

012



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-198156-00000-0000

Fecha: 2014-09-08 17:36:48
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS C
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 7

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

T=F=6.

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: ANTIBACTERIANOS DE FENICOL

SOLICITANTE: ZOETIS LLC

DIRECCIÓN: 100 Campus Drive Florham Park, New Jersey 07932, Estados Unidos de América.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 08 de Septiembre de 2014

P2014/000119



No. 14-198156-00000-0000

Fecha: 2014-09-08 17:36:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000119

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ZOETIS LLC

Dirección: 100 Campus Drive Florham Park,
New Jersey 07932

Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de
América.

Lugar de Constitución Estados Unidos de
América.

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2013/028554 Fecha Marzo 01, 2013

Publicación Internacional No. WO 2013/134061 Fecha Septiembre 12, 2013

6

Título (54) ANTIBACTERIANOS DE FENICOL

Clasificación Internacional (51) C07D 333/20, C07D 401/06, C07D 239/26, C07D 413/06,
C07D 241/12, C07D 417/06, C07D 271/06, C07D 277/28, C07D 285/12, C07D 213/38, A61K
31/4995, A61K 31/427, A61K 31/4439, A61K 31/4245, A61K 31/4418

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 06, 2012

(31) Número de Solicitud

61/607, 280

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha _____

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Declaraciones. Declaración bajo la Regla 4.17 (ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

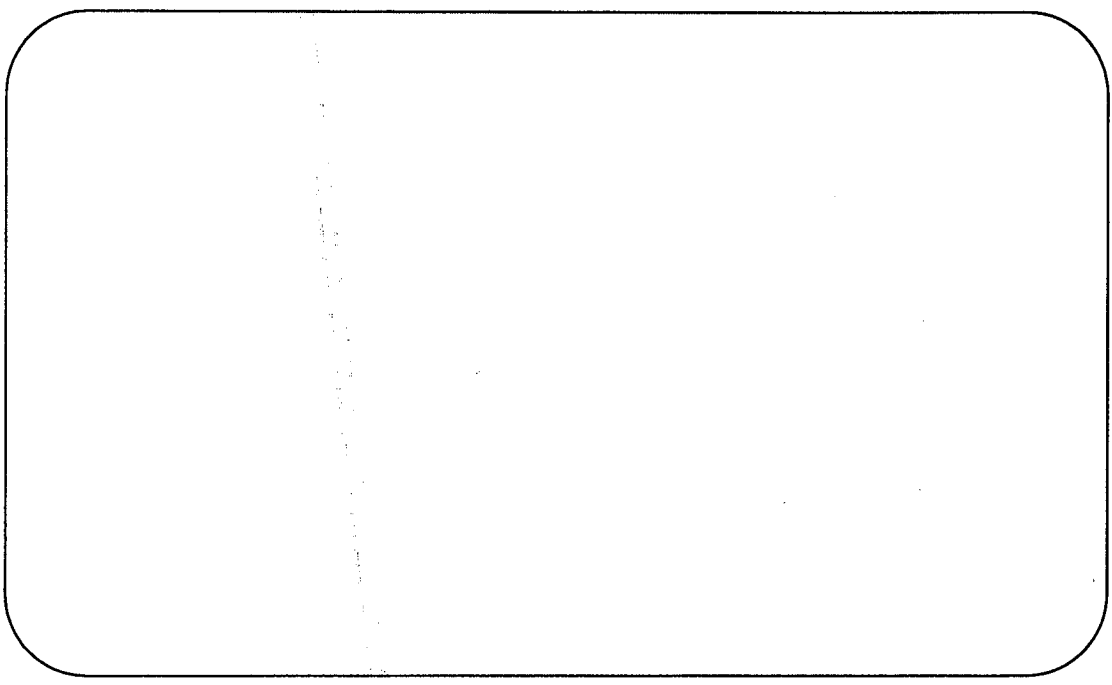
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

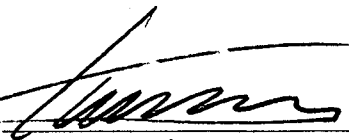
FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2013/028554

Michael CURTIS
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Brian A. DUCLOS
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Richard A. EWIN
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Británico

Paul D. JOHNSON
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Timothy A. JOHNSON
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Rajendran VAIRAGOUNDAR
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Hindu

Denis BILLEN
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Richard M. GOODWIN
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Graham M. KYNE
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Susan M.K. SHEEHAN
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0095374

Bogotá D.C., Septiembre 08 de 2014 - 10:31:33

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	664107485	05/09/2014	12.212.250.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-198156- -00000-0000

Fecha: 2014-09-08 17:36:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 8 de 2014 - 10:31:41

FF Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: 14 / 9 / 8 AAAA MM DD	
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		Recorrido: 4	
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-198156	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD ☒
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

el cd anexo contiene (9) archivos en formato PDF, los cuales son procesados y subidos al sistema

af
 J. J. J.



No. 14-198156- -00000-0000

Fecha: 2014-09-08 17:36:48

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 7

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decision 400/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Espacio reservado para el adhesivo de radicación.

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2014/000119

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ZOETIS LLC

Dirección: 100 Campus Drive Florham Park,
New Jersey 07932

Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de
América.

Lugar de Constitución Estados Unidos de
América.

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
Colombia

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2013/028554 Fecha Marzo 01, 2013

Publicación Internacional No. WO 2013/134061 Fecha Septiembre 12, 2013

6

Título (54) ANTIBACTERIANOS DE FENICOL

Clasificación Internacional (51) C07D 333/20, C07D 401/06, C07D 239/26, C07D 413/06,
C07D 241/12, C07D 417/06, C07D 271/06, C07D 277/28, C07D 285/12, C07D 213/38, A61K
31/4995, A61K 31/427, A61K 31/4439, A61K 31/4245, A61K 31/4418

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 06, 2012

(31) Número de Solicitud

61/607, 280

9

Comprobante de pago No. 13-

Fecha

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. Poderes, si fuere el caso.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☒

Declaraciones. Declaración bajo la Regla 417(ii) del PCT.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: _____

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2013/028554

Michael CURTIS
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Brian A. DUCLOS
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Richard A. EWIN
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Británico

Paul D. JOHNSON
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Timothy A. JOHNSON
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Rajendran VAIRAGOUNDAR
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Hindu

Denis BILLEN
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Richard M. GOODWIN
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Andrea K. HABER-STUK
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Graham M. KYNE
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

Susan M.K. SHEEHAN
3333 Portage Street
Kalamazoo, MI 49007
Estados Unidos
Nacionalidad: Estadounidense

PC71891A

6/11

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-1-1	Declaration: Identity of the Inventor Declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(i) and 51bis.1(a)(i))	In relation to this international application
	Name (LAST, First) Address	CURTIS, Michael of 412 Parkland Terrace Portage, Michigan 49024 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	DUCLOS, Brian A. of 6568 Bela Avenue Kalamazoo, Michigan 49009 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	EWIN, Richard A. of 8399 Mystic Trail Kalamazoo, Michigan 49009 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	JOHNSON, Paul D. of 7060 South 10 Street Kalamazoo, Michigan 49009 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	JOHNSON, Timothy A. of 6178 Hidden Lake Circle Richland, Michigan 49083 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
	Name (LAST, First) Address	VAIRAGOUNDAR, Rajendran of 7606 Paso Fino Court Kalamazoo, Michigan 49009 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application

PC71891A

7/11

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

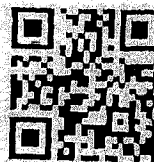
Name (LAST, First) Address	BILLEN, Denis of 7798 Clydesdale Avenue Kalamazoo, Michigan 49009 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
Name (LAST, First) Address	GOODWIN, Richard M. of 921 Whites Rd. Kalamazoo, Michigan 49008 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
Name (LAST, First) Address	HABER-STUK, Andrea K. of 8276 Brandon Circle Mattawan, Michigan 49071 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
Name (LAST, First) Address	KYNE, Graham M. of 7649 Hampton Oaks Drive Portage, Michigan 49024 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application
Name (LAST, First) Address	SHEEHAN, Susan M. K. of 4049 Broken Ridge Circle Galesburg, Michigan 49053 United States of America is the inventor of the subject matter for which protection is sought by way of this international application



República de Colombia

Pag. No 1

5446



Aa005424614

ESCRITURA PÚBLICA NÚMERO:

CINCO MIL CUATROCIENTOS CUARENTA Y SEIS (5446)-----

FECHA DE OTORGAMIENTO:

VEINTICUATRO (24) DE JUNIO DE DOS MIL TRECE (2013)-----

NOTARIA TREINTA Y OCHO (38) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. -----

SUPERINTENDENCIA DE NOTARIADO Y REGISTRO. -----

CÓDIGO NOTARIAL 1100100038. -----

FORMULARIO DE CALIFICACIÓN. -----

CLASE DE ACTO: PROTOCOLIZACIÓN DE DOCUMENTOS. -----

PERSONAS QUE INTERVIENEN: CARLOS REINALDO OLARTE, identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747 expedida en Bogotá D.C., apoderado de ZOETIS LLC. -----

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, República de Colombia, a los veinticuatro (24) días del mes de junio -----
de dos mil Trece (2013), ante mí RODOLFO REY BERMUDEZ -----

NOTARIO(A) TREINTA Y OCHO (38^E) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C. -----

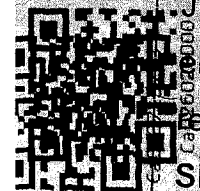
Compareció: CARLOS REINALDO OLARTE, mayor de edad, domiciliado y residente en la ciudad de Bogotá D.C., identificado con la cédula de ciudadanía número 79.782.747 expedida en Bogotá D.C., de estado civil casado con sociedad conyugal vigente, quien obra en nombre propio y manifestó: -----

PRIMERO: Presenta para su Protocolización en OCHO (8) folios útiles, en los que consta El Poder otorgado por ZOETIS LLC al señor CARLOS R. OLARTE y/o JUAN GUILLERMO MOURE, de fecha Dos (2) de Abril de Dos mil trece (2013) ante el Notario Público de New Jersey, ID 2409814, texto en inglés y español y su respectiva Apostilla No. 294152. -----

SEGUNDO: Que de conformidad con lo expuesto y atendiendo a las prescripciones del artículo 56, 57 y 58 del Decreto 960 de 1970, los documentos mencionados, contenidos en OCHO (8) Folios Útiles, quedan legalmente protocolizados ante el Notario Treinta y Ocho (38) del Circulo Bogotá, de manera que desde ahora quedan bajo su custodia y guarda para que surtan los efectos legales a que haya lugar y los interesados puedan consultarlos y obtener las copias que de el solicite. -----

Rodolfo Rey Bermudez
NOTARIO 38 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.

REPUBLICA DE COLOMBIA
UNION COLEGIAL DEL NOTARIADO COLOMBIANO
Papel notarial para uso exclusivo de copias de escrituras públicas, certificados y documentos del archivo notarial
Papel notarial para uso exclusivo de copias de escrituras públicas, certificados y documentos del archivo notarial



18104QUEARECARYU

91-04-2013

Cadema S.A. NE 89693544
Cadema S.A. NE 89693544
Cadema S.A. NE 89693544

-----**HASTA AQUÍ LA MINUTA**-----

SE ADVIRTIÓ al (a los) otorgante (s) de esta escritura de la **obligación que tiene (n) de leer la totalidad de su texto**, a fin de verificar la exactitud de todos los datos en ella consignados con el fin de aclarar, modificar o corregir lo que le(s) pareciere; la firma de la misma demuestra su aprobación total del texto. -----

Se advierte igualmente la necesidad de diligenciar los espacios en blanco correspondientes a la información personal y de trabajo consignados en el espacio destinado para la firma de los suscriptores del instrumento público, con el objeto de confrontar la información solicitada con el contenido de la escritura previo a la autorización de la misma. -----

En consecuencia, la notaria no asume ninguna responsabilidad por error o inexactitudes establecidas con posterioridad a la firma del (los) otorgante (s) y del notario. -----

En tal caso, de la existencia de estos, deben ser corregidos mediante el otorgamiento de una nueva escritura, suscrita por el (los) que intervino (eron) en la inicial y sufragada por el (ellos) mismo (s). (Artículo 35 decreto ley 960 de 1.970). -----

ADVERTENCIA PARA TODOS LOS COMPARECIENTES QUE EXTIENDAN Y OTORGUEN INSTRUMENTOS, SEGÚN ART. 34 C.N., LEY 190 DE 1995, LEY 333 DE 1996 Y LEY 365 DE 1997. Los comparecientes bajo la gravedad del juramento manifiestan clara y expresamente que todos los dineros, bienes muebles e inmuebles contenidos en este instrumento fueron adquiridos por medios y actividades lícitas. Así como el dinero con el que se efectúa el pago de los gastos notariales. -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACIÓN. Leído el presente instrumento por el otorgante y advertido de la formalidad de Ley, estuvo de acuerdo con él lo aceptó en la forma como está redactado y en testimonio de que le da su asentimiento y aprobación lo firma por ante mí y conmigo el Notario que de todo lo expuesto doy fe lo autorizo. -----

CONSTANCIA: El presente instrumento se extiende en la siguiente hoja de papel Notarial No. *****

Aa005424614, Aa005424615. -----

ENMENDADO: 294152 SI VALE. ENMENDADO: "OCHO (8)" -2 VECES- SI VALE-.

Este documento público es una traducción al español de un documento en idioma inglés presentado ante mí.

ROBERTO M. OLARTE GARCÍA

Traductor e Intérprete Oficial

Ministerio de Justicia

Licencia 0041/1996

ROBERTO M. OLARTE GARCÍA

Traductor e Intérprete Oficial

Resolución No. 0041

Minjusticia 1996

DISTRITO DE COLUMBIA

Esta Apostilla no tiene validez dentro de los Estados Unidos de América, sus territorios o posesiones

Esta Apostilla solamente certifica la autenticidad de la firma y el cargo de la persona quien firmó el documento público, y donde fuese necesario, la identidad del sello que lleve el documento público.

Esta Apostilla no certifica el contenido del documento para la cual fue otorgada.

APOSTILLA

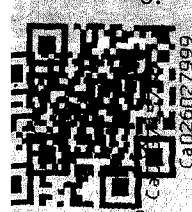
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por SAMI A. SWADEK
3. Actuando en calidad de Notario Público para el Distrito de Columbia
4. Lleva el sello de SAMI A. SWADEK, Notario Público para el Distrito de Columbia

CERTIFICA

5. en Washington, D.C.
6. 4 de abril de 2013
- por el Secretario del Distrito de Columbia
- Número 294152
9. Sello: (ilegible)
10. Firma: Cynthia Brock-Smith (firma ilegible)

República de Colombia
Papel notarial para uso exclusivo de copias de escrituras públicas, certificados y documentos del archivo notarial
Papel notarial para uso exclusivo de copias de escrituras públicas, certificados y documentos del archivo notarial



Edgardo Martínez García
NOTARIO DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ

Poder General

Los suscritos,
ZOETIS LLC

(resto en español)

Firma: (ilegible)

Nombre: **Barbara L. Renda,**
Vicepresidente, Zoetis LLC

Fecha: 2 de abril de 2013

Ciudad, País: New Jersey, Estados Unidos de América


ROBERTO M. OLARTE GARCÍA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996

5446

Sellos:

(1) Certifico que el presente documento es el original.
(firmado ilegible)

(2) SAMI A. SWADEK – DISTRITO DE COLUMBIA
NOTARIO PÚBLICO – MI COMISIÓN VENCE EL 30/06/2014

(3) El Distrito de Columbia: SS
suscrito y juramentado ante mí este 4 de abril de 2013.
(firma ilegible)

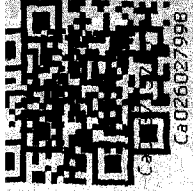
Sami A. Swadek, Notario Público, D.C.
Mi comisión vence el 30 de junio de 2014

Eduardo Díaz Gómez
Eduardo Díaz Gómez
NOTARIO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996

REPUBLICA DE COLOMBIA

Papel notarial para uso exclusivo de copias de escrituras públicas, certificados y documentos del archivo notarial
Papel notarial para uso exclusivo de copias de escrituras públicas, certificados y documentos del archivo notarial



5446

Certificación Notarial

En esta fecha,
marzo de 2013

(en español)

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de
Vicepresidente de Zoetis LLC

(en español)

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
del siguiente documento auténtico:

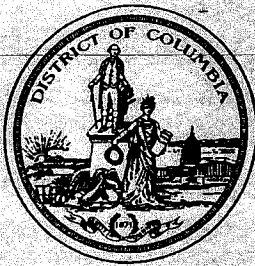
Consentimiento escrito con fecha 6 de febrero de 2013

(firma ilegible)
Notario Público

Nombre: MICHELLE L. MCGOWAN
Jurisdicción: NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
Fecha de vencimiento de licencia: ID# 2409814
Mi comisión vence el 22 de junio de 2016


ROBERTO M. OLARTE GARCÍA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996

ROBERTO M. OLARTE GARCÍA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minjusticia 1996



5446

5446
 Eduardo Duran Gomez
 Notario Publico del Circulo de Bogota

This Apostille is not valid for use anywhere within the United States of America, its territories or possessions.

This Apostille only certifies the authenticity of the signature and the capacity of the person who has signed the public document, and, where appropriate, the identity of the seal or stamp which the public document bears.

This Apostille does not certify the content of the document for which it was issued.

Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. District of Columbia, United States of America
2. This public document has been signed by SAMI A. SWADEK
3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA

SAMI A. SWADEK, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE

4. bears the seal/stamp of DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

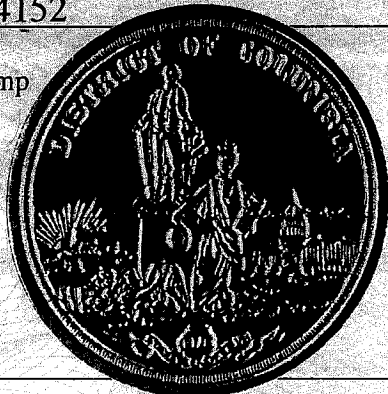
5. at Washington, D.C.

