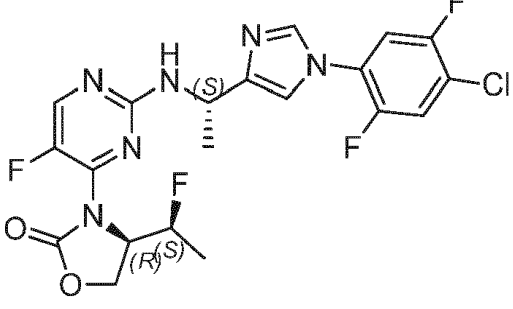
(R)-3-(2,5-difluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona (105 mg, 0.449 mmol), (S)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etanamina (100 mg, 0.449 mmol) y DIPEA (157 μl, 0.898 mmol) se disolvieron en DMSO (1 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, y se concentró al vacío. La cromatografía en columna (5-50% de EtOAc/DCM) proporcionó el producto deseado (169 mg) como una espuma blanca. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 5.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.21 (br s, 1H), 4.86 (dddd, J = 20.0, 8.6, 7.0, 4.3, 2.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.44 (m, 3H), 4.41 (br s, 1H), 1.71 (d, J = 7.0 Hz, 3H). HRMS-Ácido. Los datos de LC-UV/ESI-MS se registraron en un Acquity LCTp Tof-Rs (FWHM) >12000 de Precisión <5 ppm. Columna: Acquity BEHC18 1.7 μm 2.1x50 mm - 50°C. Eluyente A: Agua + 0.1% de ácido fórmico. Eluyente B: Acetonitrilo + 0.1% de ácido fórmico. Gradiente: de 0.2 a 98% B en 8.05 min - flujo 0.9 ml/min. m/z 436.0996 (M + H)⁺. TR en RP-HPLC analítica = 3.46 min. Pureza 100%/100%.

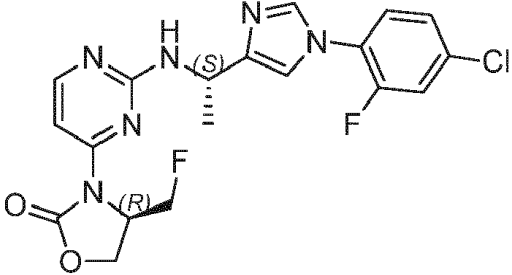
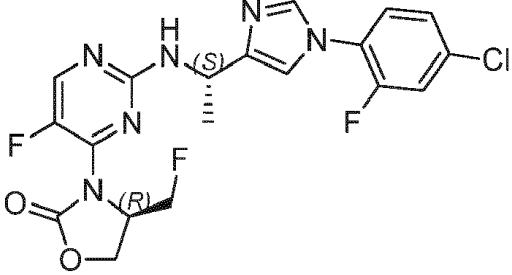
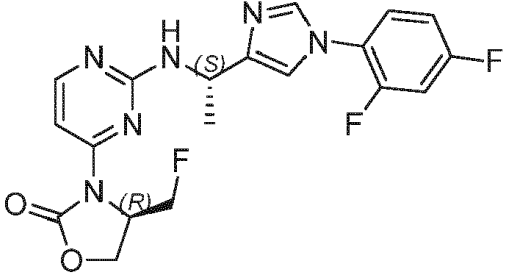
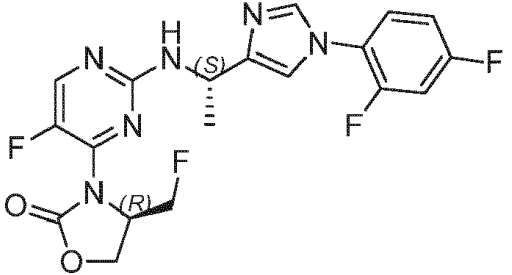
Los compuestos enumerados en la Tabla 39 se preparan usando métodos similares a los descritos para los Ejemplos 1-465 y como se describe en los procedimientos sintéticos generales.

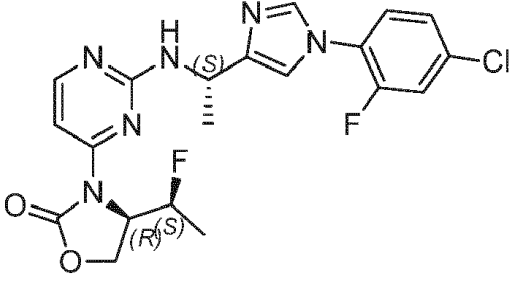
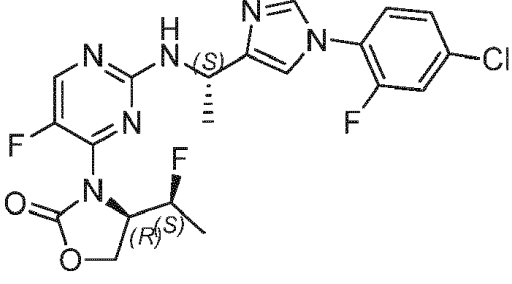
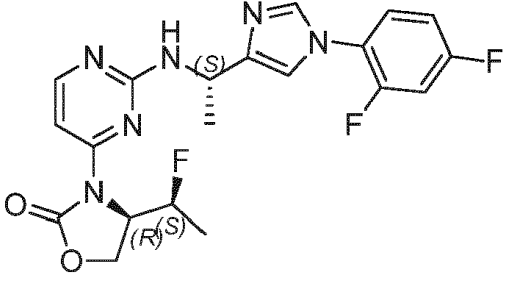
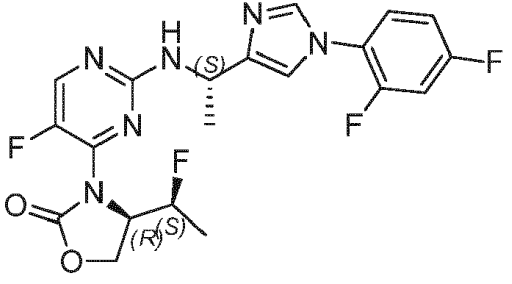
Tabla 39. Los compuestos en la Tabla 39 se preparan siguiendo una química similar a la descrita para los Ejemplos 1-465 o como se describe en los Esquemas dados anteriormente.

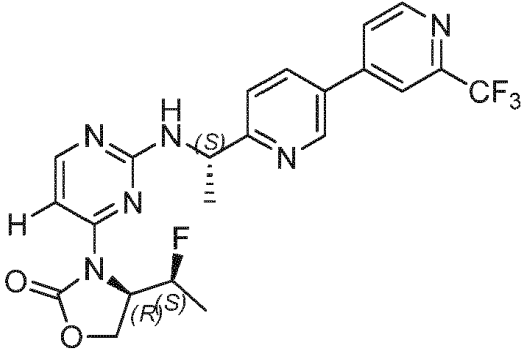
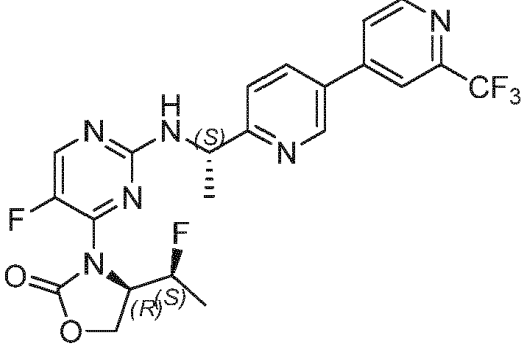
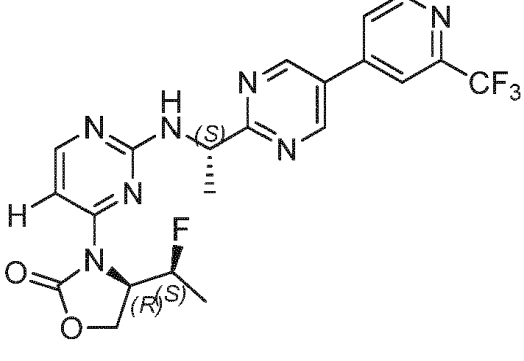
Ejemplo	Nombre
	(R)-4-(fluorometil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona

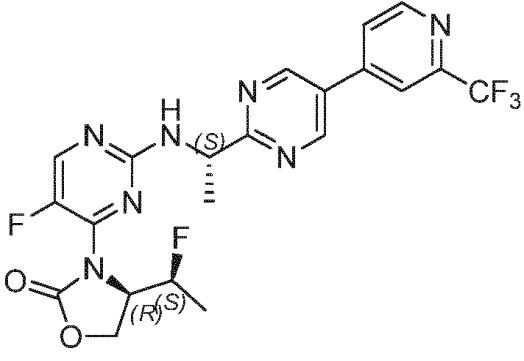
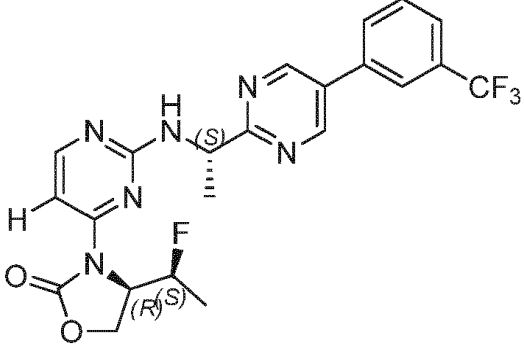
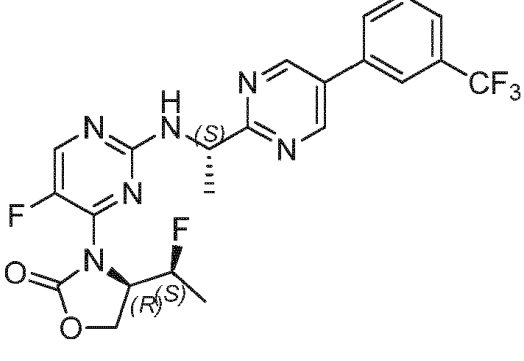
Ejemplo	Nombre
	(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona
	(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona
	(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona
	(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-(difluorometil)-3-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona

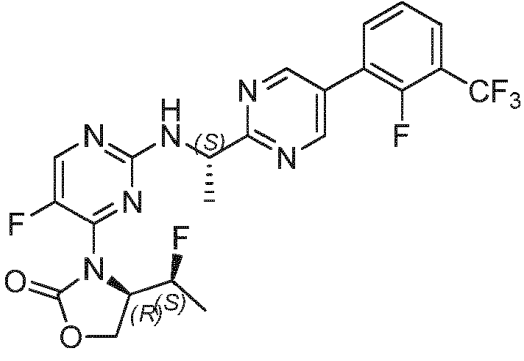
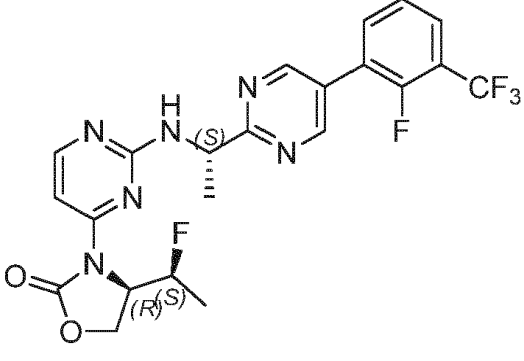
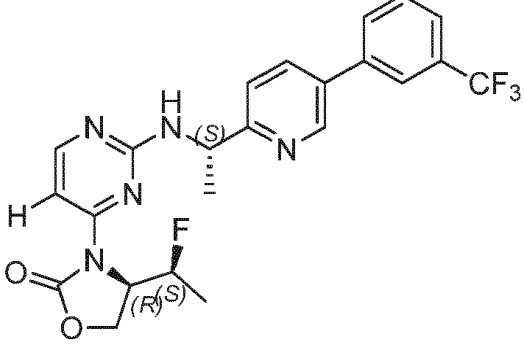
Ejemplo	Nombre
	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-2,5-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona</p>