6. the 4 day of APRIL 2013

7. by Secretary of the District of Columbia

No. 294152

Seal/Stamp



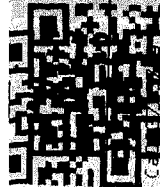
10. Signature:

Cynthia Brock-Smith

Cynthia Brock-Smith

República de Colombia

Papel notarial para uso exclusivo de copias de escrituras públicas, certificados y documentos del archivo notarial



OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

5446

General Power

Poder General

The undersigned,

El suscrito,
ZOETIS LLC

domiciled in

domiciliado en

100 Campus Drive, Florham Park, New Jersey 07932, United States of America

hereby appoint to **Carlos R. Olarte and/or Juan Guillermo Moure** legal representatives with faculties to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents in Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right Republic of Colombia, the Republic of Bolivia, the Republic of Ecuador, the Republic of Peru, and the Bolivarian Republic of Venezuela, to initiate before said authorities all the necessary actions to accomplish said purposes and to intervene in all instances, grades and procedural levels; to file and prosecute applications, declarations, complaints, to claim, counterclaim, answer claims and counterclaims; to make amendments; oppositions and all types of objections and writings of any nature; cancellations and administrative injunction proceedings; to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive documents and monies; act as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to request preliminary injunctions of any nature, settle, make arrangements, to submit to arbitrators, to desist from claims or procedures, to accept claims, to collect, to ratify legal proceedings subscribed before the appointment and/or presentation of this Power, substitute or delegate the legal representation and other acts prescribed by law, in short, with all such further powers as may be required; to comply with all other requirements and, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests.

nombramos por el presente a **Carlos R. Olarte y/o Juan Guillermo Moure** nuestros representantes legales con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales en Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual en la República de Colombia, República de Bolivia, República de Ecuador, República de Perú y la República Bolivariana de Venezuela ya sean administrativas, judiciales o de policía, para iniciar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para cumplir con el objeto indicado e intervenir en todas las instancias, grados o etapas procesales; elevar y tramitar solicitudes, declaraciones y reclamos, para demandar, reconvenir, contestar demandas y reconvencciones; formular enmiendas, oposiciones y todo tipo de impugnaciones y escritos de cualquier naturaleza; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar cualquier otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores; intervenir como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo solicitar medidas cautelares de cualquier naturaleza, conciliar, transar, someter a árbitros, desistirse de la pretensión y/o el procedimiento, allanarse a la pretensión, percibir, ratificar los actos jurídicos procesales suscritos con anterioridad al otorgamiento y/o presentación del presente poder, sustituir o delegar la representación procesal y los demás actos que exprese la ley, con todas las demás facultades que resulten necesarias; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses.

Signature/Firma:

Barbara L. Renda, Vice President, Zoetis LLC

Date/Fecha: 2 April 2013

City/Country/Ciudad,País: New Jersey, United States of America.

Juan G. Moure

Alexander Agudelo

Carlos A. Parra

Juan Felipe Acosta

Andrés Rincón

Mónica Guevara

Andrés Alvarado

Ella Ponce

Liliana Galindo

Maria Clara Calderón

Mauro Ávila

Laura Escobar

José Jairo Dangond

Gina Cáceres

Isabella Herrera

Zaava Ravid

Medellín

Maria Clara Münzer

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

5446

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

March 2013

The undersigned Notary Public certifies:

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. That

1. Que

Barbara Renda

of legal age and domiciled in

mayor de edad y domiciliado

100 Campus Drive, Florham Park, New Jersey 07932, United States of America
signed the foregoing document.

suscribió el documento que antecede.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President, Zoetis LLC

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

3. That ZOETIS LLC
having its principal place of business located in
New Jersey, United State of America.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the General Power is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. That the grantor has the authority to execute the
General Power and that his/her representation is
legal.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Written Consent dated 6th February 2013

NOTARY PUBLIC (Signature):

Michelle L. McGowan

Name

MICHELLE L. MCGOWAN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

Jurisdiction

I.D. # 2409814

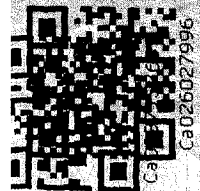
Date of Licence Expiration

My Commission Expires 6/22/2016

Eduardo J. Pizarro
Eduardo J. Pizarro
NOTARIO DEL CIRCUITO DE BOGOTÁ

República de Colombia

Papel notarial para uso exclusivo de copias de escrituras públicas, certificados y documentos del archivo notarial.



MODEL OF CONSULAR CERTIFICATION**CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA**

El suscrito Cónsul General de Colombia en (city), vistos los documentos presentados ante ese Despacho,

CERTIFICA

1o. Que el señor(a) (name of the notary public), quien autoriza el documento anterior, ejercía legalmente en la fecha allí indicada, las funciones de notario y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

2o. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañía (name of the company), domiciliada en (full street address - city) existe legalmente, y que actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del respectivo país.

3o. Que el señor(a) (name of the officer signing the power), quien firmó el mandato que precede en su carácter de (position) y está autorizado para representarla en este acto y otorgar el certificado.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en _____, a _____.

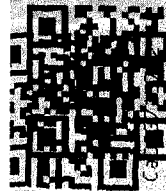
Certificación No. _____

Derechos _____

Firma del Cónsul

República de Colombia

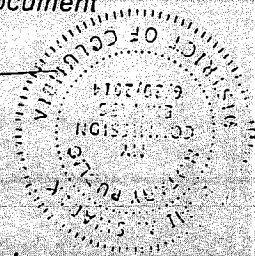
Papel notarial para uso exclusivo de copias de escrituras públicas, certificados y documentos del archivo notarial



Ca026027995



I certify this to be
the original document



District of Columbia: SS
Subscribed and Sworn to before me,
this 4TH day of APRIL, 2013

Sami A. Swadek
Sami A. Swadek, Notary Public, D.C.
My commission expires June 30, 2014

Eduardo Durán Gómez
Eduardo Durán Gómez
NOTARIO 38 DEL CIRCULO DE BOGOTÁ

NOTARIO 38 DEL CIRCULO DE BOGOTÁ



República de Colombia

Pag. No 3

5446



Aa005424615

RETENCIÓN EN LA FUENTE. ARTÍCULOS 20 y 64 LEY 0075 de 1986.

..... \$ EXENTO- - - - -
DERECHOS NOTARIALES \$ 46.400- - - - -
SUPERINTENDENCIA \$ 4.400- - - - -
FONDO NACIONAL DEL NOTARIADO. \$ 4.400- - - - -
IVA \$ 18.096- - - - -

DECRETO 1681 DE SEPTIEMBRE 16 DE 1996, MODIFICADO POR EL DECRETO 3432 DE SEPTIEMBRE 19 DE 2011, NUEVAMENTE MODIFICADO POR EL DECRETO 0188 DEL 12 DE FEBRERO DE 2013 Y RESOLUCIÓN 9146 DEL 1o. DE OCTUBRE DE 2012. - - - - -

CARLOS REINALDO OLARTE

C.C. 79.782.747

DIRECCIÓN RESIDENCIA: Carrera 5 No 34-03

DIRECCIÓN OFICINA: Carrera 5 No 34-03

TELÉFONO RESIDENCIA:

TELÉFONO OFICINA: 6017700

CELULAR:

ESTADO CIVIL: Casado

EL NOTARIO TREINTA Y OCHO (38E)
DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

RODOLFO REY BERMUDEZ
SCE



C. PINEDA
201305668

MARTA



TERCERA (3A) COPIA (FOTOCOPIA) DE LA ESCRITURA

No. 5446 DE FECHA VEINTICUATRO (24) DEL MES DE JUNIO

DE DOS MIL TRECE (2013) TOMADA DE SU ORIGINAL CONFORME

AL ART. 41 DEL DECRETO 2148 DE 1983. QUE SE EXPIDE EN BOGOTA D.C.

A (LOS) VEINTINUEVE (29) (DIAS) DEL MES JUNIO DE

DOS MIL TRECE (2013) EN SIETE (07) FOLIOS

UTILES CON DESTINO A: EL INTERESADO.



EDUARDO DURAN GOMEZ
NOTARIO TREINTA Y OCHO (38)



CaB23715530

Eduardo Duran Gomez
NOTARIO 38 DEL CIRCULO DE BOGOTA

PC71891A

8/11

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application ZOETIS LLC is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i v)		an assignment from CURTIS, Michael to PFIZER INC, dated 15 August 2012 (15.08.2012)
VIII-2-1(i v)		an assignment from DUCLOS, Brian A. to PFIZER INC., dated 15 August 2012 (15.08.2012)
VIII-2-1(i v)		an assignment from EWIN, Richard A. to PFIZER INC., dated 15 August 2012 (15.08.2012)
VIII-2-1(i v)		an assignment from JOHNSON, Paul D. to PFIZER INC., dated 15 August 2012 (15.08.2012)
VIII-2-1(i v)		an assignment from JOHNSON, Timothy A. to PFIZER INC., dated 15 August 2012 (15.08.2012)
VIII-2-1(i v)		an assignment from VAIRAGOUNDAR, Rajendran to PFIZER INC., dated 15 August 2012 (15.08.2012)
VIII-2-1(i i)		ZOETIS LLC is entitled as employer of the inventor, BILLEN, Denis
VIII-2-1(i i)		ZOETIS LLC is entitled as employer of the inventor, GOODWIN, Richard M.
VIII-2-1(i i)		ZOETIS LLC is entitled as employer of the inventor, HABER-STUK, Andrea K.
VIII-2-1(i i)		ZOETIS LLC is entitled as employer of the inventor, KYNE, Graham M.
VIII-2-1(i i)		ZOETIS LLC is entitled as employer of the inventor, SHEEHAN, Susan M. K.
VIII-2-1(i v)		an assignment from PFIZER INC to AH USA 42 LLC, dated 01 October 2012 (01.10.2012)
VIII-2-1(viii)		the applicant's name changed from AH USA 42 LLC to ZOETIS LLC on 01 February 2013 (01.02.2013)

PC71891A

9/11

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	In relation to this international application ZOETIS LLC is entitled to claim priority of earlier application No. 61/607,280 by virtue of the following:
VIII-3-1(i v)		an assignment from CURTIS, Michael to PFIZER INC., dated 15 August 2012 (15.08.2012)
VIII-3-1(i v)		an assignment from DUCLOS, Brian A. to PFIZER INC., dated 15 August 2012 (15.08.2012)
VIII-3-1(i v)		an assignment from EWIN, Richard A. to PFIZER INC, dated 15 August 2012 (15.08.2012)
VIII-3-1(i v)		an assignment from JOHNSON, Paul D. to PFIZER INC., dated 15 August 2012 (15.08.2012)
VIII-3-1(i v)		an assignment from JOHNSON, Timothy A. to PFIZER INC., dated 15 August 2012 (15.08.2012)
VIII-3-1(i v)		an assignment from VAIRAGOUNDAR, Rajendran to PFIZER INC., dated 15 August 2012 (15.08.2012)
VIII-3-1(i i)		ZOETIS LLC is entitled as employer of the inventor, BILLEN, Denis
VIII-3-1(i i)		ZOETIS LLC is entitled as employer of the inventor, GOODWIN, Richard M.
VIII-3-1(i i)		ZOETIS LLC is entitled as employer of the inventor, HABER-STUK, Andrea K.
VIII-3-1(i i)		ZOETIS LLC is entitled as employer of the inventor, KYNE, Graham M.
VIII-3-1(i i)		ZOETIS LLC is entitled as employer of the inventor, SHEEHAN, Susan M. K.
VIII-3-1(i v)		an assignment from PFIZER INC. to AH USA 42 LLC, dated 01 October 2012 (01.10.2012)

PC71891A

10/11

PCT REQUESTOriginal (for **SUBMISSION**)

VIII-3-1(viii)		the applicant's name changed from AH USA 42 LLC to ZOETIS LLC on 01 February 2013 (01.02.2013)
--------------------	--	--



(51) International Patent Classification:

C07D 333/20 (2006.01) **C07D 285/12** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01) **C07D 213/38** (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01) **A61K 31/4995** (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01) **A61K 31/427** (2006.01)
C07D 241/12 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01) **A61K 31/4245** (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01) **A61K 31/4418** (2006.01)
C07D 277/28 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2013/028554

(22) International Filing Date:

1 March 2013 (01.03.2013)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/607,280 6 March 2012 (06.03.2012) US

(71) Applicant: **ZOETIS LLC** [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors: **CURTIS, Michael**; 412 Parkland Terrace, Portage, MI 49024 (US). **DUCLOS, Brian, A.**; 6568 Bela Avenue, Kalamazoo, MI 49009 (US). **EWIN, Richard, A.**; 8399 Mystic Trail, Kalamazoo, MI 49009 (US). **JOHNSON, Paul, D.**; 7060 South 10 Street, Kalamazoo, MI 49009 (US). **JOHNSON, Timothy, A.**; 6178 Hidden Lake Circle, Richland, MI 49083 (US). **VAIRAGOUNDAR, Rajendran**; 7606 Paso Fino Court, Kalamazoo, MI 49009 (US). **BILLEN, Denis**; 7798 Clydesdale Avenue, Kalamazoo, MI 49009 (US). **GOODWIN, Richard, M.**; 921

Whites Rd., Kalamazoo, MI 49008 (US). **HABER-STUK, Andrea, K.**; 8276 Brandon Circle, Mattawan, MI 49071 (US). **KYNE, Graham, M.**; 7649 Hampton Oaks Drive, Portage, MI 49024 (US). **SHEEHAN, Susan, M. K.**; 4049 Broken Ridge Circle, Galesburg, MI 49053 (US).

(74) Agents: **RENDA, Barbara L.** et al.; Zoetis Llc, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

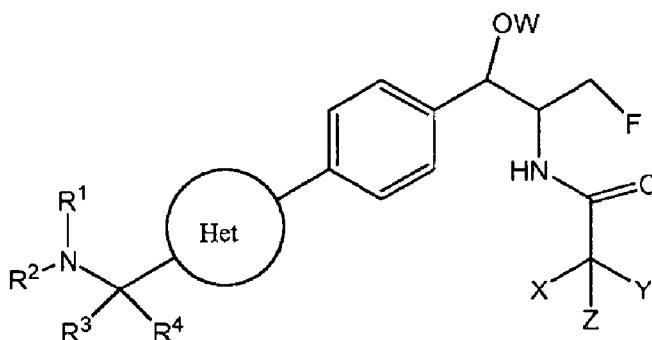
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))

[Continued on next page]

(54) Title: PHENICOL ANTIBACTERIALS



(57) Abstract: The present invention provides novel phenicol derivatives of formula I, their use for the treatment of infections in mammals, pharmaceutical composition containing these novel compounds, and methods for the preparation of these compounds.



-
- *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
- *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*
- Published:**
- *with international search report (Art. 21(3))*

PHENICOL ANTIBACTERIALS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention provides novel phenicol derivatives, their use for
5 the treatment of infections in mammals, pharmaceutical composition containing
these novel compounds, and methods for the preparation of these compounds.

BACKGROUND OF THE INVENTION

There is a growing need for new antibiotic agents for the treatment of
10 bacterial infections in animals, and in particular there is a need for new agents
which overcome increasing bacterial resistance to existing antibiotics.

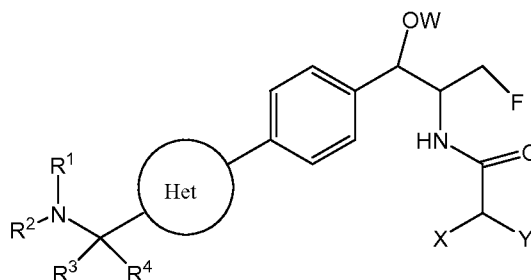
Florfenicol is a broad spectrum phenicol antibiotic used exclusively in
veterinary medicine. Phenicol antibiotics as a class are potent inhibitors of
bacterial protein biosynthesis. Florfenicol has a broad spectrum of activity
15 against many gram-negative and gram-positive bacteria, and is useful in the
prevention and treatment of bacterial infections due to susceptible pathogens in
birds, reptiles, fish, shellfish and mammals. An important use of florfenicol is in
the treatment of respiratory infections in cattle, such as those caused by, for
example, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* and *Haemophilus*
20 *somnus*. Effective treatment of bovine respiratory disease (BRD) plays a
significant role in reducing what is otherwise one of the leading causes of
economic loss to both the dairy and beef industries worldwide.

Reports in recent years indicate that bacterial resistance to florfenicol is
developing and has been observed across multiple bacterial genera and
25 species, such as *Salmonella* (Bolton, L. F., et al., Clin. Microbiol., 1999, 37,
1348), *E. coli* (Keyes, K., et al., Antimicrob. Agents Chemother., 2000, 44, 421),
Klebsiella pneumoniae (Cloeckaert, A., et al., Antimicrob. Agents Chemother.,
2001, 45, 2381), and in the aquacultural pathogen, *Photobacterium damsela*
subsp. *piscicida* (formerly *Pasteurella piscicida*) (Kim, E., et al., Microbiol.
30 Immunol., 1996, 40, 665). In light of the increasing threat of florfenicol
resistance and the apparent mobility of the resistance genes across bacterial
species and animal hosts (Cloeckaert, A., et al., Antimicrob. Agents Chemother.,
2000, 44, 2858), there is an important need for new antibiotics that maintain or
surpass the activity of florfenicol, while also overcoming the challenges of

florfenicol resistance. The compounds of the present invention represent such an improvement.

SUMMARY OF THE INVENTION

5 The present invention provides a compound of formula I



I

10 or pharmaceutical acceptable salts or prodrugs thereof wherein:

Het moiety is a 4- to 14-membered cyclic or bicyclic ring system having from one to five hetero atoms selected from N, O, and S, optionally substituted with one to three R⁶;

R¹ and R² are each independently

- 15 a. H,
- b. -C₁₋₈alkyl, optionally substituted with one or more OH, -SH, -CN, -NO₂, halo, -NHR⁵, -NC₁₋₄alkylR⁵, -OC₁₋₄alkyl, -SC₁₋₄alkyl, -S(C=O)C₁₋₄alkyl, -C(=O)NR⁵R⁵, -SO₂R⁵, -SO₂N R⁵R⁵, or -C₃₋₆cycloalkyl,
- c. -C₃₋₈cycloalkyl, optionally substituted with one to three R⁶,
- 20 d. -SO₂R⁵, -C(=O)NR⁵R⁵, -SO₂N R⁵R⁵, -C(=O)OR⁵, or -C(=O)R⁵,
- e. 4- to 6-membered heterocyclic ring moiety optionally having from one to four hetero atoms selected from the group consisting from N, S and O, wherein the ring or atom is optionally substituted with one to three R⁶, or
- f. R¹ and R² taken together with the nitrogen to which they are attached form
- 25 a 4- to 11-membered cyclic or bicyclic ring moiety optionally having an additional one to two hetero atoms selected from the group consisting of N, S and O, wherein the ring or atom is optionally substituted with one to three R⁶;

R³ and R⁴ are each independently

- 30 a. -H,

- b. $-C_{1-8}$ alkyl optionally substituted with OH, -SH, halo, $-CF_3$, -CN, $-NO_2$, NH_2 , $-NHR^5$, $-NHR^5-OC_{1-4}$ alkyl, $-CH_2-O-CH_3$, $-SC_{1-4}$ alkyl, $-S(C=O)C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)NR^5R^5$, $-C(=O)OH$, $-SO_2NR^5$, or $-SO_2R^5$,
- c. $-C_{3-8}$ cycloalkyl, optionally substituted with one to three R^6 ,
- 5 d. $-C(=O)C_{1-8}$ alkyl wherein alkyl is optionally substituted with $-S(=O_2)R^5$, $-SO_2NR^5$, or $-C(=O)R^5$,
- e. 4- to 6-membered heterocyclic ring moiety optionally having from one to three hetero atoms selected from the group consisting from N, S and O, wherein the heterocyclic ring is optionally substituted with one to three R^6 ,
- 10 f. R^3 and R^4 taken together form a C_{3-8} cycloalkyl, optionally substituted with one to three R^6 ; or
- g. R^3 and R^4 taken together with one or two hetero atoms selected from the group consisting from N, S and O to form an oxo group ($=O$) or to form a 4- to 6-membered heterocyclic ring moiety, wherein the heterocyclic ring is
- 15 optionally substituted with one to three R^6 ; or
- R^1 and R^3 , R^2 and R^4 , R^1 and R^4 or R^2 and R^3 taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a 4- to 6-membered heterocyclic ring moiety optionally having from one to two hetero atoms selected from the group consisting of N, S and O, wherein the heterocyclic ring is optionally substituted
- 20 with one to three R^6 ;
- at each occurrence, R^5 is independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, $-C_{3-6}$ cycloalkyl, NH_2 or tetrahydro-2H-pyranyl, wherein said alkyl is optionally substituted with one, two or three R^6 ;
- at each occurrence, R^6 is H, C_{1-6} alkyl, halo, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_{3-6}$ cycloalkyl, oxo ($=O$), $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ alkyl, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-OC_{1-4}alkyl$, oxo, -SH, $-SC_{1-4}alkyl$, $-S(C=O)C_{1-4}alkyl$, $-SO_2R^5$, $-SONC_{1-4}alkyl$, $-C(=O)C_{1-4}alkyl$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_{1-4}alkyl$, $-C(=O)N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-NC(=O)NH_2$, $-NC(=O)NHC_{1-4}alkyl$, $NC(=O)N(C_{1-4}alkyl)_2$, CF_3 or a 4- to 6-membered heterocyclic ring moiety optionally having from one to four hetero atoms selected from the group
- 25 consisting of N, S and O;
- W is -H, $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)halo$, $-CH_2OPO(OH)_2$, $-C(=O)C_{1-4}alkyl$, or $-CH_2OC(=O)C_{1-4}alkyl$, wherein $C_{1-4}alkyl$ is optionally substituted with $-OCO_2H$, $-OCO_2C_{1-4}alkyl$, or $-OC(=O)NHC_{1-4}alkyl$;
- 30

and X, Y and Z are each independently H, halo, C₁₋₄alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, -OH, CF₃, -NH₂, -CN, N₃ or -S-CF₃;
provided that when R³ and R⁴ are taken together to form an oxo group (=O), then R¹ and R² are not both hydrogen.

- 5 In another aspect, the present invention also provides:
pharmaceutical compositions which comprise a pharmaceutically acceptable carrier and a compound of formula I,
methods for controlling or treating infections in mammals by administering to a mammal in need of a therapeutically effective amount of a compound of
10 formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
methods for controlling or treating infections in livestock and companion animals by administering to an animal in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and
15 methods for the preparation of compounds of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION

With respect to the above compound, and throughout the application and claims, the following terms have the meanings defined below.

- 20 The term "halo" refers to chloro, bromo, fluoro, and iodo.

The carbon atom content of various hydrocarbon-containing moieties is indicated by a prefix designating the minimum and maximum number of carbon atoms in the moiety, i.e., the prefix C_{i-j} indicates a moiety of the integer "i" to the integer "j" carbon atoms, inclusive. Thus, for example, C₁₋₄ alkyl refers to alkyl of
25 one to four carbon atoms, inclusive; C₁₋₆ alkyl refers to alkyl of one to six carbon atoms, inclusive; and C₁₋₈ alkyl refers to alkyl of one to eight carbon atoms, inclusive.

The term alkyl refers to straight, branched and a cyclic saturated monovalent hydrocarbon groups, but reference to an individual radical such as
30 "propyl" embraces only the straight chain radical, a branched chain isomer such as "isopropyl" or a cyclic isomer such as cyclopropylmethyl or cyclopentyl being specifically referred to.

The term "cycloalkyl" refers to a mono ring such as cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, or cyclohexyl.

The term "Het" refers to saturated or unsaturated monocyclic or bicyclic heterocyclics, containing at least one heteroatom selected from N, O, and S. Bicyclic heterocyclics rings may be fused, spiro, or bridged ring systems. Monocyclic heterocyclic rings contain from 4- to 10-ring atoms, preferably from 5

5 to 6 member atoms in the ring. Bicyclic heterocyclics contain from 7 to 14 member atoms, preferably 9 to 12 member atoms in the ring. Examples of heterocyclic groups include, but are not limited to, substituted or unsubstituted tetrahydrofuran, dioxane, pyrrolidine, piperidine, piperazine, tetrahydrotriazine, tetrahydropyrazole, tetrahydrothiophene, dihydro-1,3-dithiol-2-yl,

10 hexahydrothiepin-4-yl, thienyl, furanyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, azetidiny, aziridinyl, morpholinyl, thietanyl, oxetaryl, thiophenyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl. Examples of suitable bicyclic heterocyclic groups include, but are not limited to 1-, 2-, 3-, 5-,

15 6-, 7-, or 8-indoliziny, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-isoindolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-indolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-puriny, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, or 9-quinoliziny, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-quinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-isoquinolyl, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-phthalaziny, 2-, 3-, 4-, 5-, or 6-naphthyridiny, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, or 8-quinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-cinnoliny,

20 2-, 4-, 6-, or 7-pteridinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-4aH carbazolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-carbzaolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, or 9-carboliny, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-phenanthridiny, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, or 9-acridiny, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, or 9-perimidiny, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, or 10-phenathroliny, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, or 9-phenaziny, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-

25 phenothiaziny, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-phenoxaziny, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, or 10-benzisoquinoliny, 2-, 3-, 4-, or thieno[2,3-b]furanyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, or 11-7H-pyrazino[2,3-c]carbazolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, or 7-2H-furo[3,2-b]-pyranyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, or 8-5H-pyrido[2,3-d]-o-oxaziny, 1-, 3-, or 5-1H-pyrazolo[4,3-d]-oxazolyl, 2-, 4-, or 5-4H-imidazo[4,5-

30 d]thiazolyl, 3-, 5-, or 8-pyrazino[2,3-d]pyridaziny, 2-, 3-, 5-, or 6-imidazo[2,1-b]thiazolyl, imidazo[1,2-a]pyridiny, thiazolo[5,4-b]pyridiny, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, or 9-furo[3,4-c]cinnoliny, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, or 11-4H-pyrido[2,3-c]carbazolyl, 2-, 3-, 6-, or 7-imidazo[1,2-b][1,2,4]triaziny, 7-benzo[b]thienyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzimidazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or

7-benzothiazolyl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, or 9-benzoxapinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-benzoxazinyl, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, or 11-1*H*-pyrrolo[1,2-*b*][2]-benzazapinyl. Typical fused heteroary groups include, but are not limited to 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-quinolynyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, or 8-isoquinolynyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-indolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzo[*b*]thienyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzimidazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, or 7-benzothiazolyl.

For heterocyclic groups containing sulfur, the oxidized sulfur such as SO or SO₂ groups are also included.

For heterocyclic groups containing nitrogen, nitrogen groups such as N→O or NH are also included.

At each occurrence, Het is optionally substituted with one to three OH, halo, -CN, -NO₂, C₁₋₆alkyl, -C₃₋₆cycloalkyl, oxo (=O), -NH₂, -NHC₁₋₄alkyl, -N(C₁₋₄alkyl)₂, -OC₁₋₄alkyl, -SH, -SC₁₋₄alkyl, -S(C=O)C₁₋₄alkyl, -SONC₁₋₄alkyl, -C(=O)C₁₋₄alkyl, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHC₁₋₄alkyl, -C(=O)N(C₁₋₄alkyl)₂, -NC(=O)NH₂, -NC(=O)NHC₁₋₄alkyl, or NC(=O)N(C₁₋₄alkyl)₂.

The term "mammal" refers to human or animals including livestock and companion animals. The phrase "companion animal" or "companion animals" refers to animals kept as pets. Examples of companion animals include cats, dogs, and horses. The term "livestock" refers to animals reared or raised in an agricultural setting to make products such as food or fiber, or for its labor. In some embodiments, livestock are suitable for consumption by mammals, for example humans. Examples of livestock animals include mammals, such as cattle, goats, horses, pigs, sheep, including lambs, and rabbits, as well as birds, such as chickens, ducks and turkeys. Specifically, livestock animals of the present invention refer to cattle and pigs. The compounds of the present invention may also be useful in aquaculture, such as fish.

The term "controlling", "treating" or "treatment" of a disease includes: (1) preventing the disease, i.e. causing the clinical symptoms or signs of the disease not to develop in a mammal that may be exposed to or predisposed to the disease but does not yet experience or display symptoms/signs of the disease; (2) inhibiting the disease, i.e., arresting or reducing the development of the

disease or its clinical symptoms/signs; or (3) relieving the disease, i.e., causing regression of the disease or its clinical symptoms/signs.

The term "therapeutically effective amount" means the amount of a compound that, when administered to a mammal for treating a disease, is sufficient to effect such treatment for the disease. The "therapeutically effective amount" will vary depending on the compound, the disease and its severity and the age, weight, etc., of the mammal to be treated.

The term "pharmaceutically acceptable" means suitable for use in mammals, companion animals or livestock animals.

The term "prodrug" refers to a bio-reversible derivative of a molecule, i.e. a compound of formula I of the present invention. Prodrugs can alter the solubility, lipophilicity and in-vivo distribution of drugs. By deliberately altering these key properties, it may be possible to improve absorption, enhance onset time, reduce first pass metabolism, allow development of aqueous IV formulations and achieve targeted delivery. In addition, prodrugs are useful in improving transdermal delivery, masking taste, minimizing pain on injection, improving stability, etc. In situations where the pharmacophore itself leads to poor delivery properties, prodrugs are one of the few strategies that can be used to salvage the highly active compound. Included within the scope of the present invention are all prodrugs of the compounds of formula I that can be prepared by the standard methods known to one skilled in the art. Prodrugs of the compounds of formula I may be prepared following the methods described in "Prodrugs of phosphates, phosphonates, and phosphinates," Krise JP, Stella VJ, Advanced Drug Delivery Reviews, 19: (2) 287-310 MAY 22 1996; "Targeted Prodrug Design to Optimize Drug Delivery". Hyo-Kyung Han and Gordon Amidon, AAPS PharmSci 2000; 2 (1) article 6; "Prodrugs", L. Prokai and K. Prokai-Tatrai, Chapter 12 in Injectable Drug Development: Techniques to Reduce Pain and Irritation, Interpharm Press, Buffalo Grove, IN, 1999; "Improved oral drug delivery: Solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Fleisher D, Bong R, Stewart BH, Advanced Drug Delivery Reviews, 19: (2) 115-130 MAY 22 1996; or "Preparation and hydrolysis of water soluble, non-irritating prodrugs of pharmaceuticals with oxaalkanoic acids", Crooks, Peter Anthony; Cynkowski, Tadeusz; Cynkowska, Grazyna; Guo, Hong; Ashton, Paul,

PCT Int. Appl. (2000), 65 pp. Examples of representative prodrugs include phosphates, phosphonates, phosphinates, carboxylic esters and carbamates.

Compounds that have the same molecular formula but differ in the nature or sequence of bonding of their atoms or the arrangement of their atoms in space are termed "isomers".

Included within the scope of the described compounds are all isomers (e.g. *cis*-, *trans*-, enantiomers, or diastereomers) of the compounds described herein alone as well as any mixtures. All of these forms, including enantiomers, diastereomers, *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, solvates (including hydrates), tautomers, and mixtures thereof, are included in the described compounds.

A specific value for W is H, -PO(OH)₂, or -CH₂OPO(OH)₂.

A specific value for W is H.

A specific value for X and Y is chloride; and Z is H.

A specific value for X and Y is fluoride; and Z is H.

A specific value for the Het moiety is a 5- or 6-membered cyclic ring system having from one to three hetero atoms selected from N, O, and S, including hetero atom groups such as S-O, -SO₂, N→O and -NH. The Het moiety is optionally substituted with R⁶.

A specific value for the Het moiety is pyridinyl, thiophenyl, thiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, isoxazole, isothiazole, or pyridazine.

A specific value for the Het moiety is pyridinyl or thiazolyl.

Specific values for R¹ and R² are independently H or R¹ and R² are taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4- to 6-membered heterocyclic ring moiety optionally having an additional one to two hetero atoms selected from the group consisting from N, S and O, wherein the heterocyclic ring is optionally substituted with R⁶.

Specific values for R¹ and R² are each H.

Specific values for R³ and R⁴ are independently H or C₁₋₄alkyl or R³ and R⁴ are taken together to form a C₃₋₆cycloalkyl.

Specific values for R³ and R⁴ taken together are to form a cyclopropyl.

Specific values for compounds of the present invention include those wherein W is H, -PO(OH)₂, or -CH₂OPO(OH)₂; the Het moiety is a 5- or 6-membered cyclic ring system having from one to three hetero atoms selected

from N, O, and S, optionally substituted with R⁶; R¹ and R² are each H; -R³ and R⁴ are independently H or C₁₋₄alkyl or R³ and R⁴ are taken together to form a cyclopropyl; and X, Y and Z are independently H, chloride or fluoride.

Specific values for R³ and R⁴ taken together with one or two hetero atoms
5 selected from the group consisting of N, S and O are to form a 4- to 6-membered heterocyclic ring moiety, wherein the heterocyclic ring is optionally substituted with one to three R⁶.

Specific values for R³ and R⁴ are taken together with an oxygen atom to form an oxetanyl.

10 Specific values for compounds of the present invention include those wherein W is H or -PO(OH)₂; the Het moiety is a 5- or 6-membered cyclic ring system having from one to three hetero atoms selected from N, O, and S, optionally substituted with R⁶; R¹ and R² are each H; R³ and R⁴ are taken together with an oxygen atom to form an oxetanyl; and X, Y and Z are
15 independently H, chloride or fluoride.

Specific values for R² and R³ taken together with the nitrogen atom to which they are attached are to form an azetidiny.

Specific values for compounds of the present invention include those wherein W is H or -PO(OH)₂; Het moiety is a 5- or 6-membered cyclic ring
20 system having from one to three hetero atoms selected from N, O, and S, optionally substituted with R⁶; R¹ and R⁴ are each H; R² and R³ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form an azetidiny; and X, Y and Z are independently H, chloride or fluoride.

Specific values for R¹ and R³ taken together with the nitrogen atom to
25 which they are attached are to form a pyrrolidinyl.

Specific values for compounds of the present invention include those wherein W is H or -PO(OH)₂; the Het moiety is a 5- or 6-membered cyclic ring
system having from one to three hetero atoms selected from N, O, and S, optionally substituted with R⁶; R² and R⁴ are each H; R¹ and R³ are taken
30 together with the nitrogen atom to which they are attached to form a pyrrolidinyl; and X, Y and Z are independently H, chloride or fluoride.