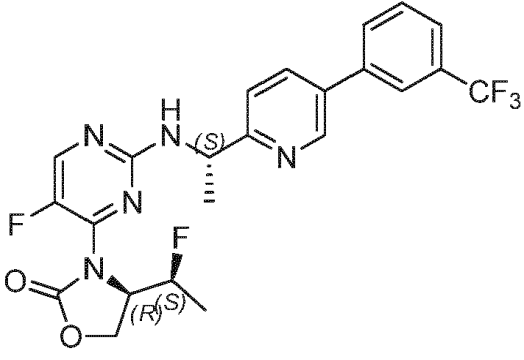
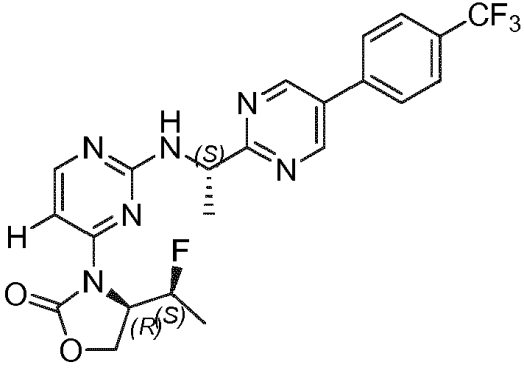
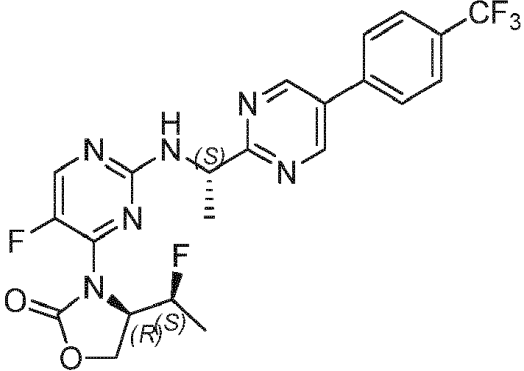
Ejemplo	Nombre
	(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona
	(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona
	(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona
	(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona

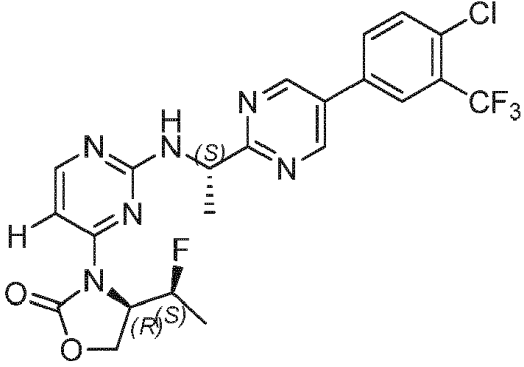
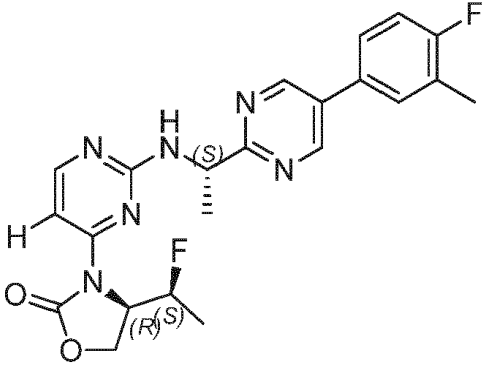
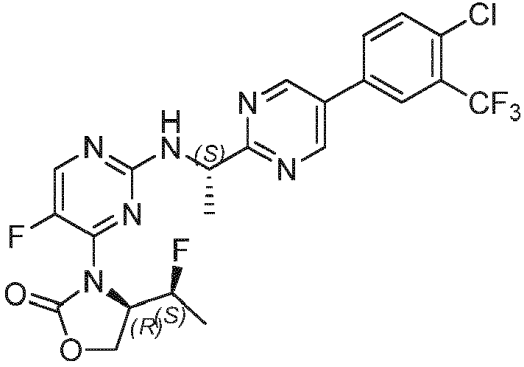
Ejemplo	Nombre
	(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona
	(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-cloro-2-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona
	(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona
	(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona

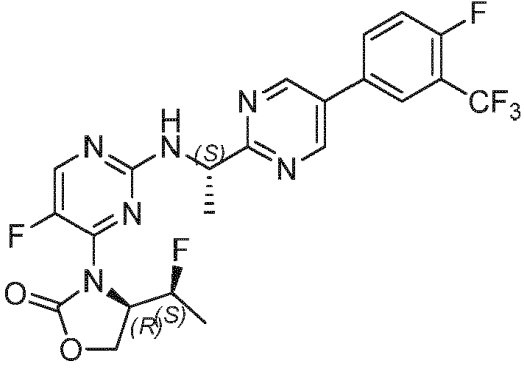
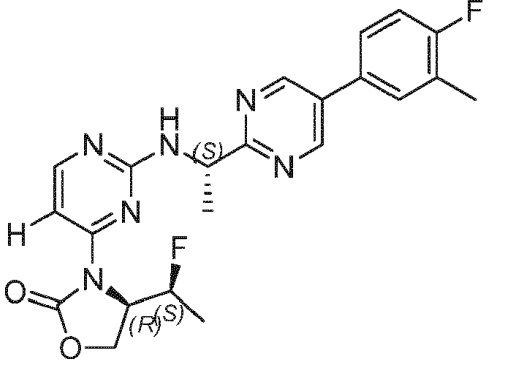
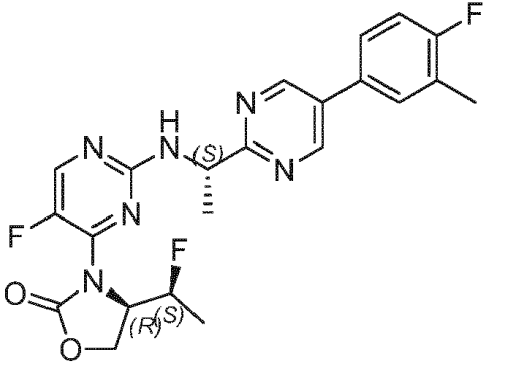
Ejemplo	Nombre
	(R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona
	(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona
	(R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(5-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)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

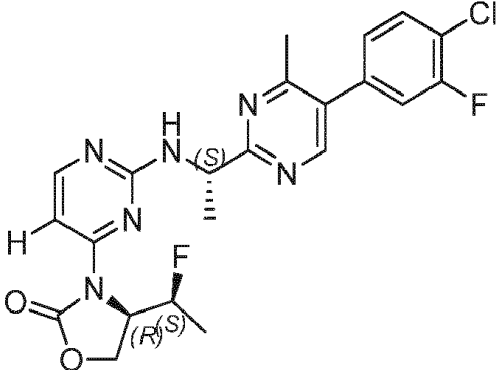
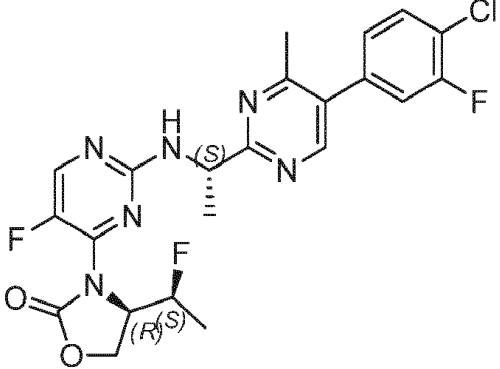
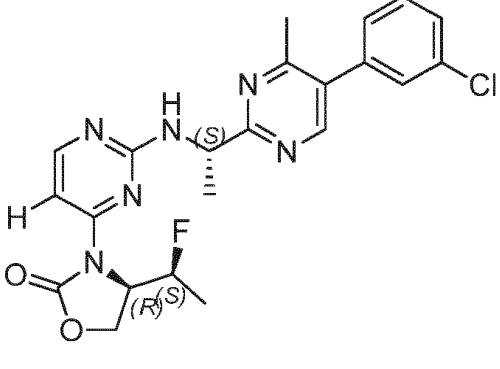
Ejemplo	Nombre
	<p>(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(5-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona</p>

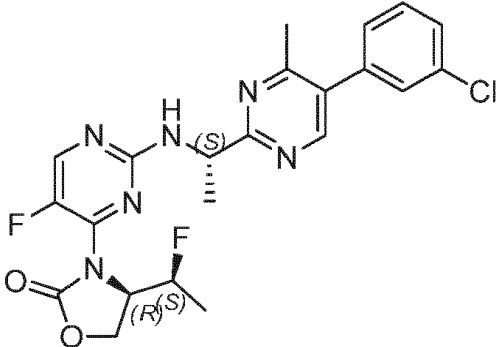
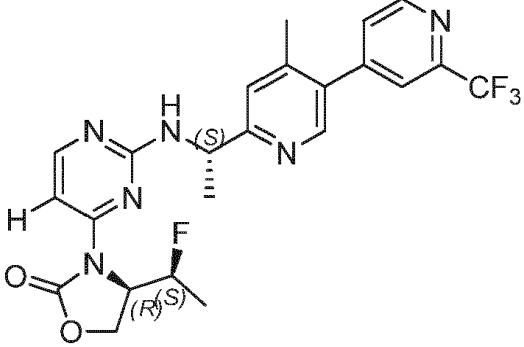
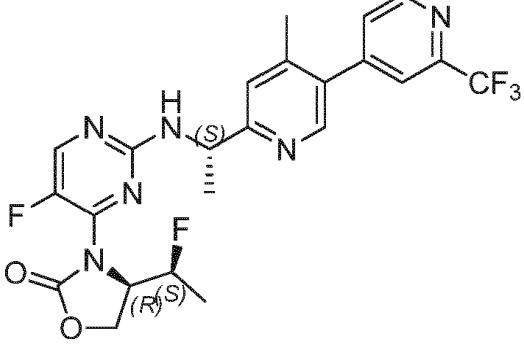
Ejemplo	Nombre
	<p>(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(5-(2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil)pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil)pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil)pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona</p>

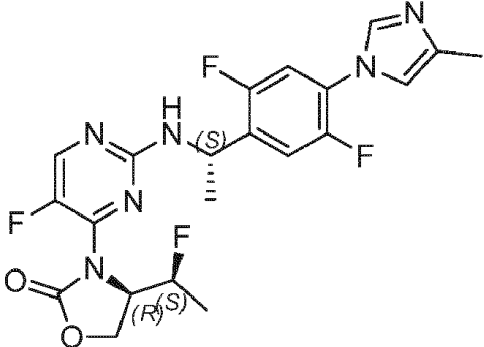
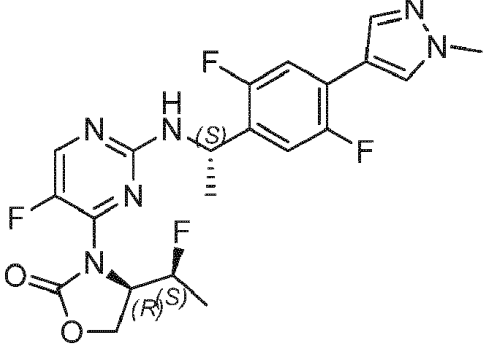
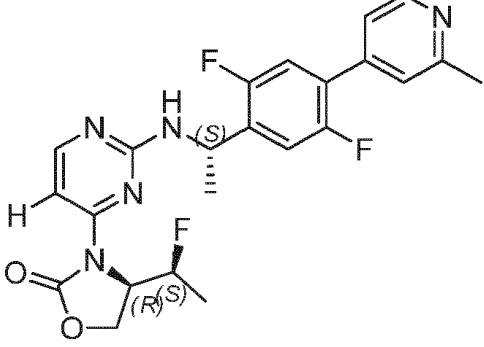
Ejemplo	Nombre
	<p>(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil)piridin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-(trifluorometil) fenil)pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(5-(4-(trifluorometil) fenil)pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona</p>