Examples of compounds of the present invention include the following:
N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide;

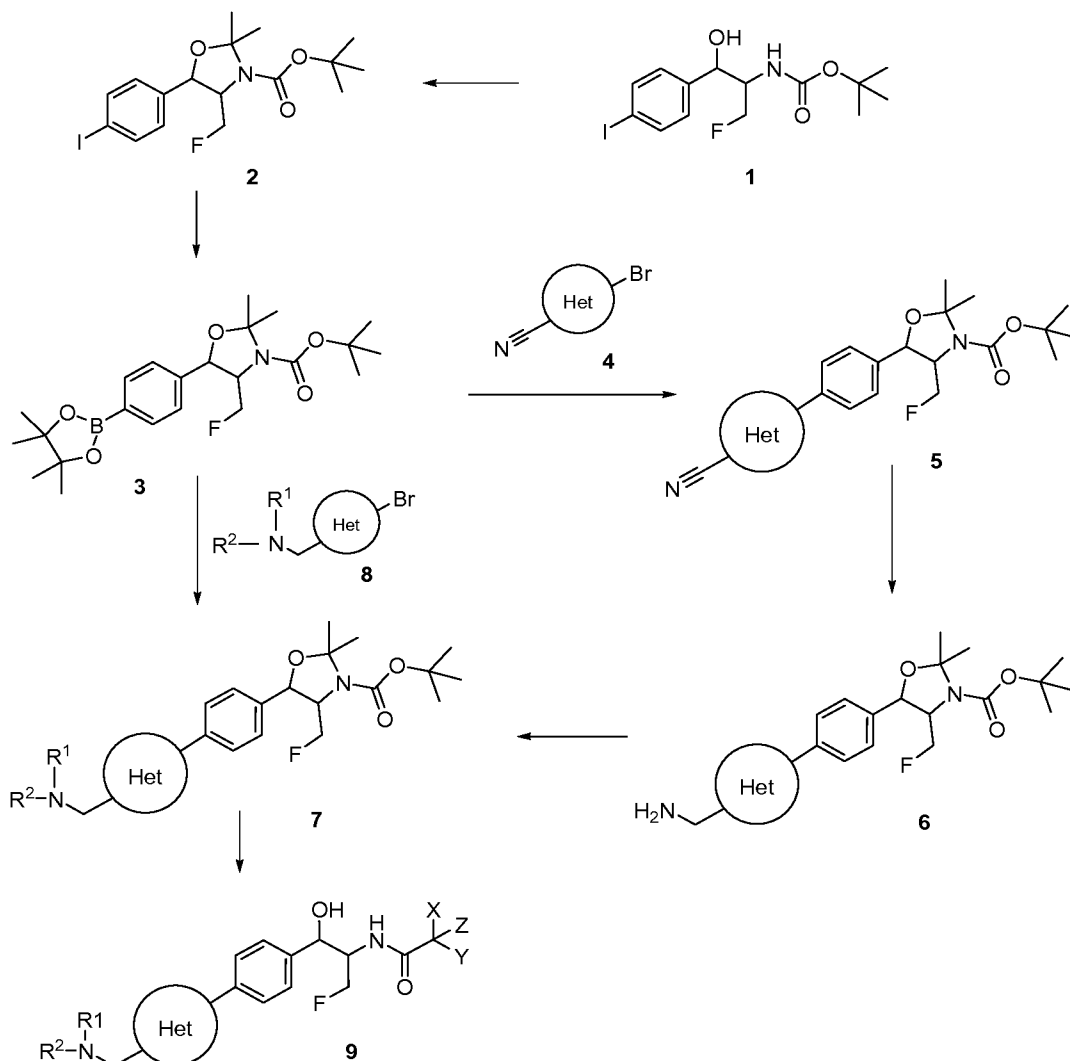
- N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide;
(1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium;
5 (1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
(1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium;
(1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-
10 fluoropropyl dihydrogen phosphate;
N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide;
N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide;
15 (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium;
(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoro-
20 acetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium;
(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
N-((1R,2S)-1-(4-(6-((RS)-1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide;
25 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide;
(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium;
(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-
30 fluoropropyl dihydrogen phosphate;
(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium;
(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;

- N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide;
- N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide;
- 5 (1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
- (1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
- N-((1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-
- 10 hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide;
- (1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
- (1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
- 15 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide;
- 2,2-dichloro-N-((1S,2R)-1-(fluoromethyl)-2-hydroxy-2-[4-(6-pyrrolidin-2-ylpyridin-3-yl)phenyl]ethyl)acetamide;
- (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(pyrrolidin-2-yl)pyridin-3-
- 20 yl)phenyl)propyl dihydrogen phosphate;
- 2,2-Difluoro-N-((1S,2R)-1-(fluoromethyl)-2-hydroxy-2-[4-(6-pyrrolidin-2-ylpyridin-3-yl)-phenyl]-ethyl)-acetamide; and
- (1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(pyrrolidin-2-yl)pyridin-3-yl)-phenyl)propyl dihydrogen phosphate.
- 25 Also an example of a compound of the present invention is N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)methanesulfonamide.

The following reaction schemes illustrate the general synthetic procedures of the compounds of the present invention. All starting materials are prepared by

30 procedures described in these schemes or by procedures known to one of ordinary skill in the art.

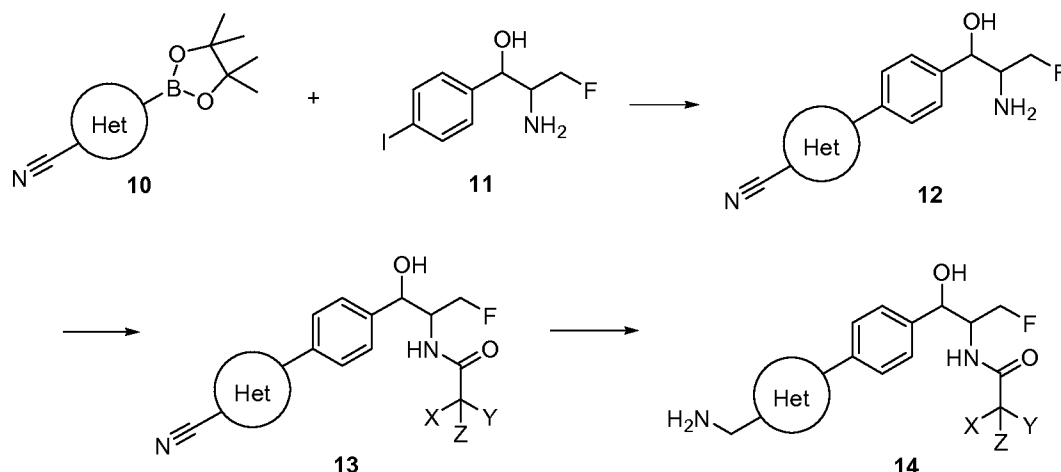
Scheme 1



As shown in Scheme I, a compound of structure (2) can be prepared from
5 tert-butyl 3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-iodophenyl)propan-2-yl)carbamate (1) in the
presence of a suitable ketalization reagent such as 2-methoxypropene and a
weak organic acid such as paratoluenesulfonic acid at temperature ranging from
0°C to reflux in polar organic solvents such as dichloromethane. A compound of
structure (3) can be obtained by coupling a suitable boronating reagent such as
10 bis(pinacolato)diboron using catalytic amounts of a palladium catalyst such as
bis(triphenylphosphine)palladium(ii) chloride or palladium tetrakis(triphenyl-
phosphine) in the presence of a suitable base such as potassium acetate in polar
aprotic solvents such as 1,4-dioxane or THF at temperatures ranging from room
temperature to reflux. A compound of structure (5) can be obtained by employing

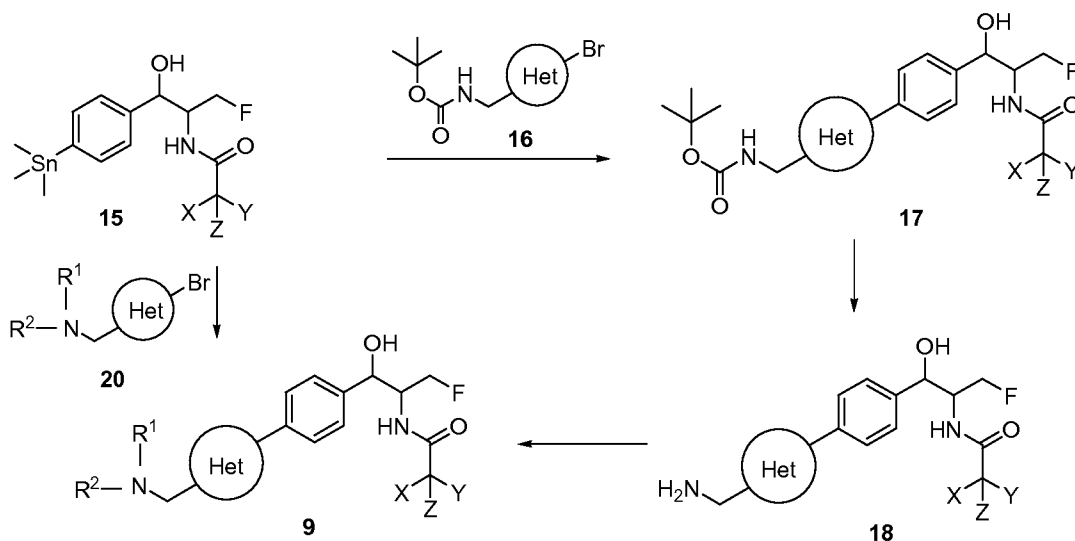
a palladium catalyzed coupling process such as the Suzuki coupling between a suitable heteroarylhalide (4) and boronic ester (3) using a palladium catalyst such as palladium tetrakis(triphenylphosphine) in the presence of a suitable base such as potassium carbonate or sodium bicarbonate in a suitable biphasic solvent mix such as toluene and water at temperatures ranging from room temperature to reflux. A compound of structure (6) can be prepared from a compound of structure (5) by reaction with a suitable reducing reagent such as palladium on carbon or a mixture of sodium borohydride with nickel chloride in a suitable protic solvent such as methanol or isopropyl alcohol at temperature ranging from 0°C to reflux. A compound of structure (7) can be prepared by condensation with an appropriate agent such as a sulfonylating reagent, for example, mesyl chloride or ethanesulfonyl chloride or methane sulfonic anhydride in the presence of a suitable organic base such as DIPEA or triethylamine in a suitable solvent such as dichloromethane or THF at temperatures ranging from -78°C to room temperature. Alternatively a compound of structure (7) can be made by directly coupling an appropriate agent such as sulfonamide (8) with a boronic ester of structure (3) using a palladium catalyst such as palladium tetrakis(triphenylphosphine) in the presence of a suitable base such as potassium carbonate or sodium bicarbonate in a suitable biphasic solvent mix such as toluene and water at temperatures ranging from room temperature to reflux. Utilizing the alternative method also provides a compound of structure (6) where R¹ and R² are independently hydrogen. A compound of structure (9) can be prepared by treatment of a compound of structure (7) with a suitable organic acid such as trifluoroacetic acid in a suitable polar solvent such as dichloromethane or 1,2-dichloroethane at temperatures ranging from 0°C to room temperature.

Scheme II



In scheme II, a compound of structure (12) can be prepared from a aryl halide (11) and a suitable boronic ester (10) using a palladium catalyst such as palladium tetrakis(triphenylphosphine) in the presence of a suitable base such as potassium carbonate or sodium bicarbonate in a suitable biphasic solvent mix such as toluene and water at temperatures ranging from room temperature to reflux. A compound of structure (13) can be prepared by condensation of an amine (12) with a suitable acylating agent such as dichloroacetyl chloride or ethyldifluoroacetate in the presence of a suitable base such as triethylamine or DIPEA in a suitable polar protic solvent such as methanol or an appropriate polar solvent such as dichloromethane. A compound of structure (14) can be prepared from a compound of structure (13) by reaction with a suitable reducing reagent such as palladium on carbon or a mixture of sodium borohydride with nickel chloride in a suitable protic solvent such as methanol or isopropyl alcohol at a temperature ranging from 0°C to reflux.

Scheme III



In Scheme III, a compound of structure (**17**) can be prepared by Stille
 5 coupling of a stannane of structure (**15**) with an aryl halide of structure (**16**) using
 a palladium catalyst such as tris(dibenzylideneacetone)dipalladium or
 bis(triphenylphosphine)palladium(ii) chloride and optionally with a suitable
 phosphine ligand such as tris(2-furyl)phosphine along with a suitable metal
 halide additive such as lithium chloride or cesium fluoride in an appropriate polar
 10 aprotic solvent such as NMP or DMF at temperatures ranging from room
 temperature to 120°C. A compound of structure (**18**) can be made by treatment
 of a compound of structure (**17**) with a suitable organic acid such as
 trifluoroacetic acid in a suitable solvent such as DCM or 1,2-dichloroethane at
 temperatures ranging from 0°C to room temperature. A compound of structure
 15 (**9**) can be prepared from a compound of structure (**18**) by condensation with an
 appropriate agent such as a sulfonylating reagent, for example, mesyl chloride or
 ethanesulfonyl chloride or methane sulfonic anhydride in the presence of a
 suitable organic base such as DIPEA or triethylamine in a suitable solvent such
 as dichloromethane or THF at temperatures ranging from -78°C to room
 20 temperature. Alternatively, a compound of structure (**9**) can be made by directly
 coupling an arylhalide sulfonamide (**20**) with a boronic ester of stannane (**15**) a
 palladium catalyst such as tris(dibenzylideneacetone)dipalladium or
 bis(triphenylphosphine)palladium(ii)chloride and optionally a suitable phosphine
 ligand such as tris(2-furyl)phosphine along with a suitable metal halide additive

such as lithium chloride or cesium fluoride in an appropriate polar aprotic solvent such as NMP or DMF at temperatures ranging from room temperature to 120°C.

Pharmaceutical Salts

5 The compound of formula I may be used in its native form or as a salt. In cases where forming a stable nontoxic acid or base salt is desired, administration of the compound as a pharmaceutically acceptable salt may be appropriate. Pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula I include the acetate, ascorbate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate/sulphate, borate, camsylate, citrate, edisylate, 10 etoglutarate, esylate, formate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, glycerophosphate, hexafluorophosphate, hibenzone, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, isethionate, lactate, malate, maleate, malonate, mesylate, methylsulphate, naphthylate, 2-napsylate, nicotinate, 15 nitrate, orotate, oxalate, palmitate, pamoate, phosphate/hydrogen phosphate/dihydrogen phosphate, saccharate, stearate, succinate, tartrate, tosylate and trifluoroacetate salts.

Composition/Formulation

20 Pharmaceutical compositions of the present invention may be manufactured by processes well known in the art, e.g., by means of conventional mixing, dissolving, granulation, dragee-making, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping, lyophilizing processes or spray drying.

 Pharmaceutical compositions for use in accordance with the present 25 invention may be formulated in conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries, which facilitate processing of the active compound into preparations, which can be used pharmaceutically. Proper formulation is dependent upon the route of administration chosen. Pharmaceutically acceptable excipients and carriers are 30 generally known to those skilled in the art and are thus included in the instant invention. Such excipients and carriers are described, for example, in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co., New Jersey (1991).

 The formulations of the invention can be designed to be short-acting, fast-releasing, long-acting, extended-releasing, or controlled-releasing. Specifically,

the formulation of the invention can be an extended release form. Thus, the pharmaceutical formulations can also be formulated for controlled release or for slow release.

5 Dosage

Pharmaceutical compositions suitable for use in the present invention include compositions wherein the active ingredients are contained in an amount sufficient to achieve the intended purpose, *i.e.*, control or the treatment of infections. More specifically, a therapeutically effective amount means an
10 amount of compound effective to prevent, alleviate or ameliorate symptoms/signs of infections or prolong the survival of the subject being treated.

The quantity of active component, which is the compound of this invention, in the pharmaceutical composition and unit dosage form thereof, may be varied or adjusted widely depending upon the manner of administration, the
15 potency of the particular compound and the desired concentration. Determination of a therapeutically effective amount is well within the capability of those skilled in the art. Generally, the quantity of active component will range between 0.01% to 99% by weight of the composition.

Generally, a therapeutically effective amount of dosage of active
20 component will be in the range of about 0.1 mg to about 100 mg/kg of body weight/day; for example, about 0.1 to about 50 mg/kg of body weight/day; and for example, about 5 to about 50 mg/kg of body weight/day; and, for example, about 20 to about 50 mg/kg of body weight/day. It is to be understood that the dosages may vary depending upon the requirements of each subject and the
25 severity of the infections.

The desired dose may conveniently be presented in a single dose or as divided doses administered at appropriate intervals, for example, as two, three, four or more sub-doses per day. Also, it is to be understood that the initial dosage administered may be increased beyond the above upper level in order to
30 rapidly achieve the desired plasma concentration. On the other hand, the initial dosage may be smaller than the optimum and the daily dosage may be progressively increased during the course of treatment depending on the particular situation. If desired, the daily dose may also be divided into multiple doses for administration, *e.g.*, two to four times per day.

Medical and Veterinary Uses

Compounds of the present invention provides novel phenicol antibacterial agents for the treatment of bovine respiratory disease infections in cattle caused by Gram-negative respiratory pathogens, such as *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somnus*, and *M. bovis*.

Antibacterial Assays

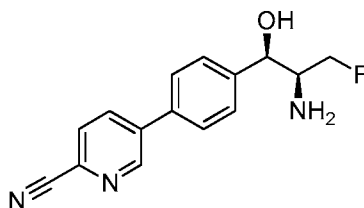
Compounds of the present invention are tested against an assortment of Gram-negative and Gram-positive organisms using the industrial standard techniques described in M31-A3. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; Clinical and Laboratory Standards Institute, Approved Standard-Third Edition. The compounds of the present invention demonstrate very good antibacterial activity against BRD pathogens, for example, *M. haemolytica*, *P. multo.*, *H. somnus* and *M. bovis*.

Examples

The synthesis of compounds of the present invention is further illustrated by the following examples. The starting materials and various intermediates utilized in the examples may be obtained from commercial sources, or are readily prepared from commercially available organic compounds, using well-known methods to one skilled in the art.

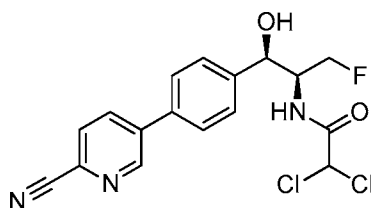
Example 1 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(aminomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide

Step 1 Preparation of 5-(4-(((1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-hydroxypropyl)-phenyl)picolinonitrile



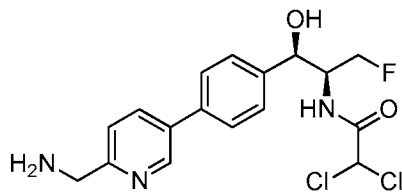
To a solution of commercially available 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinonitrile (0.5g, 2.17mmol) in degassed dimethoxyethane (10 mL) and water (3mL) is added (1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-iodophenyl)propan-1-ol (0.65g, 2.20 mmol) and Cs_2CO_3 (2.15g, 6.6mmol). $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.25g, 0.21mmol) is added and the reaction mixture heated to 90°C for 1.5 hours. Solvent is evaporated *in vacuo* and the crude material purified by column chromatography on silica gel eluting in methanol/ CHCl_3 to afford the title compound (206mg): ^1NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.09-3.18 (m, 1H), 3.48 (s, 1H), 4.24 – 4.28 (m, 0.5H), 4.36 – 4.41 (m, 1H), 4.49 – 4.52 (m, 0.5H), 4.64 (d, J = 6.16Hz, 1H), 7.53 (d, J= 8.16Hz, 2H), 7.59 (d, J= 8.24Hz, 2H), 7.76 (d, J= 8.2, 1H), 8.0 (dd, J1= 8.16Hz, J2= 2.32Hz, 1H), 8.93 (d, J=1.76Hz, 1H). m/z (CI) 272 [M+H].

Step 2 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-1-(4-(6-cyanopyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)acetamide



To the solution of 5-(4-((1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-hydroxypropyl)phenyl)picolinonitrile (0.5g, 1.1mmol) in methanol (5 mL) is added triethylamine (0.22g, 2.2mmol) and ethyl dichloro acetate (0.34g, 2.2mmol) and reaction mixture is stirred at room temperature for 16 hours. The solvent is evaporated *in vacuo* and the crude material purified by column chromatography on silica gel using methanol/ CH_2Cl_2 to afford the title compound (264mg): $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.26 – 4.35 (m, 1H), 4.36 – 4.37 (m, 0.5H), 4.45 – 4.51 (m, 1H), 4.59 – 4.63 (m, 0.5H), 5.02 (d, J= 3.28Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.47 (d, J= 8.2Hz, 2H), 7.54 (d, J= 8.24 Hz, 2H), 7.76 (d, J= 8.04Hz, 1H), 7.96 (dd, J1= 8.08Hz, J2= 2.2Hz, 1H), 8.85 (d, J= 1.64Hz, 1H). m/z (CI) 380 [M+H].