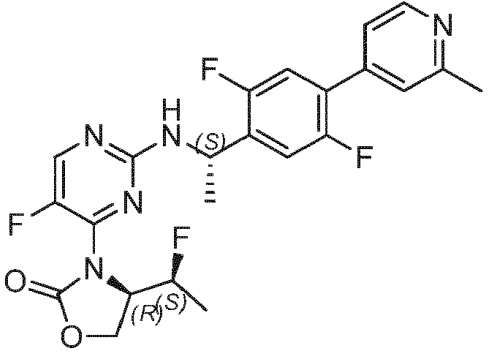
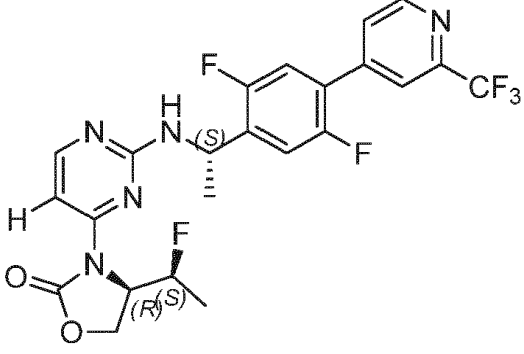
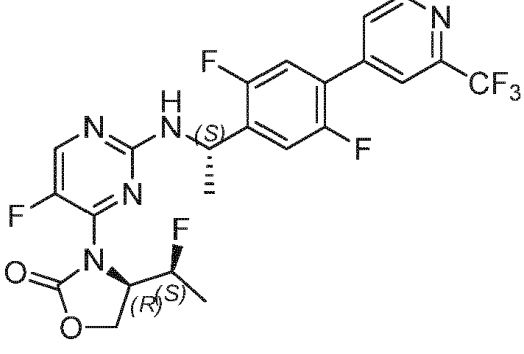
Ejemplo	Nombre
	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil)pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil)pirimidin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona</p>

Ejemplo	Nombre
	<p>(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil)pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona</p>

Ejemplo	Nombre
	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-metilpirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)-4-metilpirimidin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-clorofenil)-4-metilpirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona</p>

Ejemplo	Nombre
	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-clorofenil)-4-metilpirimidin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)oxazolidin-2-ona</p>
	<p>(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona</p>

Ejemplo	Nombre
 <p>The structure shows a central oxazolidinone ring with a methyl group at the 3-position (R configuration) and a fluoroethyl group at the 2-position (S configuration). The nitrogen of the oxazolidinone is attached to a 5-fluoropyrimidin-4-yl group. The 2-position of the pyrimidine ring is substituted with a 1-(2,5-difluoro-4-(4-methyl-1H-imidazol-1-yl)phenyl)ethylamino group. The amine nitrogen is attached to the 2-position of the pyrimidine ring, and the ethyl chain is in the S configuration.</p>	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(4-metil-1H-imidazol-1-il)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona</p>
 <p>The structure is similar to the first example, but the imidazole ring is replaced by a 1-methyl-1H-pyrazol-4-yl group. The rest of the molecule, including the oxazolidinone ring and the pyrimidine core, remains the same.</p>	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona</p>
 <p>The structure is similar to the first example, but the pyrimidine ring is replaced by a 2-methylpyridin-4-yl group. The rest of the molecule, including the oxazolidinone ring and the pyrimidine core, remains the same.</p>	<p>(R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona</p>

Ejemplo	Nombre
	(R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona
	(R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)fenil)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona
	(R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)fenil)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil)oxazolidin-2-ona

Ensayos y datos biológicos

Ensayo bioquímico de IDH1 mutante: detección por LC-MS de 2-HG.

- 5 La actividad catalítica de IDH1 R132H mutante se controló usando la detección por cromatografía líquida cuantitativa/espectrometría de masas (LC-MS) de 2-HG, un producto de la reacción de reducción de alfa-KG dependiente de NADPH.

Más específicamente, las reacciones bioquímicas se realizaron a temperatura ambiente en placas de fondo plano Greiner de 384 pozos (Costar, Cat. No. 781201) utilizando un volumen de reacción final de 30 μ L y las siguientes

ES 2 665 619 T3

condiciones de regulador de ensayo: HEPES 50 mM pH 7.4, MgCl₂ 10 mM, KCl 50 mM, DTT 1 mM, BSA al 0.02%, NADPH 5 uM y alpha-KG 100 uM.

5 La mezcla de reacción final contenía 3.3% de DMSO e inhibidores con concentraciones que varían de 0.02 a 50 µM. La enzima IDH1 se usó a una concentración final de 0.25 nM. Después de 45 minutos de incubación, las mezclas de reacción se inactivaron mediante la adición de 10 µl de ácido fórmico al 16% que contenía 800 nM de ¹³C-2-HG marcado con 5 carbonos. La proteína se precipitó a continuación mediante la adición de 2.5 volúmenes de acetonitrilo seguido de centrifugación (3000 x g, 20 minutos). La concentración de 2-HG en los sobrenadantes resultantes se midió por LC-MS (ver a continuación).

10 Método LC-MS. Los sobrenadantes de la mezcla de reacción se sometieron a separación cromatográfica en una columna BiobasicAX (2.1 mm x 20 mm, partícula de 5 µm, Thermo Scientific Inc.). Las fases móviles cromatográficas fueron A) 25 mM de bicarbonato de amonio y B) acetonitrilo (0.1% de hidróxido de amonio). La nicotinamida se eluyó a 1 ml/min usando un gradiente de 85-5% B durante 0.9 minutos (sistema Agilent 1200SL LC, automuestreador Thermofisher LX-4) y se analizó por monitorización de reacción múltiple (MRM) en un espectrómetro de masas API4000 QTrap (ABSciex, Framingham, MA) en el modo de ionización por electroaspersión positivo (ESI+). Las transiciones 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 a diversas concentraciones de inhibidor y se usaron para calcular los valores de IC50 inhibidores (curvas de regresión de IC50 normalizadas).

Expresión y purificación de la proteína R132.

20 IDH1 R132H se clonó en el vector pET47b utilizando los sitios de restricción XmaI/XhoI lo que produce un sitio His₆ en el extremo N en el marco, escindible con la proteasa de prescripción. Este plásmido se transformó en células Rosetta™ 2(DE3) (Novagen). En matraces agitados, se cultivaron 8L de células en Terrific Broth (Teknova) (más kanamicina 50 µg/ml y cloranfenicol 34 µg/ml) a 37°C hasta una OD₆₀₀ de 0.8 y se indujo la expresión de proteínas mediante la adición de IPTG a una concentración de 0.20 mM. Las células se cultivaron posteriormente durante 18 horas a 18°C.

25 Proteína sin cortar His₆-IDH1 (R132H)

MAHHHHHSAALEVLFQGGPMSKKISGGSVVEMQGDDEMTRIIWELIKEKLIFPYVELDLHSYD
LGIENRDATNDQVTKDAAEAIKKNHNVGVKCATITPDEKRVEEFKQKMWKSPNGTIRNILGGTV
FREAIICKNIPRLVSGWVKPIIIIGHHAYGDQYRATDFVVPGPVKVEITYTPSDGTQKVTYLVHNF
EEGGGVAMGMYNQDKSIEDFAHSSFQMALSKGWPLYLSTKNTILKKYDGRFKDIFQEIYDKQ
YKSQFEAQKIWYEHRLIDDMVAQAMKSEGGFIWACKNYDGDVQSDSVAQGYGSLGMMTSVL
VCPDGKTVEAAAHGTVTRHYRMYQKGQETSTNPIASIFAWTRGLAHRKLDNNKELAFFAN
ALEEVSITIEAGFMTKDLAACIKGLPNVQRSDYLNTFEFMDKLGLENLKIKLAQAKL (parada)
(SEQ ID NO: 1)

IDH1 (R132H) Proteína de corte de prescripción (N-term gpg es un artefacto de clonación)

GPGMSKKISGGSVVEMQGDDEMTRIIWELIKEKLIFPYVELDLHSYDLGIENRDATNDQVTKDAA
EAIKKNHNVGVKCATITPDEKRVEEFKQKMWKSPNGTIRNILGGTVFREAIICKNIPRLVSGWVK
PIIIIGHHAYGDQYRATDFVVPGPVKVEITYTPSDGTQKVTYLVHNFEEGGGVAMGMYNQDKSI
EDFAHSSFQMALSKGWPLYLSTKNTILKKYDGRFKDIFQEIYDKQYKSQFEAQKIWYEHRLIDDM
VAQAMKSEGGFIWACKNYDGDVQSDSVAQGYGSLGMMTSVLVCPDGKTVEAAAHGTVT
RHYRMYQKGQETSTNPIASIFAWTRGLAHRKLDNNKELAFFANALEEVSITIEAGFMTKDLA
ACIKGLPNVQRSDYLNTFEFMDKLGLENLKIKLAQAKL (parada) (SEQ ID NO: 2)

Purificación

Las células se homogeneizaron en regulador de lisis con inhibidores de proteasa (tabletas de inhibidor de proteasas exentas de EDTA (Roche), 1 tableta por 50 ml de regulador), ADNasa, y PMSF 200 µM y se sometieron a lisis en un microfluidizador. Después de la lisis, se añadió Triton X-100 al 0.1% y se agitó a 4°C durante 30 minutos.

- 5 El lisado clarificado se cargó en 2 x 5 ml de columnas crudas HisTrap FF (GE), se lavó extensamente con regulador de lisis hasta que el A₂₈₀ se estabilizó y se eluyó con regulador de elución de Ni. Las fracciones de pico eluidas se concentraron hasta 30 ml, se añadió EDTA a 1 mM y se añadió proteasa GST-Pression a 3U/100 µg de proteína. La muestra se dializó contra regulador de diálisis de 2L I (MWCO 50 kDa) durante 6 horas a 4°C y luego se dializó frente a 2L de regulador de diálisis II durante al menos 6 horas más. La muestra escindida de GST-Pression se agitó con *Glutation Agarose Beads*, se centrifugó y luego se cargó el sobrenadante a través de una columna 5 ml HisTrap HP y se recogió el flujo.

- 15 El flujo pasante se diluyó luego con Tris 20 mM enfriado con hielo pH 7.4 y TCEP 1 mM hasta que la conductividad cayó a menos de 5 mS/cm (una dilución de aproximadamente tres veces). Esta muestra se hizo fluir a continuación a través de una columna HiTrap Q y el flujo se concentró a 10 ml y se cargó en una columna equilibrada 26/60 Superdex 200 usando *SEC Buffer* como fase móvil. Las fracciones máximas se recogieron, se concentraron y se dividieron en alícuotas.

Regulador de lisis: Tris 50 mM pH=7.4, NaCl 500 mM, Imidazol 20 mM y TCEP 1 mM

Regulador de elución de Ni: Tris 50 mM pH=7.4, NaCl 150 mM, Imidazol 200 mM y TCEP 1 mM

Regulador de diálisis I: Tris 20 mM pH=7.4, NaCl 150 mM, TCEP 1 mM e Imidazol 50 mM

- 20 Regulador de diálisis II: Tris 20 mM pH=7.4, NaCl 150 mM y TCEP 1 mM

Regulador SEC: Tris 20 mM pH=7.4, NaCl 150 mM y TCEP 1 mM

Los resultados del ensayo bioquímico de IDH1 mutante (mIDH R132H) se dan en la Tabla 40. Algunos de los ejemplos se analizaron en el ensayo varias veces y, por lo tanto, los valores de IC₅₀ se expresaron como un intervalo de actividad.

- 25 Ensayo bioquímico de fluorescencia

- 30 El (R132H) mutante IDH1 cataliza la forma reducida de NADP+ (NADPH) y α-cetoglutarato (α-KG) para formar la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP+) y R (-)-2-hidroxi-glutarato (2HG). La reacción se puede controlar cinéticamente siguiendo la oxidación de NADPH a NADP+ que se mide usando fluorescencia, excitación a 355 nm y emisión a 530 nm. Las reacciones se controlaron usando el Perkin-Elmer Envision, Modelo 2101. Más específicamente, las reacciones bioquímicas se realizaron a temperatura ambiente en placas de fondo plano Greiner de 384 pozos (Cat. No. 781076) usando un volumen de reacción final de 20 µL y el después de las condiciones del regulador de ensayo: HEPES 50 mM, pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, DTT1 mM, 0.02% de BSA, 0.02% de Tween-20, NADPH 10 µM y α-KG 100 µM. La mezcla de reacción final contenía un 2.5% de DMSO y compuestos de prueba con concentraciones que oscilaban entre 0.0000008 y 25 µM. La enzima IDH1 (R132H) se usó a una concentración final de 10 nM. El ajuste de la curva para la respuesta a la dosis de las determinaciones de IC₅₀ se realizó usando un modelo logístico de 4 parámetros: $y = \min + ((\text{máx} - \min) / (1 + (x / \text{IC}_{50})^{\text{pendiente}}))$.

Los resultados del ensayo bioquímico de fluorescencia (mIDH R132H) se dan en la Tabla 40. Algunos de los ejemplos se analizaron en el ensayo varias veces y, por lo tanto, los valores de IC₅₀ se expresan como un intervalo de actividad.