Step 3 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(aminomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide

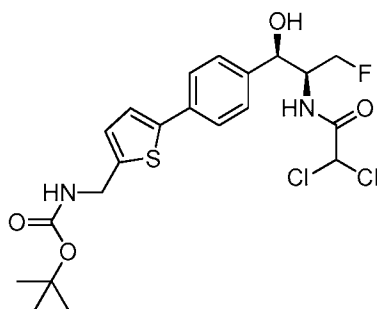


To an ice cold solution of lithium aluminum hydride (0.048g, 1.33mmol, 4.0eq) in tetrahydrofuran (10mL) to -40°C is added a solution of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-
 5 1-(4-(6-cyanopyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)acetamide (0.13g, 0.34mmol) in tetrahydrofuran (5mL) at -40°C . Further lithium aluminum hydride is added (0.012g, 0.33mmol) three times and reaction mixture is stirred at -40°C for 4 hours. The reaction mixture is quenched with saturated aqueous sodium sulphate and stirred for 15 minutes followed by filtration. The filtrate is
 10 evaporated *in vacuo* and the crude material purified by column chromatography on silica gel using methanol/ CH_2Cl_2 and ammonia. To the solution of the crude in CH_2Cl_2 (5mL) is added trifluoroacetic acid (0.5mL) and stirred reaction mixture at room temperature for 15 min. Distilled out solvent under vacuum and washed the residue with diethyl ether, and the residue is dissolved in 10% methanol in
 15 CH_2Cl_2 and evaporated to dryness. Washed with n-pentane and dried under vacuum to get the title compound (20mg): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.24 – 4.25 (m, 2H), 4.28 – 4.32 (m, 0.5H), 4.40 – 4.44 (m, 0.5H), 4.56 – 4.60 (m, 0.5H), 4.68 – 4.72 (m, 0.5H), 4.92 (bs, 1H), 6.02 (bs, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.28\text{Hz}$, 2H), 7.57 (d, $J = 10.8\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J = 8.04\text{Hz}$, 2H), 8.17 (dd, $J_1 =$
 20 2.28Hz, $J_2 = 8.08\text{Hz}$, 1H), 8.28 (bs, 2H), 8.65 (d, $J = 8.84\text{Hz}$, 1H), 8.93 (d, 1H, $J = 2.2\text{Hz}$). m/z (CI) 386 $[\text{M}+\text{H}]$.

Example 2 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(5-(aminomethyl)thiophen-2-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide

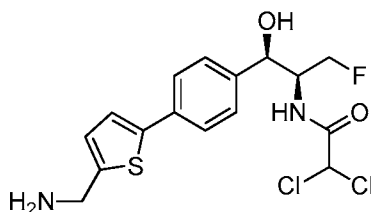
25

Step 1 Preparation of tert-butyl ((5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-hydroxypropyl)phenyl)thiophen-2-yl)methyl)carbamate



To a solution of tert-butyl ((5-bromothiophen-2-yl)methyl)carbamate (0.508g, 1.74mmol) and 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(trimethylstannyl)phenyl)propan-2-yl)acetamide (0.7g, 1.58mmol) in toluene (10 mL) is added cesium fluoride (0.478g, 3.16mmol) and copper iodide (30mg, 0.158mmol) and degassed with nitrogen for 30 minutes. To this mixture is added Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.11g, 0.16mmol) and the mixture is heated to 90°C for 26 hours. The solvent is evaporated in *vacuo* to get the crude which is purified by column chromatography on silica gel using methanol in CH₂Cl₂ to afford the title compound (490mg): ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.39 (s, 9H), 4.17–4.29 (m, 3.5H), 4.37–4.41 (m, 0.5H), 4.54–4.57 (m, 0.5H), 4.65–4.69 (m, 0.5H), 4.84 (t, J= 3.56Hz, 1H), 5.95 (d, J= 4.12Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.88 (d, J= 3.48Hz, 1H), 7.29–7.37 (dd, J= 8.2Hz, J= 3.6Hz, 3H), 7.51–7.56 (d, J= 8.04Hz, 3H). *m/z* (CI) 489[M-H].

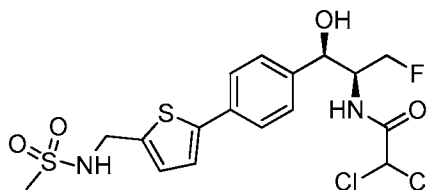
Step 2 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(5-(aminomethyl)thiophen-2-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide



To a solution of tert-butyl ((5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-hydroxypropyl)phenyl)thiophen-2-yl)methyl)carbamate (140mg, 0.238mmol) in CH₂Cl₂ (10mL) is added trifluoroacetic acid (1.0mL) and the reaction mixture stirred at room temperature for 2 hours. The solvent is removed under reduced pressure and the residue washed with diethyl ether, then dissolved in 10% methanol in CH₂Cl₂ and evaporated to dryness. Washed with n-pentane and

dried under vacuum to give the title compound (56mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.19 – 4.21 (m, 1H), 4.24 – 4.26 (m, 2H), 4.29– 4.31 (m, 0.5H), 4.39 – 4.43 (m, 0.5H), 4.55 – 4.59 (m, 0.5H), 4.67 – 4.70 (m, 0.5H), 4.87(bs, 1H), 5.90 (bs, 1H) 6.50 (s, 1H), 7.20 (d, J = 3.64Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.24Hz, 2H), 7.43 (d, J = 3.68Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.16Hz, 2H), 8.20 (bs, 3H), 8.59 – 8.63 (m, 1H). m/z (CI) 388 [M-H].

Example 3 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(5-(methylsulfonamidomethyl)thiophen-2-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



10

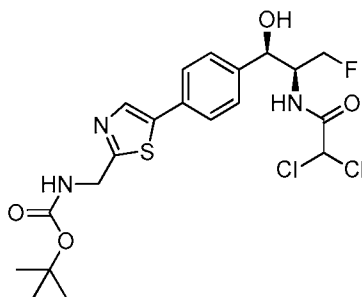
To a suspension of N-((1R,2S)-1-(4-(5-(aminomethyl)thiophen-2-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide (150 mg, 0.383 mmol) in dichloromethane is added triethylamine (160 μL , 1.15 mmol) followed by methanesulfonyl chloride (30 μL , 0.383 mmol). Resulting yellow solution is stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction is concentrated then purified using HPLC to give the title compound (99 mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.58 (d, 1H), 7.71 (t, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.71-4.52 (m, 1H), 4.44-4.13 (m, 4H), 2.89 (s, 3H).

20

Example 4 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(2-(aminomethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide

Step 1 Preparation of tert-butyl ((5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-hydroxypropyl)phenyl)thiazol-2-yl)methyl)carbamate

25

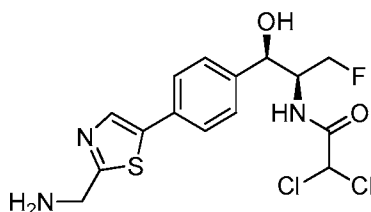


Following the general procedure of Example 2 - Step 1 and making non-critical variations but using 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(trimethylstannyl)phenyl)propan-2-yl)acetamide and tert-butyl ((5-bromothiazol-2-yl)methyl)carbamate as starting materials title compound is obtained (346mg):

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.41 (s, 9H), 4.19-4.22 (m, 1H), 4.26-4.30 (m, 0.5H), 4.36-4.42 (m, 2.5H), 4.54-4.58 (m, 0.5H), 4.66-4.70 (m, 0.5H), 4.86 (t, J = 3.4Hz, 1H), 5.98 (d, J =4.16Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.77-7.82 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.60 (d, J =8.8Hz, 1H) m/z (Cl) 492 [M+H].

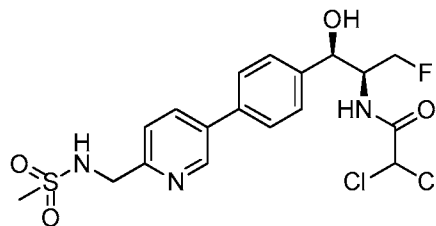
10

Step 2 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(2-(aminomethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide



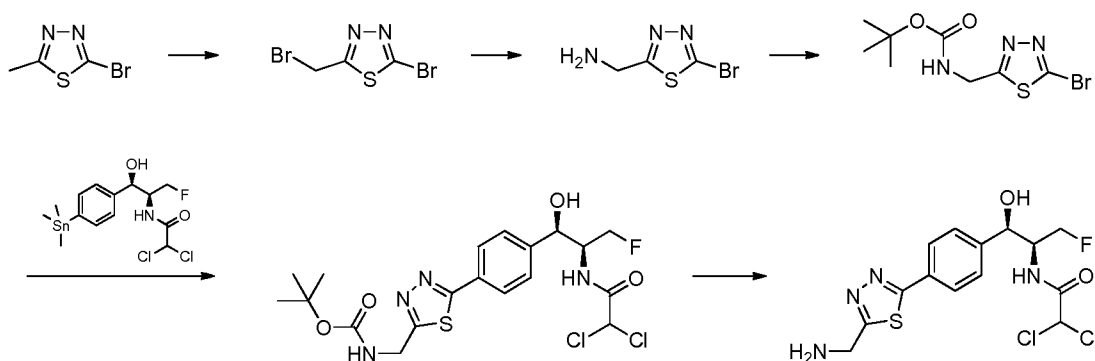
To a stirred solution of the product of Step 1, Example 4 (0.248g, 0.50mmol) in
 15 CHCl_3 (10mL) is added trifluoroacetic acid (1.1mL) and stirred the reaction mixture at room temperature for 2 hours. Reaction mixture is concentrated *in vacuo* and washed the residue with diethyl ether. Residue is dissolved in 10% methanol in CH_2Cl_2 and evaporated to dryness then dried under vacuum to give the title compound ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ :4.20-4.22 (m, 1H), 4.28-32
 20 (m, 0.5H), 4.40-4.49 (m, 2.5H), 4.56-4.60 (m, 0.5H), 4.67-4.71 (m, 0.5H), 4.89 (t, J = 3.8Hz, 1H), 6.02 (d, J =4.28Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.48 (bs, 2H), 8.63 (d, J =9Hz, 1H). m/z (Cl) 392 [M-H].

25 Example 5 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

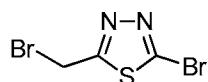


N-((5-bromopyridin-2-yl)methyl)methanesulfonamide (previously described in WO9528400) (240 mg, 0.90 mmol) and 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(trimethylstannyl)phenyl)propan-2-yl)acetamide (400 mg, 0.90 mmol) in 2-methylpyrrolidinone (5 mL) are treated with lithium chloride (115 mg, 2.7 mmol) and degassed and purged with nitrogen. Bis(triphenylphosphine)-palladium(ii) chloride is added and the mixture heated at 100°C for 3 hours. The mixture is cooled, diluted with water and extracted with ethyl acetate, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, concentrated and purified by reverse phase chromatography to give the title compound (324mg): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)δ: 2.96 (s, 3H), 4.2-4.3 (m, 3H), 4.4 (m, 0.5H), 4.57 (m, 0.5 H), 4.58 (m, 0.5H), 4.70 (m, 0.5H), 4.90 (bs, 1H), 6.00 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.52, (d, 1H), 7.69 (d, 3H), 8.1 (m, 1H), 8.85 (m, 1H), 8.82 (bs, 1H). *m/z* (CI) 464.

Example 6 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(5-(aminomethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide



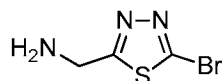
Step 1 Preparation of 2-bromo-5-(bromomethyl)-1,3,4-thiadiazole



To a solution of 2-bromo-5-methyl-1,3,4-thiadiazole (0.50g, 2.79mmol) in CCl₄ (8mL) is added N-bromosuccinamide (0.543g, 3.067mmol) and azobis-

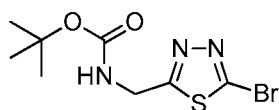
isobutyronitrile (0.022g, 0.139mmol) and reaction mixture is heated to 70°C for 3 hours. Reaction mixture is cooled to 0°C and the solvent evaporated *in vacuo* to give the crude material, which is purified by column chromatography eluting in 5% ethylacetate in hexane to afford give the title compound (0.150g): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.75(s, 2H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 260.8.

Step 2 Preparation of (5-bromo-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methanamine



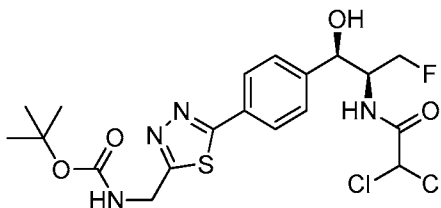
Gaseous ammonia is bubbled through a solution of 2-bromo-5-(bromomethyl)-1,3,4-thiadiazole (0.6g, 2.352 mmol) in methanol (15mL) for 15 minutes. The reaction mixture is stirred at room temperature for 5 hours. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*, and dried to afford the title compound (0.47g): ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.14(s, 2H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 193.90.

Step 3 Preparation of tert-butyl ((5-bromo-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl)-carbamate



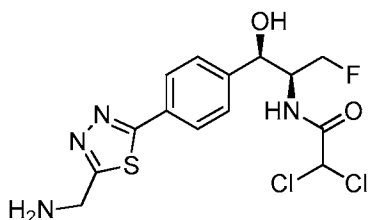
To a stirred solution of (5-bromo-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methanamine (0.425g, 2.19 mmol) in 1,4-dioxane (10mL) is added 10% aqueous K₂CO₃ solution (0.392g, 2.84mmol). The mixture is cooled to 0°C, and di-tert-butyl dicarbonate (0.525g, 2.40mmol) is added. The reaction mixture is stirred for 3 hours. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The crude material is diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, concentrated and purified by column chromatography on silica gel eluting in 20% ethylacetate in hexane to give the title compound (0.30g): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.45(s, 9H), 4.34-4.40 (bs, 1H), 4.66 (d, *J*=6.28 Hz, 2H), LC-MS (*m/z*): [M+H] = 294.

Step 4 Preparation of tert-butyl ((5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-hydroxypropyl)phenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl)carbamate



To a stirred solution of tert-butyl ((5-bromo-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl)-
 carbamate (0.878g, 2.98mmol) and 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-
 1-(4-(trimethylstannyl)phenyl)propan-2-yl)acetamide (1.20g, 2.71mmol) in
 5 dimethylformamide (20 mL) is added CsF (0.818g, 5.42mmol) followed by CuI
 (0.051g, 0.271mmol). Resulting reaction mixture is degassed with nitrogen for 30
 minutes and Pd(PPh₃)₄ (0.313g, 0.271mmol) added. The reaction mixture is
 heated to 90°C for 5 hours. Reaction mixture is concentrated *in vacuo* to give the
 crude material, which is purified by column chromatography on silica gel eluting
 10 in 1 % methanol in CH₂Cl₂ to give the title compound (100mg): ¹H-NMR (400
 MHz, DMSO-d₆) δ 1.40 (s, 9H), 4.24-4.26 (m, 1H), 4.29- 4.33 (m, 0.5H), 4.41-
 4.45 (m, 0.5H), 4.52 (d, J= 5.96 Hz, 2H), 4.57-4.61 (m, 0.5H), 4.69-4.72 (m,
 0.5H), 4.93 (t, J=3.76 Hz 1H), 6.08 (d, J= 4.28 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.51 (d, J=
 8.24 Hz, 2H), 7.86-7.90 (m, 3H), 8.63 (d, J= 8.96 Hz, 1H). LC-MS (m/z): [M-H] =
 15 490.80.

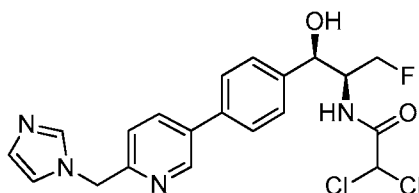
Step 5 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(5-(aminomethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-
 yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide



To a stirred solution of tert-butyl ((5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-
 fluoro-1-hydroxypropyl)phenyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl)carbamate (100mg,
 0.203mmol) in CH₂Cl₂ (10mL) is added trifluoroacetic acid (1.0mL). After 2
 hours the reaction mixture is concentrated *in vacuo* and the residue washed with
 diethyl ether. The residue is dissolved in 10% methanol in CH₂Cl₂ and
 25 evaporated to dryness, washed with n-pentane, dried under vacuum to give the
 title compound (108mg): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.27-4.28 (m, 1H),
 4.31-4.35 (m, 0.5H), 4.43- 4.47 (m, 0.5H), 4.59-4.61 (m, 0.5H), 4.64 (s, 2H),

4.70-4.74 (m, 0.5H), 4.96(t, $J=2.76$ Hz, 1H), 6.10 (d, $J=4.28$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.32$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=8.32$ Hz, 2H), 8.60 (bs, 2H), 8.64 (d, $J=9.12$ Hz, 1H). LC-MS (m/z): $[M+H] = 393.10$.

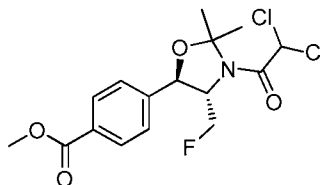
- 5 Example 7 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-((1H-imidazol-1-yl)methyl)-pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide



Following the general procedure of Example 6 - Step 4 and making non-critical variations but using 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(trimethylstannyl)phenyl)propan-2-yl)acetamide and commercially available 2-((1H-imidazol-1-yl)methyl)-5-bromopyridine the title compound is obtained (20 mg):
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 4.21-4.24 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 0.5H), 4.38-4.42 (m, 0.5H), 4.55-4.59 (m, 0.5H), 4.67-4.70 (m, 0.5H), 4.89 (t, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.99 (d, $J=4.16$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.22 (t, $J=3.84$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=8.28$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 8.06-8.08 (d, $J=2.36$ Hz, $J=8.08$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=8.84$ Hz, 1H), 8.84 (d, $J=2.2$ Hz, 1H). LC-MS (m/z): $[M+H] = 437.1$.