Tabla 40. Resultados de los ensayos bioquímicos por LC-MS y fluorescencia.

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
1	1.410	No determinado
2	0.406 a 0.412	No determinado

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
3	No determinado	No determinado
4	1.420	2.010
5	17.800	3.684
6	1.270	1.185
7	2.950	1.609 a 4.527
8	2.040	0.314 a 2.79
9	2.200	3.019
10	11.700	1.710
11	3.050	2.453
12	3.270	0.892
13	2.190	> 5
14	0.405	0.813
15	No determinado	No determinado
16	No determinado	No determinado
17	No determinado	No determinado
18	No determinado	No determinado
19	No determinado	No determinado
20	No determinado	No determinado
21	No determinado	No determinado
22	No determinado	No determinado
23	No determinado	No determinado
24	No determinado	No determinado
25	No determinado	No determinado
26	3.350	No determinado
27	2.800	No determinado

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
28	No determinado	0.005
29	No determinado	0.027
30	1.090	0.472
31	0.627	0.757
32	0.016	0.010
33	3.660	2.085
34	0.889 a 0.893	0.590
35	0.033	0.055
36	1.410	3.497
37	2.690	3.745
38	0.055	0.056
39	0.202	0.211
40	0.175	0.370
41	0.253	0.179
42	> 25	1.557
43	No determinado	0.045
44	0.029	0.033 a 0.034
45	1.000	1.237
46	2.530	1.930
47	0.033	0.036
48	0.463	0.775
49	No determinado	0.094
50	0.037	0.043
51	0.013	0.016
52	0.131 a 0.289	0.194

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
53	0.042 a 0.051	0.059
54	0.116	0.119
55	0.267 a 0.291	0.323
56	2.920	1.549
57	1.270	1.131
58	0.027	0.029
59	0.079 a 0.085	0.033
60	1.100	0.201
61	0.313	0.156
62	0.53 a 0.599	0.087
63	<0.0159	0.005
64	<0.0159	0.008
65	0.797	0.582
66	0.061 a 0.082	0.066
67	1.010	1.437
68	0.050	0.112
69	0.639	>5
70	0.073	0.080
71	>25	>5
72	No determinado	12.152
73	0.181	0.571
74	No determinado	>5
75	No determinado	No determinado
76	No determinado	0.546 a 0.568
77	No determinado	0.911

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
78	1.630	2.560
79	5.310	>5
80	0.037	0.031
81	No determinado	1.089
82	0.019	0.022
83	0.662 a 0.683	0.489
84	0.012 a 0.083	0.013
85	1.930	0.524
86	0.032 a 0.049	0.019
87	6.690	>5
88	0.048 a 0.058	0.034
89	1.360	1.776
90	0.034	0.013
91	0.274	No determinado
92	2.74 a 8.91	2.301 a 3.074
93	0.043 a 0.383	0.029 a 0.134
94	14.900	25.642
95	1.530	1.113
96	No determinado	>50
97	0.972	0.984
98	0.351	0.487
99	9.790	3.057
100	No determinado	18.066
101	No determinado	0.572
102	No determinado	>50

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
103	No determinado	6.354
104	>25	>50
105	2.430	1.720
106	>25	32.926
107	1.220	1.416
108	11.700	5.902
109	0.0486 a 0.193	0.136 a 0.167
110	>25	23.402
111	2.780	3.511
112	>25	>50
113	>25	42.325
114	>25	>50
115	7.890	3.760
116	>25	>50
117	1.410	2.010
118	3.560	1.539
119	0.045	0.029 a 0.042
120	No determinado	2.668
121	0.182	0.045 a 0.081
122	0.370	0.268
123	0.017 a 0.044	0.024 a 0.029
124	18.8	>25
125	0.158	0.206
126	0.274	0.216
127	0.032	0.025 a 0.033

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
128	0.050	0.071
129	1.800	2.814
130	1.510	2.999
131	0.056	0.153 a 0.171
132	0.956	1.421
133	0.007	0.004 a 0.008
134	1.460	2.360
135	0.011	0.016
136	11.300	>5
137	1.190	0.294
138	0.012	0.024
139	0.260	0.146
140	10.600	4.032
141	0.660	0.116
142	>25	3.977
143	0.756	0.572
144	1.670	1.685
145	0.020	0.036
146	No determinado	>5
147	No determinado	0.368
148	9.590	>5
149	0.194	0.168 a 0.216
150	No determinado	>5
151	0.043 a 0.044	0.012
152	5.990	>5

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
153	0.329	0.288
154	1.790	3.839
155	0.756	0.857
156	2.700	1.145
157	0.033	0.032
158	No determinado	4.374
159	<0.0159	0.006
160	1.230	1.115
161	0.158	0.305
162	3.620	>5
163	0.079	0.152
164	4.680	>5
165	0.152	0.304
166	0.871	0.243
167	0.131	0.067 a 0.076
168	3.200	>5
169	0.038	0.044 a 0.086
170	3.690	1.884
171	0.056	0.031 a 0.052
172	No determinado	3.407
173	0.051 a 0.078	0.040
174	0.230	0.238
175	0.298 a 0.538	0.049
176	12.400	4.591
177	1.230	1.587

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
178	0.364	0.077
179	0.007	0.005 a 0.006
180	>25	2.728
181	0.138	0.122
182	1.920	1.378
183	0.128	0.243
184	0.502	0.757
185	0.023	0.021
186	2.32 a 2.58	2.583
187	0.022	0.010
188	8.380	
189	0.064	0.156
190	0.037	0.014
191	>50	
192	No determinado	0.010
193	No determinado	0.358
194	0.051	No determinado
195	2.930	No determinado
196	<0.0159	0.005
197	2.010	No determinado
198	0.020	No determinado
199	1.200	No determinado
200	0.043	0.005
201	0.344	No determinado
202	1.680	1.093

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
203	0.016	0.008
204	0.026 a 0.059	0.02 a 0.05
205	2.700	2.052
206	0.03 a 0.051	0.022
207 como sal de TFA	0.011	<0.0228624
208 como sal de TFA	0.101	No determinado
209 como sal de TFA	0.087	0.164
210 como sal de TFA	0.153	0.374
211 como sal de TFA	0.496	2.628
212 como sal de TFA	0.035	0.057
213 como sal de TFA	0.011	<0.0228624
213	0.019	0.018
214 como sal de TFA	0.046	0.107
215 como sal de TFA	0.055	0.106 a 0.138
216 como sal de TFA	0.004	0.011
217 como sal de TFA	0.012 a 0.033	0.019 a 0.025
218 como sal de TFA	0.019	0.018 a 0.044
219 como sal de TFA	0.014	0.015
220 como sal de TFA	0.014	0.017
221	0.061	0.046
222 como sal de TFA	0.047	0.053
223 como sal de TFA	0.023 a 0.046	0.014
224 como sal de TFA	0.029	0.027
224	<0.016	<0.022
225 como sal de TFA	0.037	0.063

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
225	0.028 a 0.042	0.038 a 0.043
226 como sal de TFA	0.009	No determinado
227 como sal de TFA	0.015	0.22 a 0.023
228 como sal de TFA	0.019	0.045
228	0.018	0.014 a 0.035
229 como sal de TFA	0.054	0.081
230 como sal de TFA	>25	No determinado
231 como sal de TFA	>25	No determinado
232 como sal de TFA	0.024	0.026
233 como sal de TFA	0.377	No determinado
234 como sal de TFA	0.213	No determinado
235 como sal de TFA	0.964	No determinado
236 como sal de TFA	0.024 a 0.042	0.023
237 como sal de TFA	0.02 a 0.025	0.013
238 como sal de TFA	0.017 a 0.024	0.012
239 como sal de TFA	0.049 a 0.058	0.020
240 como sal de TFA	0.142	0.067
241 como sal de TFA	0.114	0.157
242 como sal de TFA	0.042	0.053
243 como sal de TFA	0.141	0.172
244 como sal de TFA	0.300	No determinado
245 como sal de TFA	0.115	No determinado
246 como sal de TFA	0.273	No determinado
247 como sal de TFA	0.079	No determinado
248 como sal de TFA	0.172	No determinado

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
249 como sal de TFA	0.635	No determinado
250 como sal de TFA	0.025 a 0.047	No determinado
251 como sal de TFA	0.020	No determinado
252 como sal de TFA	0.309	0.353 a 0.482
253 como sal de TFA	0.109	0.121
254 como sal de TFA	0.234	No determinado
255 como sal de TFA	0.450	No determinado
256 como sal de TFA	0.570	0.489
257 como sal de TFA	1.200	No determinado
258 como sal de TFA	0.737	0.435
259 como sal de TFA	0.105	0.103
259	0.049	No determinado
260 como sal de TFA	0.040	0.039
261 como sal de TFA	0.064	0.089
262 como sal de TFA	0.088	0.167
263 como sal de TFA	0.014	No determinado
264 como sal de TFA	0.152	0.249
265 como sal de TFA	No determinado	0.036
266 como sal de TFA	0.453	No determinado
267 como sal de TFA	0.048	0.095
268 como sal de TFA	0.338	No determinado
269	0.251	No determinado
270 como sal de TFA	0.174	0.163
271 como sal de TFA	0.339	No determinado
272 como sal de TFA	0.117	No determinado

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
273 como sal de TFA	No determinado	0.585
274 como sal de TFA	No determinado	0.265
275 como sal de TFA	No determinado	0.311
276 como sal de TFA	No determinado	0.051
277 como sal de TFA	Not determined	0.086
278 como sal de TFA	0.174	0.163
279 como sal de TFA	12.700	No determinado
280 como sal de TFA	3.640	No determinado
281 como sal de TFA	0.026	0.064
282 como sal de TFA	4.270	No determinado
283 como sal de TFA	0.068	0.248
284 como sal de TFA	0.266	No determinado
285 como sal de TFA	0.053	0.146
286 como sal de TFA	0.036	0.145
287 como sal de TFA	2.250	46.301
288 como sal de TFA	0.055	0.178
289 como sal de TFA	2.110	No determinado
290 como sal de TFA	0.034	0.053
291	>25	No determinado
292	1.850	No determinado
293	>7.91	No determinado
294	0.466	0.563
295	>25	No determinado
296	0.251	0.277
297	2.960	No determinado

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
298	0.020	0.038
299	0.457	No determinado
300	0.010	0.017
301	0.021	0.033
302	0.045	No determinado
303	0.009	0.097
304	0.304	No determinado
305	0.968	0.772 a 1.781
306	2.570	No determinado
307 como sal de TFA	0.029 a 0.049	0.038
308 como sal de TFA	0.049 a 0.097	0.073
309 como sal de TFA	0.003	0.004
309	0.003	0.004 0.005
310 como sal de TFA	0.072	0.128
311 como sal de TFA	0.518	0.445
312 como sal de TFA	0.066	0.144
313 como sal de TFA	0.020	0.019
314 como sal de TFA	0.106 a 0.121	0.157 a 0.182
315 como sal de TFA	0.161 a 0.514	0.35 a 0.463
316 como sal de TFA	0.123 a 0.29	0.261
317 como sal de TFA	3.7 a 5.63	No determinado
318 como sal de TFA	>25	No determinado
319 como sal de TFA	0.035	0.086
320 como sal de TFA	0.426	0.381
321 como sal de TFA	0.013	0.087

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
322 como sal de TFA	0.055 a 0.088	0.042
323 como sal de TFA	0.071 a 0.122	0.072
324 como sal de TFA	0.030	No determinado
325 como sal de TFA	0.041	0.181
326 como sal de TFA	0.063	No determinado
327 como sal de TFA	0.236	0.562
328 como sal de TFA	1.800	No determinado
329 como sal de TFA	0.863	0.435
330 como sal de TFA	0.268	0.850
331 como sal de TFA	0.190	0.780
332 como sal de TFA	1.020	0.704
333 como sal de TFA	0.944	0.640
334 como sal de TFA	0.341	0.943
335 como sal de TFA	0.257	0.166 a 0.167
336 como sal de TFA	0.035	0.049
336	0.027	0.048
337 como sal de TFA	0.313	0.119
338 como sal de TFA	0.091	0.093
339 como sal de TFA	0.017	0.024 a 0.027
340 como sal de TFA	0.061	0.120
341 como sal de TFA	7.050	No determinado
342 como sal de TFA	0.465	4.001
343 como sal de TFA	0.073	0.225
344 como sal de TFA	0.190	0.300
345 como sal de TFA	0.201	0.378

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (μM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (μM)
346 como sal de TFA	0.189	0.290
347 como sal de TFA	0.395	0.564
348 como sal de TFA	0.177	0.128
349 como sal de TFA	0.681	No determinado
350 como sal de TFA	0.413	No determinado
351 como sal de TFA	0.168	No determinado
352 como sal de TFA	0.770	No determinado
353 como sal de TFA	0.103	0.117
354 como sal de TFA	0.051	0.286
355 como sal de TFA	0.152	0.381
356 como sal de TFA	0.120	0.132
357 como sal de TFA	0.358	0.439
358 como sal de TFA	0.123	No determinado
359 como sal de TFA	0.171	0.193
360 como sal de TFA	0.056	0.119
361 como sal de TFA	0.107	0.170
362 como sal de TFA	0.072	0.142
363 como sal de TFA	0.007	0.009
364 como sal de TFA	0.124	0.286 a 0.472
365 como sal de TFA	0.033	0.137
366 como sal de TFA	0.151	0.345
367 como sal de TFA	0.127	0.209
368 como sal de TFA	0.091	0.127
369 como sal de TFA	0.397	1.277
370 como sal de TFA	0.441	1.303

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
371 como sal de TFA	0.125	0.110
372 como sal de TFA	0.014 a 0.044	0.029
373 como sal de TFA	0.051	No determinado
374	0.032	0.021
375	0.093	0.241
376 como sal de TFA	0.023	0.027
377 como sal de TFA	0.052	No determinado
378 como sal de TFA	0.025 a 0.028	No determinado
379 como sal de TFA	0.053	No determinado
380 como sal de TFA	0.036 a 0.037	0.050
380	0.036 a 0.055	No determinado
381 como sal de TFA	0.139	0.059
382 como sal de TFA	0.219	0.098
383 como sal de TFA	0.164	No determinado
384 como sal de TFA	10.5 a >25	No determinado
385 como sal de TFA	0.017	<0.023
385	<0.016 to 0.027	0.007
386 como sal de TFA	0.059	No determinado
387 como sal de TFA	0.032 to 0.036	No determinado
388 como sal de TFA	<0.0159	0.006
389 como sal de TFA	0.020	No determinado
390 como sal de TFA	0.022 a 0.037	0.022
391 como sal de TFA	0.038 a 0.067	No determinado
392 como sal de TFA	0.101 a 0.142	No determinado
393 como sal de TFA	0.057 a 0.081	No determinado

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
394 como sal de TFA	0.037 a 0.046	No determinado
395 como sal de TFA	0.034 a 0.045	No determinado
396 como sal de TFA	0.024 a 0.041	No determinado
397 como sal de TFA	0.064 a 0.067	No determinado
398 como sal de TFA	0.038 a 0.04	No determinado
399 como sal de TFA	0.018	No determinado
400 como sal de TFA	0.018 a 0.033	No determinado
401 como sal de TFA	0.023 a 0.03	No determinado
401	0.018	No determinado
402 como sal de TFA	0.044 a 0.05	No determinado
403 como sal de TFA	0.137	No determinado
404	0.021 a 0.025	No determinado
405	0.027 a 0.037	No determinado
406 como sal de TFA	0.028 a 0.03	No determinado
407	0.071	No determinado
408	0.043	No determinado
409 como sal de TFA	0.209	0.501 a 0.515
410 como sal de TFA	0.020	0.034
411 como sal de TFA	0.756	1.601
412 como sal de TFA	0.108	0.223 to 0.347
413 como sal de TFA	0.023	No determinado
414 como sal de TFA	2.210	No determinado
415	0.483 a 0.859	0.204
416	0.097	0.110
417	0.207	0.078 a 0.147

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
418	0.015 a 0.044	0.016 a 0.075
419	0.096	0.039 a 0.06
420	0.089	0.047 a 0.078
421	0.023	0.021
422	1.76 a 2.03	No determinado
423	0.036 a 0.042	No determinado
424	7.710	6.429
425	0.303	0.202 a 0.214
426 como sal de TFA	<0.0159	No determinado
427 como sal de TFA	0.039 to 0.55	No determinado
428 como sal de TFA	0.0678	No determinado
429	<0.016	No determinado
430 como sal de TFA	0.050	No determinado
431 como sal de TFA	0.047	No determinado
432 como sal de TFA	0.016	No determinado
433 como sal de TFA	0.032	No determinado
434 como sal de TFA	0.017	No determinado
435 como sal de TFA	0.017	No determinado
436 como sal de TFA	0.06	No determinado
437 como sal de TFA	0.036	No determinado
438 como sal de TFA	0.045	No determinado
439 como sal de TFA	0.392	No determinado
440 como sal de TFA	0.172	No determinado
441 como sal de TFA	<0.016	No determinado
442 como sal de TFA	0.038	No determinado

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (µM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (µM)
443 como sal de TFA	0.029	No determinado
444 como sal de TFA	<0.016	No determinado
445 como sal de TFA	0.112	No determinado
446 como sal de TFA	0.0268	No determinado
447 como sal de TFA	0.028	No determinado
448 como sal de TFA	<0.016	No determinado
449 como sal de TFA	0.0297	No determinado
450 como sal de TFA	<0.016	No determinado
451 como sal de TFA	0.0435	No determinado
452 como sal de TFA	0.0293	No determinado
453 como sal de TFA	0.0357	No determinado
454 como sal de TFA	0.0234	No determinado
455 como sal de TFA	<0.016	No determinado
456 como sal de TFA	<0.016	No determinado
456	0.0010	No determinado
457 como sal de TFA	0.017	No determinado
458 como sal de TFA	<0.016	No determinado
459 como sal de TFA	0.0246	No determinado
460 como sal de TFA	0.024 to 0.043	No determinado
461 como sal de TFA	0.045 to 0.064	No determinado
462 como sal de TFA	0.0738	No determinado
463 como sal de TFA	0.038	0.010
463	0.035 a 0.040	0.039
464 como sal de TFA	0.0937	No determinado
465 como sal de TFA	0.0681	No determinado

Número de ejemplo	Ensayo bioquímico por fluorescencia IC ₅₀ (μM)	Ensayo bioquímico por LC-MS IC ₅₀ (μM)
466	0.024 a 0.027	0.011
467	0.008 a 0.010	<0.00229
468	0.128	0.023
469	0.020	No determinado
470	No determinado	0.0128
471 como sal de TFA	0.049	No determinado
472 como sal de TFA	0.032	No determinado
473 como sal de TFA	0.019	No determinado
474 como sal de TFA	0.077	No determinado
475 como sal de TFA	0.022	No determinado
476 como sal de TFA	0.012	No determinado
477	0.017	No determinado
478 como sal de TFA	0.051	No determinado
479 como sal de TFA	0.087	No determinado
480	0.014-0.020	0.005

Ensayo celular IDH

5 El ensayo celular IDH consistió en dos ensayos de comparación de lado a lado: 1) 2HG en el ensayo de detección de metabolitos usando LC-MS (Véase ensayo bioquímico IDH1 mutante para detalles de detección por LC-MS) y 2) Ensayo de proliferación celular para monitorizar-matar a las células y normalizar el cambio de nivel de 2HG.

10 Las cribas celulares IDH1 se ejecutaron con la línea celular HCT-116 (nivel endógeno expreso de IDH1mut R132H, disponible de líneas celulares humanas isogénicas Horizon Discoveries X-Man, catálogo # HD104-013). Las células se cultivaron en DMEM (LONZA Cat # 12-540F) con suero bovino fetal al 10% (Gibco cat # 10099) y 1X aminoácidos no esenciales (NEAA LONZA cat # 13-114E). Se realizaron ensayos de panel periódicamente para evaluar la actividad del compuesto en líneas celulares con diferentes mutaciones endógenas: HT1080 (IDH1mut R132C, EMEM + 10% FBS), SNU-1079 (IDH1mut R132C, RPMI + 10% FBS + piruvato de sodio al 1%) y SW1353 (IDH2mut R172S, RPMI + 10% de FBS + piruvato de sodio al 1%).

El proceso de ensayo fue el siguiente:

15 Día 1: las células se sembraron en placas de 384 pozos (Corning Cat # 3707) por triplicado tanto para la proliferación celular como para el ensayo 2HG, y se incubaron a 37°C, 95% de Rh, 5% de CO₂ durante la noche.

Día 2: los compuestos se diluyeron en serie 1:3 (dilución de 10 puntos a partir de soluciones 10 mM en DMSO) y se administraron a las placas de ensayo celular mediante un dispensador acústico, con una concentración final que

oscilaba entre 30 μM y 1,5 nM. Las placas se devolvieron a la incubadora después del tratamiento y se incubaron durante 48 horas.

Día 4. Ensayo de proliferación: se añadió CTG (*cell titer-glo*, Promega parte # G755B) a las placas de ensayo y se leyó la señal de luminiscencia en el lector de placas.

- 5 Día 4. Ensayo 2HG: la preparación de la muestra de extracción consistió en aspirar todos los medios de las placas de ensayo, agregar 70 μL de metanol al 90% en agua, incubación en hielo seco durante 15 minutos, centrifugar a 2000 rpm durante 30 min para asegurar que todas las partículas se asentaron y transfiriendo 30 μL del sobrenadante a placas listas para LC-MS. Siguió el análisis por LC-MS.

Ciertos compuestos de la invención se probaron en el ensayo celular IDH.

10 Determinación de la estabilidad metabólica en microsomas hepáticos - Método I

El ensayo de estabilidad metabólica *in vitro* se realizó en una placa de vidrio de 96 pozos con incubación por agitación a 37°C. Una solución madre de DMSO 10 mM del compuesto de prueba se diluyó secuencialmente 1:1000 para producir una concentración de reacción final de 1 μM en KPi 50 mM. Inmediatamente antes del inicio del experimento, se diluyeron microsomas hepáticos humanos o animales respectivos (microsomas hepáticos de rata macho Sprague-Dawley, ratón CD-1 macho o humanos agrupados) en KPi 50 mM a 1.25 mg/ml de proteína microsómica hepática. Se añadieron 30 μL de la solución 10 μM que contenía el compuesto de prueba a 120 μL de proteína microsomal para 150 μL de mezcla de enzima-compuesto. La reacción se inició añadiendo 150 μL de solución de cofactor (NADPH 2 mM, MgCl 4 mM en KPi 50 mM) a la mezcla de enzima-compuesto, y las concentraciones de reacción finales se enumeran en la tabla a continuación.

20 Concentraciones de reacción final

Componente de reacción	Concentración de reacción final
Regulador de fosfato de potasio (KPi), pH 7.4	50 mM
MgCl ₂	2.0 mM
NADPH	1.0 mM
Microsomas hepáticos	0.5 mg/mL
Compuesto de prueba	1.0 μM
DMSO (disolvente del compuesto de prueba)	0.01% (v/v)

- 25 A los 0, 5, 10 y 30 minutos de tiempo en la reacción, se eliminaron las alícuotas de reacción (50 μL) y las reacciones se terminaron mediante la adición de acetonitrilo (150 μL) que contenía un estándar interno de espectrometría de masas (gliburida 1 μM). Las muestras se centrifugaron y los sobrenadantes se analizaron mediante LC-MS/MS para la cuantificación del compuesto restante. El porcentaje de compuesto restante, relativo a 0 minutos, se usó para estimar la constante de velocidad de eliminación *in vitro* (k_{mic}) que se usó para calcular las tasas de eliminación metabólica *in vitro*.

- 30 El análisis de las muestras se realizó en un sistema de cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas en tándem (LC/MS) que constaba de un espectrómetro de masas Thermo TSQ Quantum Ultra, una fuente de iones H-ESI, un automuestreador CTC-HTS Pal y una bomba Agilent LC. Las muestras se separaron en una columna XTerra C18, 2.1x20 mm, 3.5 μm usando el gradiente rápido de fase móvil que se describe a continuación.