- Example 8 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(3-(aminomethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide

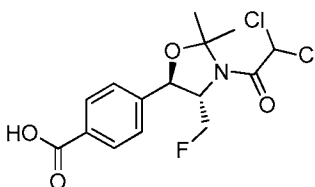
Step 1 Preparation of Methyl 4-((4S,5R)-3-(2,2-dichloroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)benzoate



- 25 To a flask containing 2,2-dichloro-1-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-5-(4-iodophenyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-yl)ethanone (2.0g, 4.48mmol) is added triethylamine

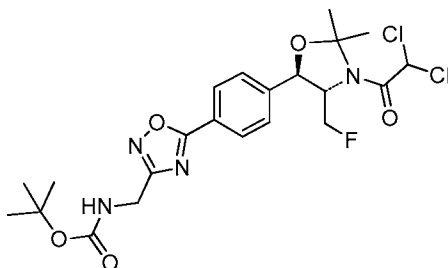
(5mL) and methanol (5mL). Carbon monoxide gas is bubbled through the solution while stirring for 30 min. Pd(OAc)₂ (51mg, 0.22mmol) and Xantphos (132mg, 0.22mmol) are next added and a balloon containing carbon monoxide is secured to the flask outlet. The reaction is heated for 2 hours at 60 °C and then cooled to room temperature. Next, the reaction is diluted with water, extracted with ethylacetate, dried over Na₂SO₄, and concentrated under vacuum. The residue is chromatographed on silica gel eluting from 100% hexanes to 50:50 ethylacetate:hexanes to afford the title compound (1.11g): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.10 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.55 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 6.34 (m, 1H), 5.30-4.42 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 1.97-1.53 (m, 6H). *m/z* (CI) 320 [M-(CH₃)₂CO].

Step 2 Preparation of 4-((4S,5R)-3-(2,2-dichloroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)benzoic acid



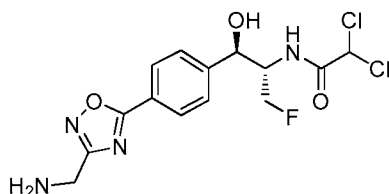
To a 5:1 (60mL) dioxane:water solution of the product of Step 1, Example 8 (1.1g, 2.9mmol) is added lithium hydroxide (212mg, 8.9mmol) and the resulting mixture is stirred at room temperature for 18 hours. Next, the reaction mixture is cooled to 0°C and 1N HCl (7.5mL) is added to neutralize (pH~7). The reaction is partitioned between water (50 mL) and CH₂Cl₂ (150 mL). The organic phase is collected, dried over sodium sulfate and concentrated to give the title compound (979mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.98 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 7.60 (d, 2H, *J*=8.0 Hz), 5.28 (m, 1H), 4.96-4.81 (m, 2.5 H), 4.75-4.70 (m, 0.5H), 4.67-4.62 (m, 0.5H) 4.55-4.50 (m, 0.5H), 1.61 (s, 3H), 1.46 (s, 3H).

Step 3 Preparation of tert-butyl (5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-dichloroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methyl-carbamate



To a solution of the product of Step 2, Example 8 (525mg, 1.4mmol) in dimethylformamide (15mL) is added 1,1'-Carbonyldiimidazole (286mg, 1.7mmol). The resulting solution is stirred at room temperature for 30 minutes at which time
 5 sodium acetate (140mg, 1.7mmol) and commercially available tert-butyl 2-(hydroxyamino)-2-iminoethylcarbamate (325mg, 1.7mmol) are added. The reaction is then stirred at room temperature for 72 hours. Next, the reaction is diluted with ethylacetate (75mL) and washed with water (3 x 75mL). The organic phase is dried (Na₂SO₄) and concentrated under vacuum. To the residue is
 10 added toluene (15mL) and sodium acetate (140mg, 1.7mmol). The resulting mixture is heated to reflux for 18 hours while stirring, then cooled to room temperature and concentrated under vacuum. The residue is chromatographed on silica gel eluting from 100% hexanes to 50:50 EtOAc:hexanes to afford the title compound (280mg): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.19 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.64
 15 (d, 2H, J=8.0 Hz), 6.33 (m, 1H), 5.16 (m, 2H) 4.88-4.52 (m, 4 H), 1.75 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). *m/z* (CI) 461 [M-(CH₃)₂CO].

Step 4 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(3-(aminomethyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide

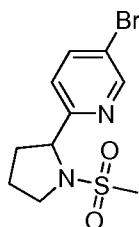


20

Following the general procedure of Example 2 - Step 2 and making non-critical variations but using the product of Step 3 - Example 8 the title compound is obtained (280mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.73-8.57 (m, 4H), 8.07 (d, 2H, J=8.0 Hz), 7.65 (d, 2H, J=8.0 Hz), 6.16 (m, 1H), 5.02 (m, 1H) 4.76-4.72 (m, 0.5
 25 H), 4.64-4.60 (m, 0.5H), 4.50-4.24 (m, 4H). *m/z* (CI) 377 [M+H].

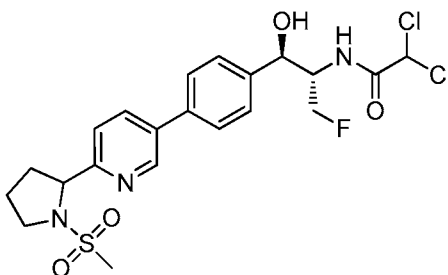
Example 9 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

5 Step 1 Preparation of 5-bromo-2-(1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)pyridine



Following the general procedure of Example 3, and making non-critical variations but using 5-Bromo-2-(pyrrolidin-2-yl)pyridine (previously described in WO200853319) the title compound is obtained (400mg): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.0-2.1 (m, 2H), 2.15-2.25 (m, 1H), 2.35-2.45 (m, 1H), 2.8 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 4.9-5.0 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.6 (d, 1H). *m/z* (CI) M+H 305+307.

Step 2 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



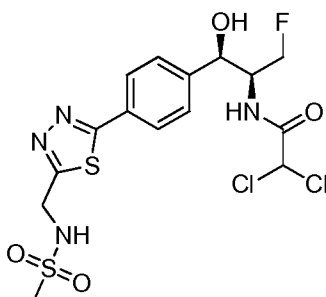
15

A mixture of 5-bromo-2-(1-(methylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)pyridine (100mg, 0.328mmol), 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(trimethylstannyl)phenyl)-propan-2-yl)acetamide (145mg, 0.328mmol) and tris(2-furyl)phosphine (15.5mg, 0.066mmol) is dissolved in N-methylpyrrolidinone (1.6mL) and de-oxygenated. Tris(dibenzyliden-eacetone) dipalladium(0) (30.5mg, 0.033mmol) is then added and the mixture is heated to 80°C overnight. The mixture is then cooled and purified by preparative hplc (Prep HPLC = Waters, Column = Gemini

NX C18 21x150mm 5um, MP A = 0.1% trifluoroacetic acid in water MP B = acetonitrile, Gradient 10%B to 50% in 10min holding for 2min, 20mL/min.)

Fractions are dried on rotovap and freeze-dried with 1,4-dioxane to give the title compound (33mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.9-2.0 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.3-2.4 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 3.5-3.6 (m, 2H), 4.15-4.35 (m, 1.5H), 4.45 (t, 0.5H), 4.55-4.65 (m, 0.5H), 4.7-4.75 (m, 0.5H), 4.9-5.0 (m, 2H), 6.5 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 8.2 (dd, 1H), 8.6 (d, 1H), 8.85 (d, 1H). *m/z* (CI) M+H 504+506.

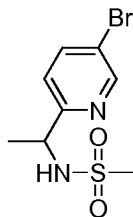
Example 10 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(5-(methylsulfonamidomethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



Following the general procedure of Example 9 - Step 2 and making non-critical variations but using N-((5-bromo-1,3,4-thiadiazol-2-yl)methyl)methanesulfonamide and 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(trimethylstannyl)phenyl)-propan-2-yl)acetamide the title compound is obtained (11.8mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 3.0 (s, 3H), 4.2-4.4 (m, 1.5H), 4.45 (t, 1H), 4.55-4.6 (m, 0.5H), 4.65 (d, 2H), 4.7-4.75 (m, 0.5H), 4.95 (bt, 0.5H), 6.1 (d, 1H), 6.5 (s, 1H), 7.5 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.15 (t, 1H), 8.6 (d, 1H). *m/z* (CI) M+H 471.

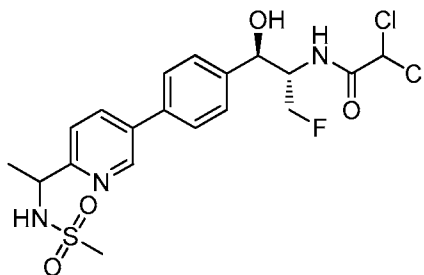
Example 11 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(1-(methylsulfonamido)ethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

Step 1 Preparation of (R,S)-N-(1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl)methanesulfonamide



Following the general procedure of Example 3 and making non-critical variations but using commercially available (R,S)-1-(5-Bromopyridin-2-yl) the title compound is obtained (570mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.55 (t, 3H), 2.8 (s, 3H), 4.7 (pent, 1H), 5.6 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H). m/z (CI) M+H 279+281.

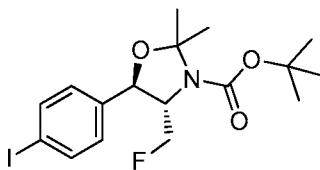
Step 2 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(1-(methylsulfonamido)ethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



Following the general procedure of Example 9 - Step 2 and making non-critical variations but using (R,S)-N-(1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl) and 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(trimethylstannyl)phenyl)-propan-2-yl)-acetamide the title compound is obtained (17mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.5 (t, 3H), 2.8 (s, 3H), 4.15-4.35 (m, 1.5H), 4.4 (t, 0.5H), 4.55-4.65 (m, 1.5H), 4.65-4.75 (m, 0.5H), 4.9 (t, 1H), 6.0 (d, 1H), 6.5 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.7 (d, 2H), 8.1 (d, 1H), 8.6 (dd, 1H), 8.8 (dd, 1H). m/z (CI) M+H 478+480.

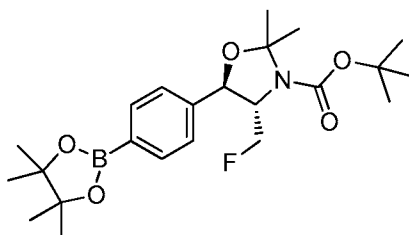
Example 12 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(2-(methylsulfonamidomethyl)pyrimidin-5-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

Step 1 Preparation of (4S,5R)-tert-butyl 4-(fluoromethyl)-5-(4-iodophenyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate



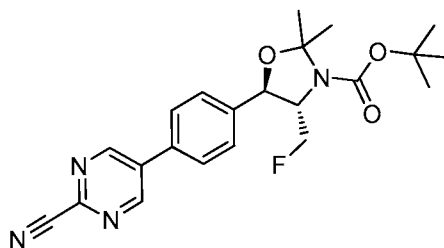
A 1L round bottom flask containing tert-butyl ((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-iodophenyl)propan-2-yl)carbamate (24.4g, 61.8mmol) is charged with CH₂Cl₂ (250mL) followed by 2-methoxypropene (9.0mL, 92.8mmol). The solution is
 5 cooled via ice bath and para toluene sulfonic acid (59mg, 0.31mmol) added. The reaction is stirred for 2 hours at room temperature then quenched with saturated sodiumbicarbonate solution (200mL). The organics were separated, dried over MgSO₄ and concentrated to give the title compound (26.5g): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.73 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 5.08 (d, 1H), 5.03-4.69 (m, 1H), 4.54-4.31 (m,
 10 1H), 3.91-3.68 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

Step 2 Preparation of (4S,5R)-tert-butyl 4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)oxazolidine-3-carboxylate



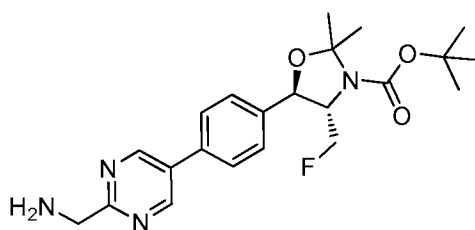
To a solution of the product of Step 1, Example 12 (13.9g, 32.0mmol) in dioxane
 15 (160mL) is added bis(pinnacolato)diborane (9.1g, 35.2mmol), bis(triphenylphosphine) palladium(ii) chloride (454mg, 0.64mmol) and potassium acetate (9.6g, 95.9mmol) sequentially. The combined mixture is heated to reflux and stirred overnight. After cooling to room temperature the reaction mixture is partitioned between water and ethylacetate. The organics were separated, dried
 20 over MgSO₄, filtered and evaporated to give a gum, which is purified using column chromatography eluting from neat heptane to neat ethylacetate to give the title compound (8.92g): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.85 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 5.15 (d, 1H), 4.52-4.37 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 1H), 1.72 (brs, 3H), 1.60 (brs, 3H), 1.51 (brs, 9H), 1.37 (brs, 12H).

Step 3 Preparation of 5-[4-(2-Cyano-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester



To the solution of 4-Fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-
 5 [1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester
 (1g, 2.298mmol, 1.0 eq) in toluene/water (3:1- 24mL) is added 5-Bromo-
 pyrimidine-2-carbonitrile (0.42g, 2.282mmol, 1.20eq), Na₂CO₃ (0.48g,
 4.528mmol) and degassed with nitrogen for 15 minutes followed by addition of
 Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.132g, 0.114mmol) and heated
 10 reaction mixture to 80°C for 16 hours. Solvent is evaporated in *vacuo* to get the
 crude which is purified by column chromatography eluting from 10% ethyl
 acetate/hexane to give title compound (0.45g): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
 1.43 (s, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 3.85 - 3.92 (m, 1H), 4.47 - 4.59 (m, 1H),
 4.76 - 4.96 (m, 1H), 5.17 (d, 1H, J=7.16), 7.67 (d, 2H, J=8.24Hz), 7.96 (d, 2H,
 15 J=8.24Hz), 9.40 (s, 2H).). m/z M-H 410.8.

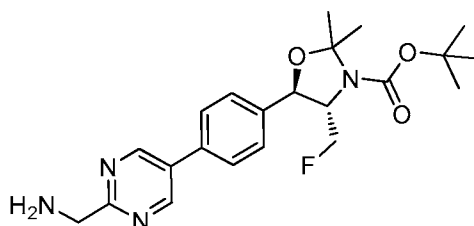
Step 4 Preparation of 5-[4-(2-Aminomethyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester



The solution of product of Example 12 - Step 3 (0.4g, 0.97mmol, 1.0 eq) in
 20 methanol (20 mL) is degassed with nitrogen for 15minutes followed by addition
 of 10% palladium on carbon (40mg, 10%w/w) and kept under hydrogen
 atmosphere (1 atm) at room temperature for 16 hours. Solvent is evaporated in
vacuo to get the crude which is purified by column chromatography eluting using
 25 10-13% methanol/ CH₂Cl₂ to give the title compound (0.22g): ¹H-NMR (400 MHz,
 DMSO-d₆) 1.43 (s, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 3.85-3.90 (m, 1H), 3.96 (s,

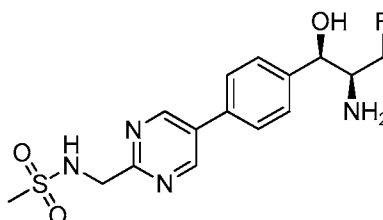
2H), 4.47 - 4.58 (m, 1H), 4.8 - 4.9 (m, 2H), 5.14 (d, 1H, $J=7.16\text{Hz}$), 7.62 (d, 2H, $J=8.2\text{Hz}$), 7.83 (d, 2H, $J=8.08\text{Hz}$), 9.11 (s, 2H). m/z $M+H$ 417.1.

Step 5 Preparation of 4-Fluoromethyl-5-{4-[2-(methanesulfonylamino-methyl)-pyrimidin-5-yl]-phenyl}-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester



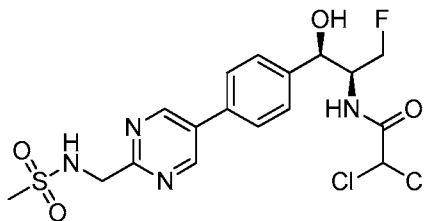
The solution of product of Example 12 - Step 4 (0.1g, 0.240mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (10 mL) is cooled to 0°C and added triethylamine (0.048g, 0.48mmol) followed by addition of mesyl chloride (0.041g, 0.36mmol) and stirred at room temperature for 2 hours. Solvent is evaporated in *vacuo* to get the crude which is purified by column chromatography eluting from 30% ethyl acetate/hexane to give title compound (80mg). m/z $M+H$ 495.1.

Step 6 Preparation of N-{5-[4-(2-Amino-3-fluoro-1-hydroxy-propyl)-phenyl]-pyrimidin-2-ylmethyl}-methanesulfonamide



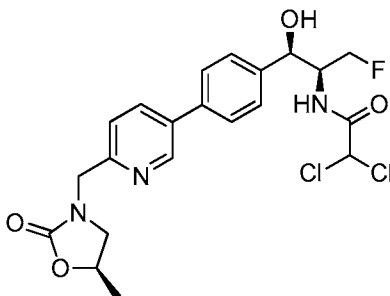
The solution of product of Example 12 - Step 5 (0.08g, 0.16mmol, 1.0 eq) in CH_2Cl_2 (2 mL) is added trifluoroacetic acid (0.3mL, 3.91mmol) and stirred at room temperature for 2 hours. Solvent is evaporated in *vacuo* to get the crude as title compound (60mg). m/z $M+H$ 354.9.

Step 7 Preparation of 2,2-Dichloro-N-(1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-{4-[2-(methanesulfonylamino-methyl)-pyrimidin-5-yl]-phenyl}-ethyl)-acetamide



To the solution of product of Example 12- Step 6 (0.06g, 0.169mmol, 1.0 eq) in methanol (1.1 mL) is added triethyl amine (0.034g, 0.33mmol, 2.0eq) and ethyl dichloroacetate (0.053g, 0.33mmol, 2.0 eq) and stirred the reaction mixture at room temperature for 24 hours. Solvent is evaporated in *vacuo* to get the crude which is purified by column chromatography eluting from 5% methanol/CH₂Cl₂ to give the title compound (0.012g). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.97 (s, 3H), 4.28 – 4.30 (m, 1H), 4.32 - 4.36(m, 0.5H), 4.43 (s, 2H), 4.56 – 4.60 (m, 0.5H), 4.68 – 4.71 (m, 0.5H), 4.92 (m, 1H), 6.03 (d, 1H, J=4.16Hz), 6.52 (s, 1H), 7.50 (d, 2H, J=8.16Hz), 7.68 (t, 1H, J=5.76Hz), 7.78 (d, 2H, J=8.24Hz), 8.65 (d, 1H, J=8.72Hz), 9.13 (s, 2H). m/z M+H 464.8.