Tiempo (min)	% B
0.0	5

Tiempo (min)	% B
0.2	5
0.85	95
1.02	95
1.05	5

5 La fase móvil A consistió en agua purificada que contenía 0.01% de ácido fórmico. La fase móvil B consistió en acetonitrilo que contenía 0.01% de ácido fórmico. El caudal fue de 1 ml/min. El volumen de inyección fue de 10 µL. Los compuestos se detectaron usando el software Thermo QuikQuan que recopila datos de intensidad para todos los fragmentos relacionados con el peso molecular del compuesto de prueba. Después de la recolección de los datos crudos, el software identifica e integra el pico de la intensidad más fuerte.

10 Cada tasa de eliminación microsomal, k_{mic} , se basó en una curva de eliminación de 4 puntos probada en singlete. Se devolvieron datos crudos de LC-MS/MS para una placa de reacción como áreas de pico de analito integrado para el compuesto de ensayo y el estándar interno utilizado en la solución de enfriamiento para la reacción para permitir el uso de relaciones de área de analito: pico de estándar interno (PAR) para todos las comparaciones de datos. El punto del tiempo de reacción (por ejemplo, 0, 5, 20 o 30 minutos) se trazó frente al logaritmo natural del porcentaje del compuesto de prueba restante con respecto a 0 minutos (en función de PAR relativo). La pendiente de este diagrama de eliminación, k_{mic} , se usó para calcular la vida media *in vitro*, $t_{1/2}$. Con el fin de centrarse en la cinética de reacción lineal, siempre que resultó posible, los puntos de datos que representan <10% del compuesto de prueba restante
15 generalmente se omitieron de la definición de la pendiente del diagrama de despeje.

Determinación de la estabilidad metabólica en microsomas hepáticos - Método II

20 El ensayo de estabilidad metabólica *in vitro* se realizó en una placa de 96 pozos profundos con incubación a 37°C. La solución madre de DMSO 10 mM del compuesto de prueba se diluyó 1:20 en acetonitrilo, seguido de una dilución 1:10 adicional en regulador de fosfato de potasio 100 mM (KPi) para producir una concentración de reacción final de 1 µM. Inmediatamente antes del comienzo del experimento, se diluyeron microsomas hepáticos humanos o animales respectivos (rata macho Sprague-dawley, ratón CD-1 macho o microsomas hepáticos humanos agrupados) en KPi 100 mM a 1.25 mg/ml de proteína microsómica hepática. Se añadieron 290 µl de solución de cofactor (NADPH 1.7 mM, UDPGA 1.7 mM, MgCl 3.4 mM en KPi 100 mM) a 200 µl de proteína microsómica para un volumen final de 490 µl.
25 La reacción se inició añadiendo 10 µL de la solución de prueba 50 µM a 490 µL de proteína microsómica para un volumen final de 500 µL de mezcla de enzima-compuesto.

Las concentraciones de reacción finales se enumeran en la tabla a continuación:

Concentraciones de reacción finales

Componente de reacción	Concentración de reacción final
Regulador de fosfato de potasio (KPi), pH 7.4	50 mM
MgCl ₂	2.0 mM
NADPH	1.0 mM
UDPGA	1.0 mM
Microsomas hepáticos	0.5 mg/mL
Compuesto de prueba	1.0 µM
DMSO (disolvente del compuesto de prueba)	0.01% (v/v)

- 5 A los 0, 5, 15 y 30 minutos de tiempo en la reacción, se eliminaron las alícuotas de reacción (75 µL) y las reacciones se terminaron mediante la adición de solución de acetonitrilo/metanol 50:50 (75 µL) que contenía un estándar interno de espectrometría de masas (Gliburida 0.5 µM). Las muestras se centrifugaron a 4000 RPM durante 10 minutos. Los sobrenadantes (15 µl de alícuotas) se transfirieron a una nueva placa en la que cada pozo contenía 90 µl de agua desionizada. La solución de los sobrenadantes se analizó mediante UPLC/MS/MS para la cuantificación del compuesto restante predecesor en modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM) en modo positivo. El porcentaje de compuesto restante, relativo a 0 minutos, se usó para estimar la constante de velocidad de eliminación *in vitro* (k) que se usó para calcular las tasas de eliminación metabólica *in vitro*.
- 10 El análisis de las muestras se realizó en un sistema de cromatografía líquida de ultrarrendimiento con espectrometría de masas en tándem (UPLC/MS/MS) que constaba de un espectrómetro de masas AB Sciex Qtrap 5500, fuente de iones AB Sciex Turbo V, organizador de muestras Waters Acquity, controlador de columna Waters Acquity, Waters controlador de muestras Waters y controlador de solventes binarios Waters Acquity. La separación cromatográfica del analito y el patrón interno se logró usando una columna en fase reversa C-18 (50 x 2.1 mm, 1.7 µm, Acquity UPLC BEH C-18) con las siguientes fases móviles de UPLC y gradiente de elución:

Fase móvil A UPLC: ácido fórmico al 0.25% en metanol al 5%; fase móvil B: 0.25% de ácido fórmico en 95% de agua.

El gradiente de LC y la rata de flujo se enumeran a continuación:

0-.01 min	10%B	700 µL/min
0.01-1.0 min	10-95 %B	700 µL/min
1.0 - 1.1 min	95%B	700 µL/min
1.1 - 1.2 min	95-10% B	700 µL/min
1.2 - 1.5 min	10% B	700 µL/min

- 20 El volumen de inyección fue de 5 µL. Los compuestos se detectaron usando el software Analyst 1.5.1 que recoge datos de intensidad para todos los fragmentos relacionados con el peso molecular del compuesto de prueba. Después de la recolección de los datos crudos, el software identifica e integra el pico de la intensidad más fuerte.

- 25 Cada tasa de eliminación microsomal, k, se basó en una curva de eliminación de 4 puntos probada por duplicado. Se obtuvieron datos crudos de LC-MS/MS para una placa de reacción como áreas de pico de analito integrado para el compuesto de prueba y el estándar interno usado en la solución de enfriamiento para la reacción para permitir el uso relaciones de área de analito: pico estándar interno (PAR) para todas las comparaciones de datos. El punto de tiempo de reacción (por ejemplo, 0, 5, 15 y 30 minutos) se trazó frente al logaritmo natural del porcentaje del compuesto de prueba restante con respecto a 0 minutos (en función del PAR relativo). La pendiente de este diagrama de eliminación, k, se utilizó para calcular la vida media *in vitro*.

$$\text{Vida media (t}_{1/2}\text{) (min) = } -0.693/k$$

- 30 El valor de eliminación intrínseco, CL_{int} (expresado como µl/min/mg de proteína microsomal), se muestra a continuación:

$$CL_{int} = \frac{0.693}{t_{1/2}} \cdot \frac{V}{M}$$

Donde V = el volumen de incubación (mL) y M = el contenido de proteína microsomal en la incubación (mg)

Tabla 41. Resultados de los ensayos de estabilidad metabólica

Número de ejemplo	Estabilidad microsomal en rata CL _{int} [µl min ⁻¹ mg ⁻¹]	Estabilidad microsomal en ratón CL _{int} [µl min ⁻¹ mg ⁻¹]	Estabilidad microsomal en humano CL _{int} [µl min ⁻¹ mg ⁻¹]	Metódo
48	49.09	173.08	120.53	I

ES 2 665 619 T3

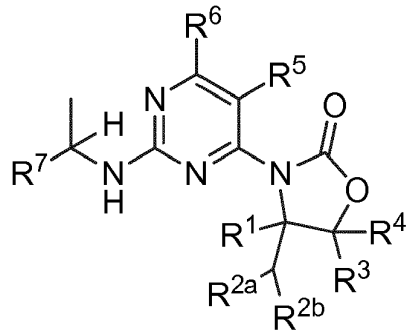
Número de ejemplo	Estabilidad microsomal en rata CL _{int} [μl min ⁻¹ mg ⁻¹]	Estabilidad microsomal en ratón CL _{int} [μl min ⁻¹ mg ⁻¹]	Estabilidad microsomal en humano CL _{int} [μl min ⁻¹ mg ⁻¹]	Metódo
55	58.41	63.12	No determinado	I
61	34.65	67.65	66.43	I
122	69.39	No determinado	No determinado	I
169	68.78	No determinado	No determinado	I
	60.93			
174	48.53	No determinado	No determinado	I
175	50.51	56.29	39.77	I
181	56.58	No determinado	No determinado	I
380	42.93			I
	30.16	51.00	31.15	II
401	30.38			I
	92.37	33.13	<7.70	II
404	44.6			I
	75.44	18.72	<7.70	II
434 como sal de TFA	40.97			I
	10.81	10.68	<7.70	II
456 como sal de TFA	44.66			I
	72.50	63.03	16.79	II
463	50.8			I
	49.78	35.45	28.27	II
466	44.90	57.89	55.93	I
467	75.56			I
	85.38	274.97	53.27	II
468	30.46	28.95	70.11	I

ES 2 665 619 T3

Número de ejemplo	Estabilidad microsomal en rata CL _{int} [μl min ⁻¹ mg ⁻¹]	Estabilidad microsomal en ratón CL _{int} [μl min ⁻¹ mg ⁻¹]	Estabilidad microsomal en humano CL _{int} [μl min ⁻¹ mg ⁻¹]	Metódo
469	131.74	No determinado	No determinado	I
470	52.76	47.31	83.59	I
471 como sal de TFA				
	<7.70	14.75	<7.70	II
472 como sal de TFA				
	12.03	45.59	<7.70	II
473 como sal de TFA	72.47			I
sal	33.29	17.66	<7.70	II
474 como sal de TFA				
sal	24.78	<7.70	<7.70	II
475 como sal de TFA	53.95			I
sal	16.24	15.72	<7.70	II
476 como sal de TFA				
sal	344.08	110.74	41.35	II
477	437.89	167.04	30.44	II
478 como sal de TFA				
sal	219.31	55.30	10.94	II
479 como sal de TFA				
sal	172.65	116.32	11.86	II
480	65.24	51.46	35.57	I

Realizaciones enumeradas

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



(I)

en donde:

R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;

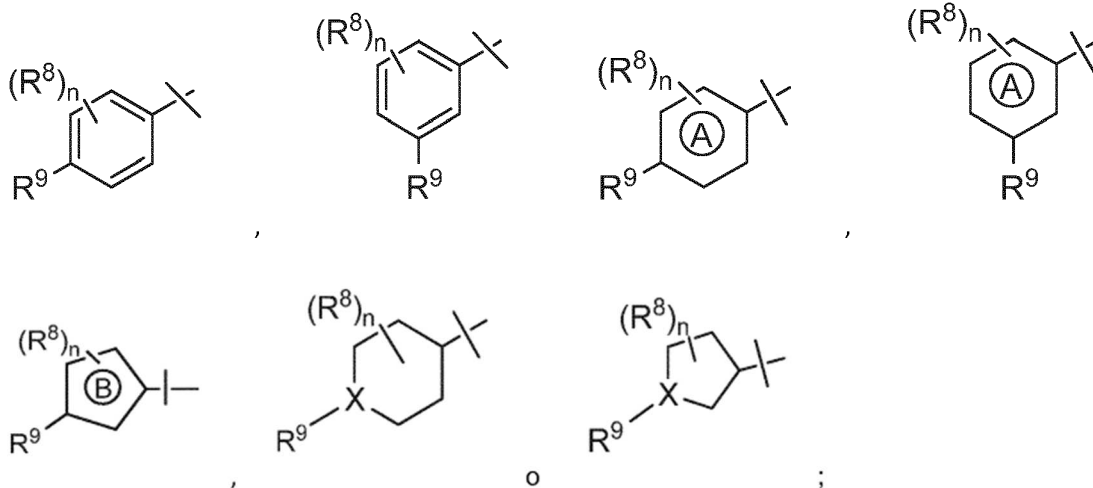
5 R^{2a} es hidrógeno, metilo o haloalquilo C₁₋₃;

R^{2b} es OH, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o etilo o R³ y R⁴ se unen entre sí formando ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo;

R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halo, -C(O)OCH₃, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

10 R⁷ es



en donde:

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

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

X es N o CH;

ES 2 665 619 T3

cada R⁸ es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃;

n es 1 o 2;

5 R⁹ es hidrógeno, halo, haloalquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OR^{9a}, -SO₂R^{9a}, -C(O)NHR^{9a}, CH₂R^{9b} o CHCH₃R^{9b}, con la condición de que cuando X es N, R⁹ es hidrógeno, haloalquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -SO₂R^{9a} o -C(O)NHR^{9a}, en en donde:

dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: OH, fenilo y fenoxilo, y

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

R^{9a} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido,

15 en donde:

dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C₃₋₆,

dicho cicloalquilo C₃₋₆ y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, CH₂OH, -NRR, ciano, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃, y

20 dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, -NRR, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃;

R^{9b} es cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido,

25 dicho cicloalquilo C₃₋₆ y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, CH₂OH, -NRR, -NRC(O)CH₃, heterociclos de 4 a 6 miembros, ciano, halo, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃, y

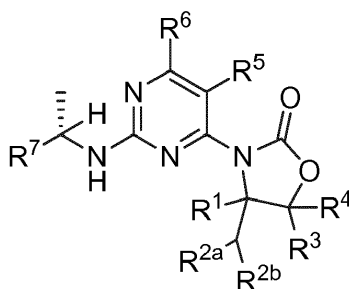
dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₃ y haloalcoxi C₁₋₃; y

30 cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 la realización 1 o 2 en donde R¹ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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



(II); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-4 en donde:

R⁵ es hidrógeno o halo; y

- 5 R⁶ es hidrógeno, halo, metilo, CH₂F, CHF₂ o CF₃; o un producto farmacéuticamente aceptable o sal del mismo

Realización 6. El compuesto según la realización 5 en donde R⁵ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

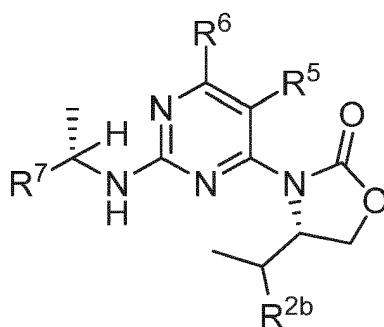
Realización 7. El compuesto según la realización 5 en donde R⁶ es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Realización 8. El compuesto de acuerdo con la realización 5 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 R^{2a} es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Realización 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-9 en donde R^{2b} es OH, flúor, metoxi, t-butoxi, CHF₂, CF₃, NH₂ o NH(CH₃); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

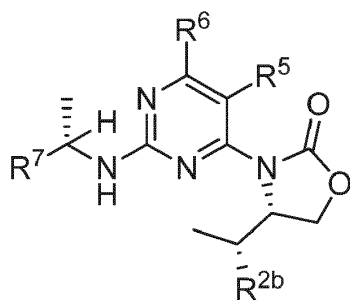
Realización 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-10 que tiene la siguiente fórmula:



(III)

en donde R^{2b} es OH, NH₂ o flúor; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-11 de acuerdo con la fórmula (IV):



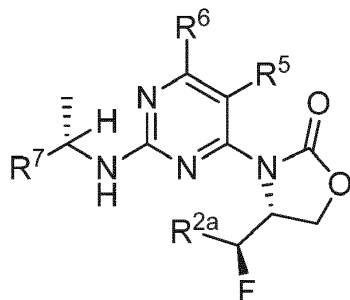
(IV)

en donde R^{2b} es OH o NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 13. El compuesto de acuerdo con la realización 12 en donde R^{2b} es OH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Realización 14. El compuesto según la realización 12 en donde R^{2b} es NH₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-11 de acuerdo con la fórmula (V):

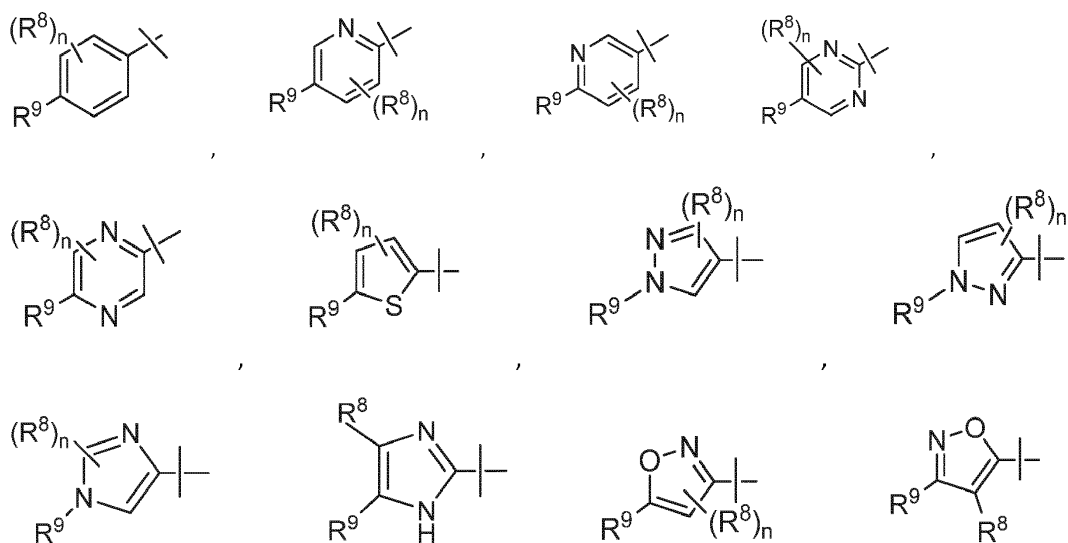


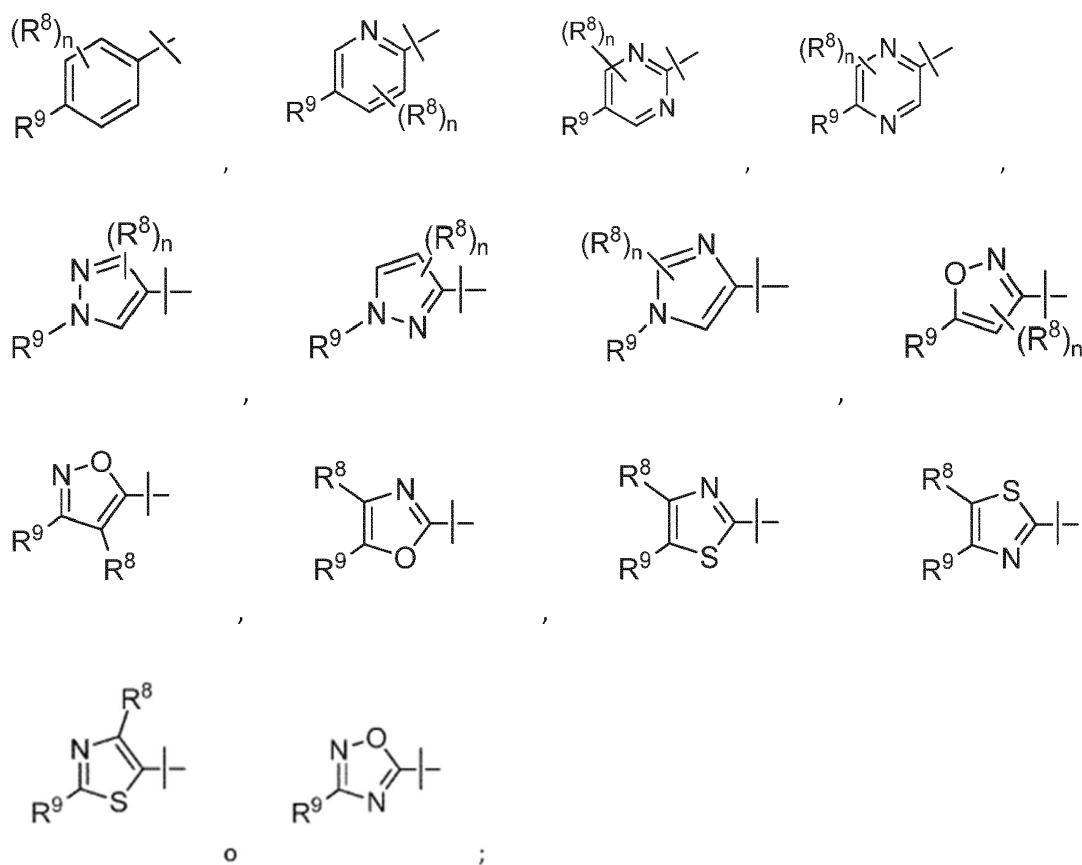
(V);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 Realización 16. El compuesto de acuerdo con la realización 15 en donde R^{2a} es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-16 en donde R⁷ es:





5 R^8 es hidrógeno, metilo o flúor;

n es 1 o 2; y

R^9 es metilciclopropilo, isobutoxilo, fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: flúor, cloro, bromo, alquilo C_{1-4} , CF_2H y CF_3 o piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de el grupo que consiste en: metilo, CF_3 y $C(CH_3)_2CF_3$; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

Realización 23. El compuesto de acuerdo con la realización 22 en donde:

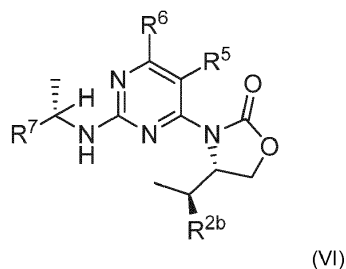
R^5 es hidrógeno y R^6 es cloro, metilo o CH_2F

o

R^6 es hidrógeno y R^5 es flúor; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Realización 24. El compuesto de acuerdo con la realización 22 en donde R^5 y R^6 son ambos hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 25. El compuesto de acuerdo con la realización 1 de acuerdo con la fórmula (VI)



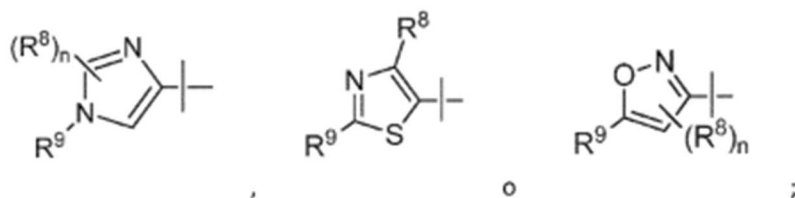
en donde:

R^{2b} es flúor;

R⁵ es hidrógeno o flúor;

5 R⁶ es hidrógeno;

R⁷ es



R⁸ es hidrógeno o metilo;

n es 1; y

10 R⁹ es fenilo opcionalmente sustituido con un cloro; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 26. El compuesto de acuerdo con la realización 1 seleccionado del grupo que consiste en:

(R)-4-(((R)-1-hidroxi(R)-4-(((R)-1-hidroxietilo)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil)pirazin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-onatilo)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenilo)pirazin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;

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

15 (R)-4-(((R)-1-hidroxietil)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil)piridin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;

(R)-4-(((R)-1-hidroxietil)-3-(2-(((S)-1-(6-(trifluorometil)-[2,3'-bipiridin]-6'-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;

(R)-4-(((R)-1-hidroxietil)-3-(2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;

20 (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-cloro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(3,4-diclorofenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(((R)-1-hidroxietil) oxazolidin-2-ona;

(R)-4-(((R)-1-hidroxietil)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;

- (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-cloro-3-metilfenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(3-cloro-5-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- 5 (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(3,4-diclorofenil) pirimidin-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-)metilpropan-2-il)piridin-4-il)tiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;
- (4R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-metil-5-(2-(1,1,1-trifluoro-2-)metilpropan-2-il)piridina-4-il)tiazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- 10 (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(2-fluoro-3-(trifluorometil) fenil) pirimidin-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona; y
- (R)-3-(2-(((S)-1-(2,5-difluoro-4-(2-metilpiridin-4-il) fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Realización 27. El compuesto según la realización 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- 15 (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((R)-1-(3-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-isoxazol-5-il]-etilamino)-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona;
- 20 (R)-3-(2-(((S)-1-[3-(3,4-Dicloro-fenil)-isoxazol-5-il]-etilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(3-(4-isopropilfenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino)pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- 25 (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)-4-metiloxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(4-(4-bromofenil)tiazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- 30 (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)-6-(fluorometil) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;
- (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxi-etil) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)isoxazol-3-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-6-metilpirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;

5 (R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-(difluorometil) fenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona; y

10 (R)-3-(2-(((S)-1-(3-(3-(tert-butil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 28. El compuesto de acuerdo con la realización 1 seleccionado del grupo que consiste en:

(R)-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-(1-metilciclopropil) fenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(2-fluoro-4-isobutoxifenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona; and