Example 13 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(((R)-5-methyl-2-oxooxazolidin-3-yl)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

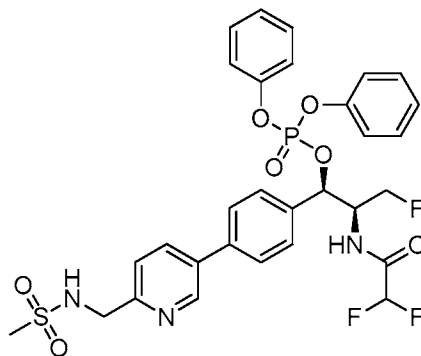


Following the general procedure of Example 9 - Step 2 and making non-critical variations but using (R)-3-(5-Bromo-pyridin-2-ylmethyl)-5-methyl-oxazolidin-2-one and 2,2-Dichloro-N-[(1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-(4-trimethylstannanyl-phenyl)-ethyl]-acetamide the title compound is obtained (21mg): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.33 (d, 3H, J=6.24 Hz), 3.13-3.17 (m, 1H), 3.69 (t, 1H, J=8.4 Hz), 4.21-4.23 (m, 1.5H), 4.27-4.29 (m, 1H), 4.39-4.43 (m, 1H), 4.48 (d, 2H, J=4.96 Hz), 4.56-4.58 (m, 1H), 4.68-4.70 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 6.0(s, 1H), 6.5 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J=8.04 Hz), 7.47 (d, 2H, J=8.24 Hz), 7.68 (d, 2H,

$J=8.24$ Hz), 8.09 (dd, 1H, $J_1=2.32$ Hz, $J_2=8.16$ Hz), 8.65 (d, 1H, $J=8.92$ Hz), 8.84 (d, 1H, $J=2.12$ Hz). LC-MS (m/z): [M-H] 468.0.

Example 14 Preparation of (1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propyl hydrogen phosphorofluoridate

Step 1 Preparation of (1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propyl diphenyl phosphate



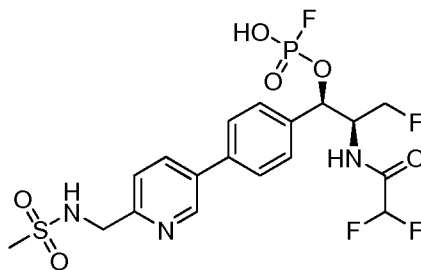
10

To a slurry of the product of Step 4, Example 16 (1.0g, 2.3mmol) in pyridine (2mL) and CHCl_3 (2mL) is charged dimethylaminopyridine (215mg, 1.74mmol). The slurry is cooled using an ice bath, and diphenyl chlorophosphonate (1.04mL, 4.87mmol) added dropwise. The reaction is warmed to room temperature, and stirred for 2.5 hours. The reaction is diluted with CH_2Cl_2 and poured into saturated sodium bicarbonate (10mL). The organics are separated and the aqueous back-extracted with CH_2Cl_2 . The organics are combined, washed with citric acid, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to afford the title compound (1.57g): ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 2.95 (3H, s), 4.10 – 4.30 (1H, dd), 4.38 – 4.70 (4H, m), 5.62 – 5.83 (1H, t), 5.76 – 5.85 (1H, m), 5.95 (1H, bs), 6.97 (2H, d), 7.70 – 7.26 (7H, m), 7.27 – 7.33 (1H, m), 7.37 (2H, t), 7.45 – 7.59 (4H, m), 7.88 - 8.07 (1H, dd), 8.68 – 8.83 (1H, m). m/z M+H 664.2.

20

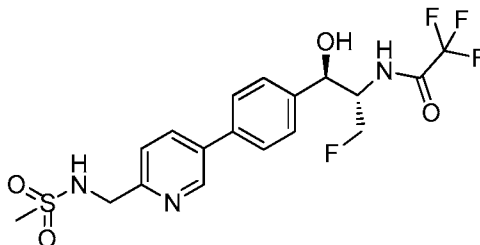
Step 2 Preparation of (1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propyl hydrogen phosphorofluoridate

25



To a solution of the product of Step 1, Example 14 (200mg, 0.3mmol) in tetrahydrofuran (1.2mL) is added tetrabutylammonium phosphate (102mg, 0.39mmol). The reaction stirs at room temperature for 1.5 hours. The solvent is evaporated and the residue purified by reverse phase chromatography to give the title compound (19mg): ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.95 (3H, s), 4.25 – 4.46 (4H, m), 4.58 – 4.74 (1H, m), 5.34 – 5.52 (1H, m), 5.97 – 6.35 (1H, t), 7.43 – 7.52 (2H, m), 7.54 – 7.66 (1H, d), 7.69 – 7.80 (3H, m), 8.10 – 8.28 (1H, m), 8.83 – 8.90 (1H, m), 9.15 – 9.24 (1H, m). *m/z* M+1 514.1.

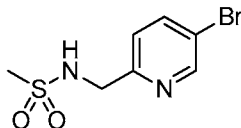
Example 15 Preparation of 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methanesulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



Following the general procedure of Example 14 and making non-critical variations but using trifluoroacetic anhydride in step 2, the title compound is obtained: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.95 (s, 3H), 4.30 – 4.45 (m, 1.5H), 4.32 (m, 2H), 4.50 – 4.60 (m, 1.5H), 4.65 – 4.70 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 7.46 (d, 2H, *J* = 8.08 Hz), 7.55 (d, 1H, *J* = 8.08 Hz), 7.65-7.75 (m, 3H), 8.11 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.48 (m, 1H). *m/z* (CI) M+H 450.

Example 16 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methanesulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

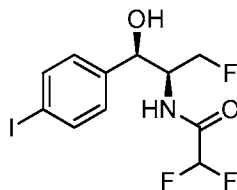
Step 1 Preparation of N-((5-bromopyridin-2-yl)methyl)methanesulfonamide



Following the general procedure of Example 3 and making non-critical variations but using commercially available (5-bromopyridin-2-yl)methanamine the title compound is obtained (1.95g): m/z (CI) $M+H$ 266.

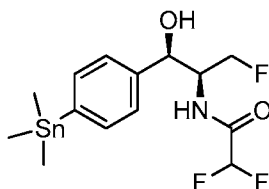
5

Step 2 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-iodophenyl)propan-2-yl)acetamide



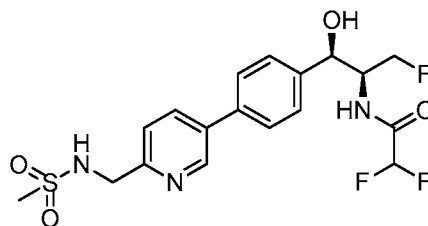
Following the general procedure of Example 1 – Step 2 and making non-critical variations but using ethyldifluoroacetane and (1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-iodophenyl)propan-1-ol the title compound is obtained (18.3g): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.72 (2H, d), 7.13 (2H, d), 6.78 (1H, d), 5.85 (1H, t), 5.06 (1H, s), 4.67-4.28 (3H, m), 2.58 (1H, s).

Step 3 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(trimethylstannyl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



Hexamethylditin (9.9g, 29.9mmol) is added to a deoxygenated solution of the product of Example 17 – Step 2 (10.6g, 28.5mmol), dichlorobis(triphenylphosphine)palladium (490mg, 0.68mmol) in dioxane (143mL) and the mixture heated to 80°C for 1 hour. After cooling to room temperature the mixture is purified using column chromatography eluting from neat heptanes to neat ethylacetate to give the title compound (9.3g): ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.27 (2H, d), 7.09 (2H, d), 6.59 (1H, d), 5.62 (1H, t), 4.81-4.79 (1H, t), 4.44-4.08 (3H, m), 2.20 (1H, d), 0.14-0.00 (9H, m).

Step 4 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



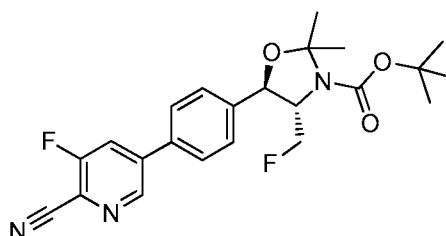
Following the general procedure of Example 9 - Step 2 and making non-critical variations but using the product of Example 17 - Step 1 and Example 17 - Step 3 the title compound is obtained (200mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.86-8.83 (2H, m), 8.13 (1H, d), 7.74-7.69 (3H, m), 7.55 (1H, d), 7.49 (2H, d), 6.23 (1H, t), 5.91 (1H, d), 4.91 (1H, t), 4.70-4.56 (1H, m), 4.47-4.29 (4H, m), 2.97 (3H, s). *m/z* (CI) M+H 431.

10

Example 17 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(5-fluoro-6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-1-hydroxypropan-2-yl)acetamide

Step 1 Preparation of (4S,5R)-tert-butyl 5-(4-(6-cyano-5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate

15

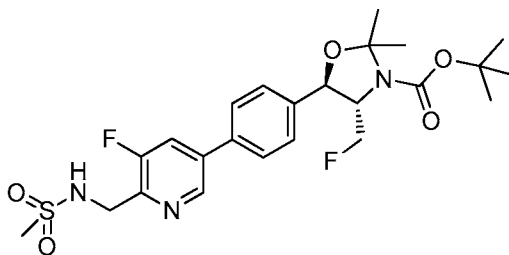


To a solution of commercially available 5-bromo-3-fluoropyridine (800 mg, 3.98 mmol) in 1,4-dioxane:water (32:8 mL) is added the product of Example 12 - Step 2 (1730 mg, 3.98 mmol) and Cs₂CO₃ (2800 mg, 8.6 mmol) and the resulting solution bubbled with nitrogen gas for 30 minutes. To this reaction mixture is added Pd(PPh₃)₄ (460 mg, 0.4 mmol) and the resulting reaction mixture heated to 90°C for 3 hours. The resulting reaction mixture is cooled, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer dried over sodium sulfate and concentrated and purified using column chromatography on silica gel eluting with ethyl acetate in heptane to give the title compound : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.52 (s, 9H), 1.63 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.80-4.00 (m, 1H), 4.40-4.60 (m, 1H), 4.7-

25

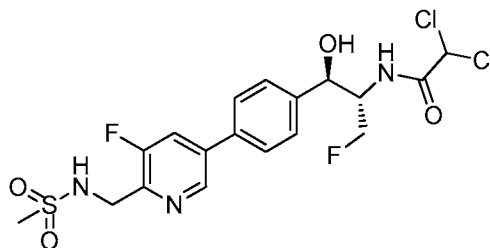
5.2 (m, 1H), 5.22 (d, 1H, $J = 7.33$ Hz), 7.65 (s, 4H), 7.78 (d, 2H, $J = 9.35$ Hz), 8.80 (s, 1H). m/z (CI) $M+H$ 430.

Step 2 Preparation of (4S,5R)-tert-butyl 5-(4-(5-fluoro-6-(methylsulfonamido-methyl)pyridin-3-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate



(4S,5R)-tert-butyl-5-(4-(6-cyano-5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (1440 mg, 3.4 mmol) in methanol (25 mL) at 5°C is treated with NiCl_2 (80 mg, 0.34 mmol) and then sodium borohydride (380 mg, 10 mmol) is added in portions. The mixture is stirred for 1 hour at room temperature, concentrated to remove the methanol, quenched with aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The organics are dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to an oil. The oil is dissolved in dichloromethane (5 mL), cooled to 5°C and treated with diisopropylethylamine (0.88 mL, 5.0 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.30 mL, 3.7 mmol) and stirred for 2 hours at room temperature. The mixture is concentrated and chromatographed on silica eluting with ethyl acetate in heptane to give the title compound. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 1.53 (s, 9H), 1.63 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.80-4.00 (m, 1H), 4.40-4.50 (m, 0.5H), 4.55-4.65 (m, 2.5H), 5.22 (d, 1H, $J = 7.33$ Hz), 5.72 (bs, 1H), 7.60-7.70 (m, 5H), 8.63 (s, 1H). m/z (CI) $M+H$ 512.

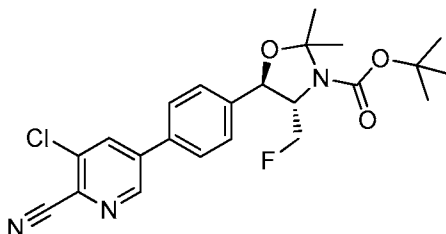
Step 3 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(5-fluoro-6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-1-hydroxypropan-2-yl)acetamide



(4S,5R)-tert-butyl 5-(4-(5-fluoro-6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (890 mg, 1.74 mmol) is dissolved in CH₂Cl₂ (20 mL), cooled to 5°C, and treated with trifluoroacetic acid (4 mL), stirred for 1 h at room temperature, diluted with toluene, concentrated to an oil. The oil is basified with aqueous sodium bicarbonate, extracted with ethyl acetate, dried, filtered, concentrated to an oil. The oil is dissolved in methanol (8 mL) and treated with diisopropylethyl amine (0.455 mL, 2.6 mmol) and methyl dichloroacetate (305 mg, 2.1 mmol), stirred at 60°C for 18 hours, then cooled, and chromatographed on silica eluting with ethyl acetate in heptane to give the title compound. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.94 (s, 3H), 4.15 – 4.45 (m, 4H), 4.55-4.75 (m, 1H), 4.92 (t, 1H, *J* = 3.54 Hz), 6.01 (d, 1H, *J* = 4.29 Hz), 6.52 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, *J* = 8.08 Hz), 7.59 (t, 1H, *J* = 5.94 Hz), 7.77 (d, 2H, *J* = 8.34 Hz), 8.07 (m, 1H), 8.63 (d, 2H, *J* = 8.84 Hz), 8.77 (s, 1H). *m/z* (CI) *M*+*H* 465.

Example 18 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-chloro-1-(4-(5-fluoro-6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-1-hydroxypropan-2-yl)acetamide

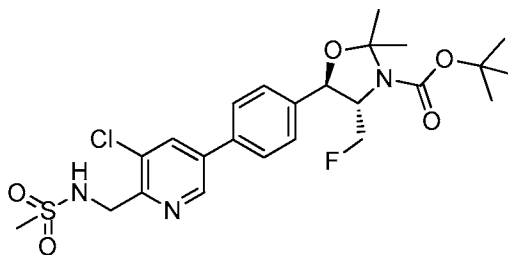
Step 1 Preparation of (4S,5R)-tert-butyl 5-(4-(6-cyano-5-chloropyridin-3-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate



Following the general procedure of Example 17, Step 1 and making non-critical variations but using the product of Example 12 – Step 2 and commercially available 5-bromo-3-chloropicolinonitrile the title compound is obtained. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.52 (s, 9H), 1.63 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.80-4.00 (m, 1H),

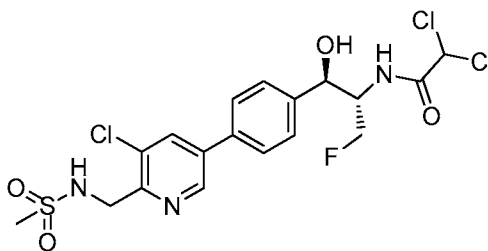
4.40-4.60(m, 1H), 4.7-5.2 (m, 1H), 5.22 (d, 1H, $J = 7.33$ Hz), 7.64 (s, 4H), 8.04 (d, 2H, $J = 2.02$ Hz), 8.84 (d, 2H, $J = 2.02$ Hz). m/z (CI) $M+H$ 446.

- Step 2 Preparation of (4S,5R)-tert-butyl-5-(4-(5-chloro-6-(methylsulfonamido-methyl)pyridin-3-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate



- Following the general procedure of Example 17, Step 2 and making non-critical variations but using the product of Step 1 - Example 19 title compound is obtained. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.53 (s, 9H), 1.63 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.80-4.00 (m, 1H), 4.40-4.50(m, 0.5H), 4.55-4.65 (m, 2.5H), 5.21 (d, 1H, $J = 7.33$ Hz), 5.97 (bs, 1H), 7.61 (s, 5H), 7.61 (s, 1H), 8.70 (s, 1H). m/z (CI) $M+H$ 528.

- Step 3 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-1-(4-(5-chloro-6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)acetamide

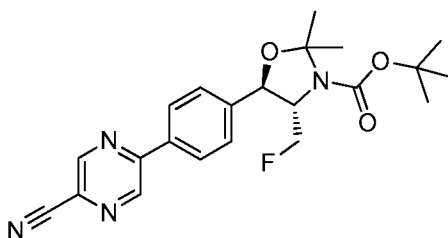


- Following the general procedure of Example 17, Step 3 and making non-critical variations but using the product of Step 2 - Example 19 the title compound is obtained: ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) 2.96 (s, 3H), 4.15 – 4.35 (m, 1.5H), 4.35-4.55 (m, 2.5H), 4.55-4.75 (m, 1H), 4.92 (7, 1H, $J = 3.41$ Hz), 6.01 (d, 1H, $J = 4.04$ Hz), 6.52 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.45-7.60 (m, 3H), 7.77 (d, 1H, $J = 8.34$

Hz), 8.26 (d, 2H, $J = 1.77$ Hz), 8.63 (d, 2H, $J = 8.84$ Hz), 8.77 (d, 1H, $J = 1.77$ Hz). m/z (CI) $M+H$ 498.

Example 19 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(5-(methylsulfonamidomethyl)pyrazin-2-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

Step 1 Preparation of (4S,5R)-tert-butyl 5-(4-(5-cyanopyrazin-2-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate



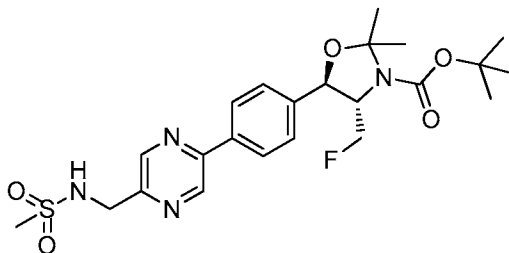
10

Following the general procedure of Example 17, Step 1 and making non-critical variations but using the product of Example 12 – Step 2 and commercially available 5-bromopyrazine-2-carbonitrile the title compound is obtained ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.52 (s, 9H), 1.63 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.80-4.00 (m, 1H), 4.40-4.60(m, 1H), 5.23 (d, 1H, $J = 7.33$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz), 8.14 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz), 8.97 (d, 1H), 9.16 (s, 1H). m/z (CI) $M+H$ 413.