15 (R)-3-(2-(((S)-1-(2-fluoro-4-isobutoxifenil)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-hidroxietyl) oxazolidin-2-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 29. El compuesto según la realización 1 seleccionado del grupo que consiste en:

(R)-3-(6-cloro-2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietyl) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-metoxietyl) oxazolidin-2-ona; and

20 (S)-4-((R)-1-aminoetyl)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Realización 30. El compuesto según la realización 1 seleccionado del grupo que consiste en:

(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetyl) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetyl) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil) tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetyl) oxazolidin-2-ona;

25 (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil) isoxazol-3-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetyl) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-((R)-1-fluoroetyl) oxazolidin-2-ona;

(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-2-metil-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetyl) oxazolidin-2-ona;

(R)-4-((S)-1-fluoroetyl)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona;

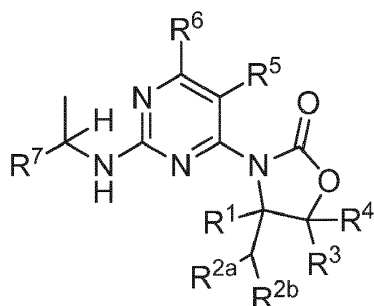
(R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona; and

30 (S)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((R)-1,1-difluoropropan-2-il) oxazolidin-2-ona; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Realización 31. El compuesto de acuerdo con la realización 1 el cual es (R)-4-((R)-1-hidroxi-etil)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-(trifluorometil) fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 Realización 32. El compuesto de acuerdo con la realización 1 el cual es (S)-4-((R)-1-aminoetil)-3-(2-(((S)-1-(2-(4-clorofenil)tiazol-5-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Realización 33. El compuesto de acuerdo con la realización 1 el cual es (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona o a pharmaceutically acceptable salt.
- Realización 34. El compuesto de acuerdo con la realización 1 el cual es (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 Realización 35. El compuesto de acuerdo con la realización 1 el cual es (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Realización 36. El compuesto de acuerdo con la realización 1 el cual es (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 Realización 37. El compuesto de acuerdo con la realización 1 el cual es (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Realización 38. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1-37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 Realización 39. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores 1-37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de cáncer de cerebro, leucemia, cáncer de piel, cáncer de próstata, cáncer de tiroides, cáncer de colon, cáncer de pulmón o sarcoma.
- Realización 40. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones anteriores 1-37, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores neuroectodérmicos primordiales supranténtumiales, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica, melanoma, próstata, tiroides, colon, pulmón, condrosarcoma central, tumores condromatosos centrales o periostales, fibrosarcoma o colangiocarcinoma.
- 25 Realización 41. Un compuesto de acuerdo con la realización 1 el cual es (R)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-clorofenil)oxazol-2-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (I)



(I)

en donde:

5 R¹ es hidrógeno, metilo o etilo;

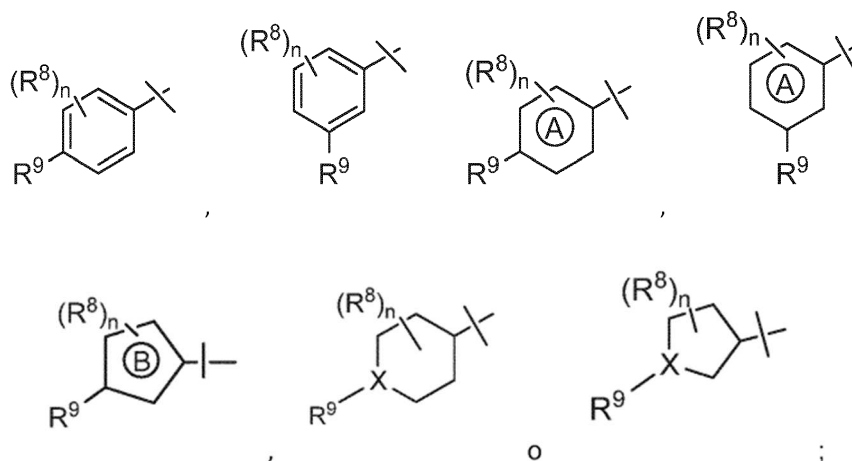
R^{2a} es hidrógeno, metilo o haloalquilo C₁₋₃;

R^{2b} es OH, halo, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₃, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o etilo o R³ y R⁴ se unen entre sí formando ciclopropilo, ciclobutilo u oxetanilo;

10 R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, deuterio, halo, -C(O)OCH₃, alquilo C₁₋₃ o haloalquilo C₁₋₃;

R⁷ es



donde

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 heteroarilo de 5 miembros que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en N, O y S;

X es N o CH;

cada R⁸ es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ o haloalcoxi C₁₋₃;

n es 1 o 2;

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

dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: OH, fenilo y fenoxilo, y

- 10 dicho cicloalquilo C_{3-6} , heterociclo de 5 o 6 miembros, arilo y heteroarilo están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, $-NRR$, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ;

R^{9a} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido,

en donde:

- 15 dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C_{3-6} ,

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

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

R^{9b} es cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido,

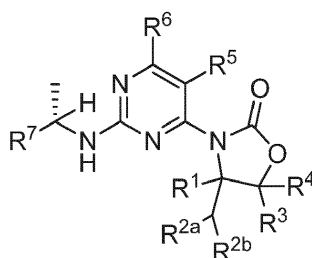
- 25 dicho cicloalquilo C_{3-6} y heterocíclico están cada uno opcionalmente sustituidos con uno a cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: hidroxilo, CH_2OH , $-NRR$, $-NRC(O)CH_3$, heterociclos de 4 a 6 miembros, ciano, halo, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} , y

dicho fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: halo, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-3} y haloalcoxi C_{1-3} ; y

cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6} ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 , R^3 y R^4 son todos hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 de acuerdo con la fórmula (II):



(II);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

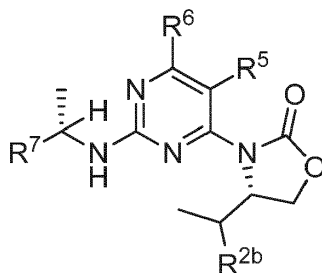
R⁵ es hidrógeno o halo; y

R⁶ es hidrógeno, halo, metilo, CH₂F, CHF₂ o CF₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R⁵ y R⁶ son ambos hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^{2b} es OH, flúor, metoxi, t-butoxi, CHF₂, CF₃, NH₂ o NH(CH₃); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

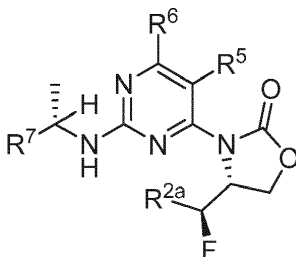
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 que tiene la siguiente fórmula:



(III)

10 en donde R^{2b} es OH, NH² o flúor; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 de acuerdo con la fórmula (V):

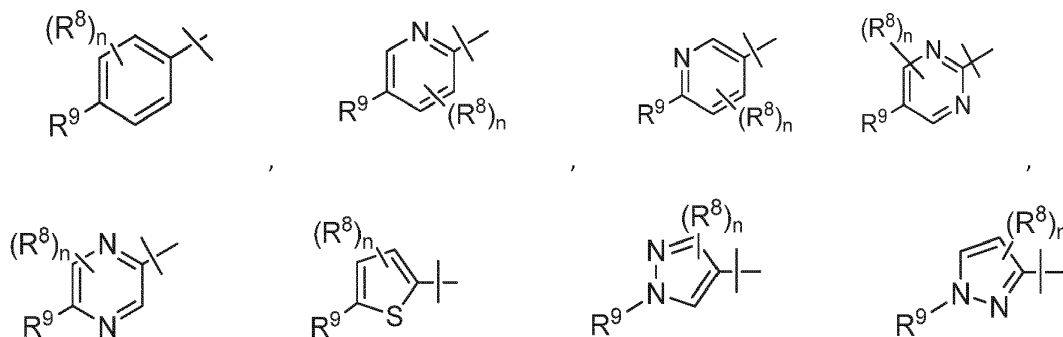


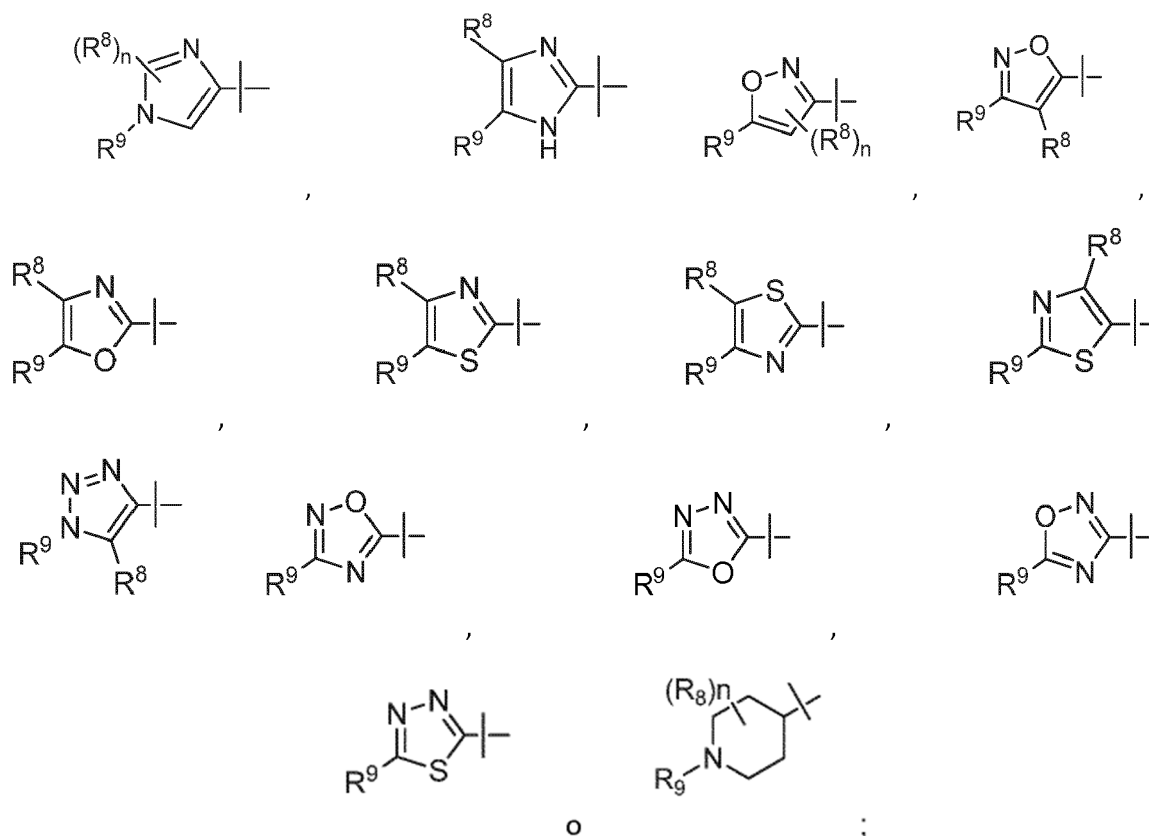
(V);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^{2a} es metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R⁷ es:





5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en donde R⁹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en: flúor, cloro, bromo, ciano, metoxi, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₃; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R⁹ es pirazolilo, piridinilo, indolilo o isoquinolinilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-clorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es (R)-4-((S)-1-fluoroetil)-3-(2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il) oxazolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es (R)-3-(5-fluoro-2-(((S)-1-(4-metil-2'-(trifluorometil)-[3,4'-bipiridin]-6-il)etil)amino) pirimidin-4-il)-4-((S)-1-fluoroetil) oxazolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es (R)-3-(2-(((S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-il)etil)amino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-(fluorometil) oxazolidin-2-ona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia,

30 19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento del cáncer.

- 5
20. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el cáncer se selecciona de glioma, glioblastoma multiforme, paraganglioma, tumores neuroectodérmicos primordiales supratentoriales, leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, leucemia mielógena crónica, melanoma, próstata, tiroides, colon, pulmón, condrosarcoma central, tumores de condroma central y periosteal, fibrosarcoma y colangiocarcinoma.
21. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 19 o la reivindicación 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con otro agente terapéutico.
22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con otro agente terapéutico.