15

Step 2 Preparation of (4S,5R)-tert-butyl 4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(5-(methylsulfonamidomethyl)pyrazin-2-yl)phenyl)oxazolidine-3-carboxylate

20

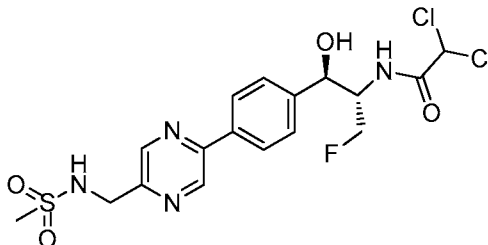


Following the general procedure of Example 17, Step 2 and making non-critical variations but using the product of Step 1 - Example 20 the title compound is obtained: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.52 (s, 9H), 1.63 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.80-4.00 (m, 1H), 4.40-4.50(m, 0.5H), 4.50-4.60 (m, 2.5H), 5.21 (d,

25

1H, $J = 7.33$ Hz), 5.61 (m, 1H), 7.61 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz), 8.05 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz), 8.69 (s, 1H), 98.98 (s, 1H). m/z (CI) M+H 495.

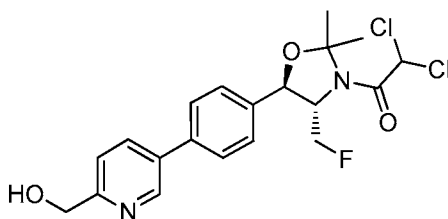
Step 3 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(5-(methylsulfonamidomethyl)pyrazin-2-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



Following the general procedure of Example 17, Step 3 and making non-critical variations but using the product of Example 20 - Step 2 the title compound is obtained: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 2.99 (s, 3H), 4.20 – 4.50 (m, 4H), 4.50 – 4.75 (m, 1H), 4.93 (t, 1H, $J = 3.28$ Hz), 6.04 (d, 1H, $J = 4.29$ Hz), 6.52 (s, 1H), 7.51 (d, 1H, $J = 8.34$ Hz), 7.76 (t, 2H, $J = 6.06$ Hz), 8.10 (d, 2H, $J = 8.34$ Hz), 8.62 (d, 2H, $J = 8.84$ Hz), 8.73 (s, 1H), 9.19 (s, 1H). m/z (CI) M-H 483.

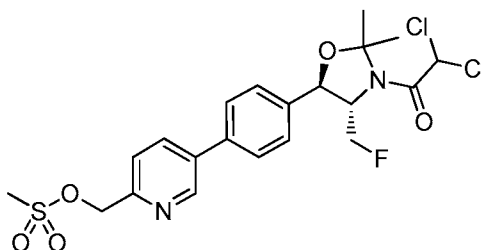
Example 20 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-1-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide

Step 1 Preparation of 2,2-dichloro-1-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-5-(4-(6-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-yl)ethanone



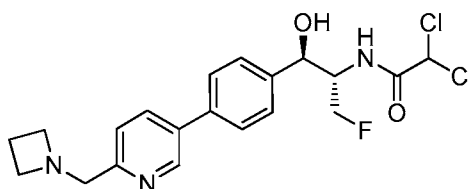
Following the general procedure of Example 1 - Step 1 and making non-critical variations but using 2,2-dichloro-1-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-5-(4-(6-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-yl)ethanone and (6-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl)boronic acid as starting materials the title compound is obtained (800mg): m/z (CI) M-H 426.1.

Step 2 Preparation of (5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-dichloroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)methyl methanesulfonate



Following the general procedure of Example 3 and making non-critical variations but using the product of Example 21 – Step 1 the title compound is obtained (940mg): *m/z* (CI) M-H 504.1.

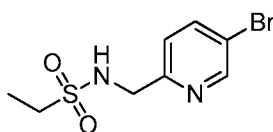
Step 3 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-1-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide



Diisopropylethylamine (296μL, 1.68mmol) is added to the product of Example 20, Step 2 (50mg, 0.11mmol) and azetidine.HCl salt (146mg, 1.12mmol) in dimethylformamide (1mL) and the mixture heated to 60°C for 4 hours. The solvent is removed under reduced pressure and the residue dissolved in CH₂Cl₂ (2 mL). The mixture is cooled to 0°C and trifluoroacetic acid (2mL) added. After 1 hour, the solvent is removed under reduced pressure and the crude product purified using reverse phase HPLC to give the title compound (10mg): *m/z* (CI) M-H 425.1.

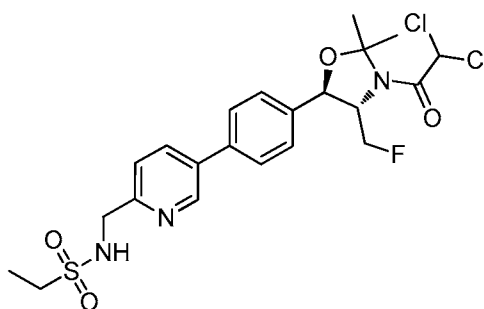
Example 21 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-1-(4-(6-(ethylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)acetamide

Step 1 Preparation of N-((5-bromopyridin-2-yl)methyl)ethanesulfonamide



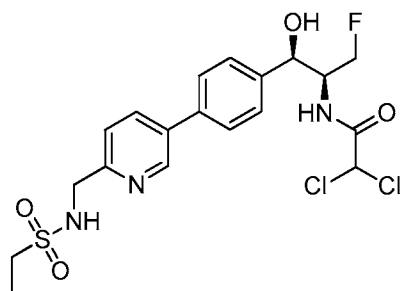
To a solution of (5-bromopyridin-2-yl)methanamine (250mg, 1.34mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) is added ethyl sulfonyl chloride (95mg, 0.74mmol) followed by triethylamine (0.3mL, 2.0mmol). The reaction is stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction is directly injected onto a 12g silica gel column and chromatographed eluting from 100% hexanes to 50:50 ethylacetate:hexanes to afford the title compound (158mg): m/z (CI) $M+H$ 279+281.

Step 2 Preparation of N-((5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-dichloroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)methyl)-ethanesulfonamide



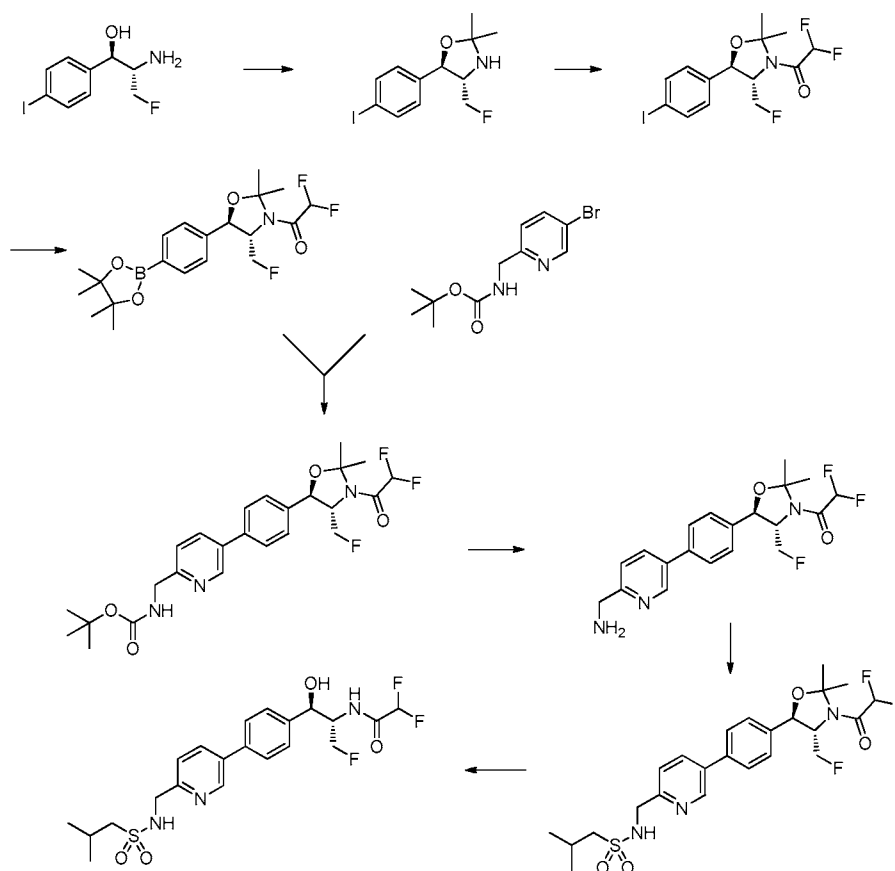
2,2-dichloro-1-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(trimethylstannyl)-phenyl)-oxazolidin-3-yl)ethanone (281mg, 0.66mmol) and N-((5-bromopyridin-2-yl)methyl)ethanesulfonamide (155mg, 0.56mmol) are dissolved in N-Methyl-2-pyrrolidone (40mL) and purged with nitrogen gas. $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51mg, 0.055mmol) and tri-2-furylphosphine (27mg, 0.11mmol) are added; the resulting mixture is heated to 80°C for 18 hours. The reaction mixture is cooled, diluted with ethylacetate, and washed with water. The organic phase is dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The crude material is chromatographed (24g Redi-Sep column) eluting from 100% hexanes to 90:10 ethylacetate:hexanes to afford the title compound (125mg): m/z (CI) $M+H$ 518.

Step 3 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-1-(4-(6-(ethylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)acetamide

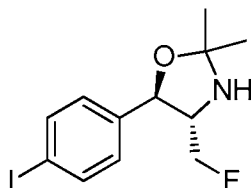


Following the general procedure of Example 2 - Step 2 and making non-critical variations but using the product of Step 2 - Example 21 the title compound is
 5 obtained (23mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.19 (t, 3H), 3.04, (q, 2H), 4.22– 4.32 (m, 3.5H), 4.40 – 4.44 (m, 0.5H), 4.56 – 4.60 (m, 0.5H), 4.68 – 4.72 (m, 0.5H), 4.91 (t, 1H), 5.98 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.68 – 7.73 (m, 3H), 8.10 (dd, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.82 (d, 1H); m/z (CI) 478[M+H].

10 Example 22 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((2-methylpropylsulfonamido)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

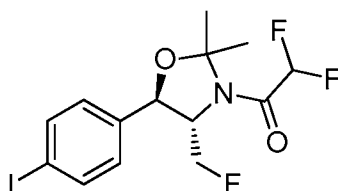


Step 1 Preparation of (4S,5R)-4-(fluoromethyl)-5-(4-iodophenyl)-2,2-dimethyloxazolidine



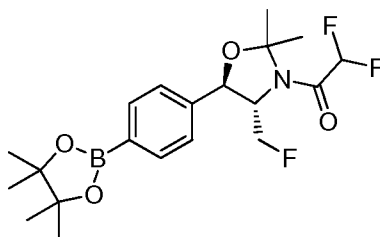
Acetone (150mL) is added to commercially available (1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-iodophenyl)propan-1-ol (15.0g, 50.8mmol). After stirring overnight at room temperature the solvent is removed under reduced pressure to give the title compound (17.6g): *m/z* (CI) M+H 335.

Step 2 Preparation of 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-5-(4-iodophenyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-yl)ethanone



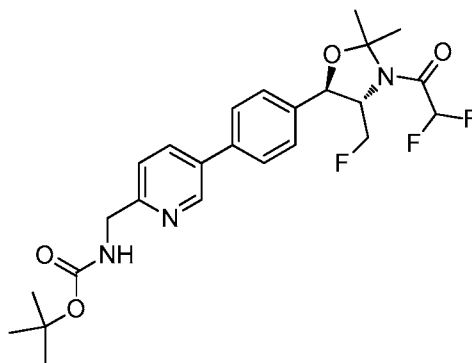
To a stirring solution of the product of Step 2 - Example 8 (3.0g, 8.9mmol) in CH₂Cl₂ (50mL) at 0°C is added triethylamine (6.2mL, 44.8mmol) followed by dropwise addition of difluoroacetyl chloride (2.2mL, 27.0mmol). The reaction mixture is slowly allowed to warm to room temperature. After 1 hour the reaction mixture is diluted with water (75mL) and extracted with CH₂Cl₂ (2 x 75mL). The combined organic phase is dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude material is chromatographed (80g Redi-Sep column) eluting from 100% hexanes to 25:75 EtOAc:hexanes to afford the title compound (3.54g): *m/z* (CI) M+H 413.0.

Step 3 Preparation of 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)oxazolidin-3-yl)ethanone



To a solution of the product of Step 3 - Example 8 (3.5g, 8.4mmol) in dioxane (100mL) is added bis(pinacolato)diboron (2.4g, 9.3mmol), potassium acetate (2.5g, 25.4mmol), and Pd(PPh₃)₂Cl₂ (300mg, 0.4mmol). The reaction is heated to 90°C under nitrogen for 22 hours. Reaction mixture is cooled to room temperature and concentrated under vacuum to remove dioxane to a volume of ~50mL. The residue is diluted with water (150mL) and extracted with CH₂Cl₂ (2 x 125mL). The combined organic phases are dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude material is purified by chromatography (120g Redi-Sep column) eluting from 100% hexanes to 25:75 EtOAc:hexanes to the title compound (2.06g): *m/z* (CI) M+H 413.2.

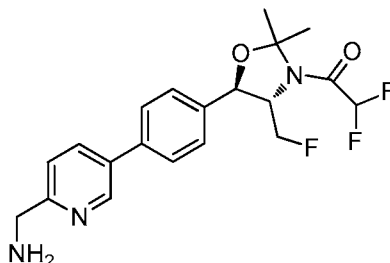
Step 4 Preparation of tert-butyl (5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)methylcarbamate



To a solution of the product of Step 3, Example 22 (1000mg, 2.4mmol) in toluene/ethanol (30:20mL) is added commercially available tert-butyl (5-bromopyridin-2-yl)methylcarbamate (695mg, 2.42mmol), sodium bicarbonate (5mL of a saturated solution) and Pd(dppf)₂Cl₂ (90mg, 0.12mmol). The reaction mixture is heated to 80°C while stirring under nitrogen for 4 hours. The reaction mixture is cooled and diluted with water. Contents are extracted with ethylacetate (2 x 75mL) and the combined organic phase is dried (Na₂SO₄) and concentrated under vacuum. Crude material is chromatographed (80g Redi-Sep

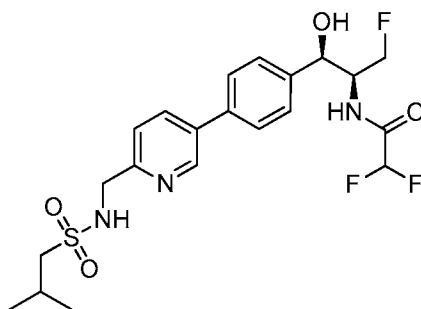
column) eluting from 100% hexanes to 90:10 ethylacetate:hexanes to afford the title compound (912mg): m/z (CI) M+H 494.

Step 5 Preparation of 1-((4S,5R)-5-(4-(6-(aminomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-yl)-2,2-difluoroethanone



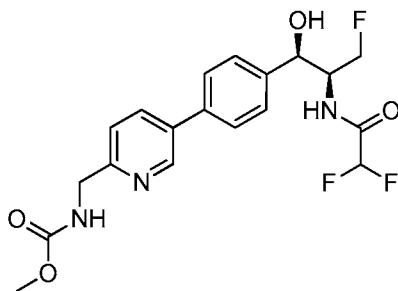
To a solution of tert-butyl (5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)methylcarbamate (970mg, 4.5mmol) in CH_2Cl_2 (25mL) at 0°C is added 2,6-lutidine (460μL, 3.9mmol) followed by t-butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonate (700μL, 2.9mmol). The reaction is stirred at room temperature for 18 hours. Additional lutidine (230μL, 1.9mmol) and t-butyldimethylsilyltrifluoromethanesulfonate (350μL, 1.4mmol) is added and contents heated to 35°C for 1 hour. Saturated NH_4Cl is added and the reaction is stirred for 15 minutes. Contents are diluted with CH_2Cl_2 and separated. The organic phase is washed with saturated NH_4Cl , saturated NaHCO_3 , brine, dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. Crude silyl carbamate is dissolved in tetrahydrofuran (20mL) and tetrabutylammonium fluoride (0.6mL, 2.0mmol) is added and stirred for 20 minutes. Saturated NH_4Cl is added and contents are extracted with ethylacetate. The organic phase is washed successively with saturated sodium hydrogen carbonate, brine, dried with Na_2SO_4 and concentrated under vacuum to afford the title compound (123mg): m/z (CI) M+H 394.

Step 6 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((2-methylpropylsulfonamido)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



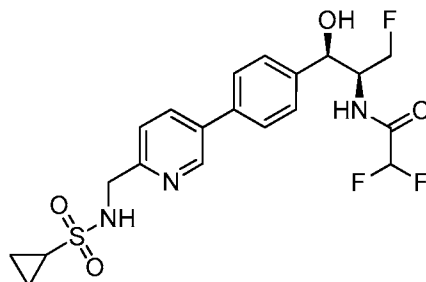
To a solution of 1-((4S,5R)-5-(4-(6-(aminomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-yl)-2,2-difluoroethanone (80mg, 0.2mmol) in CH₂Cl₂ (15mL) at 0°C is added triethylamine (80μL, 0.5mmol) followed by isobutylsulfonyl chloride (29mg, 0.2mmol). The reaction is stirred at room temperature for 1 hour. Next, trifluoroacetic acid (1mL) is added and the reaction is stirred at room temperature for an additional 1 hour. Toluene (20mL) is added and the reaction is concentrated under vacuum. The crude reaction is purified using reverse-phase chromatography, free-based with saturated NaHCO₃, extracted with ethylacetate, and concentrated under vacuum to afford the title compound (17mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.99 (d, 6H), 2.05-2.11 (m, 1H), 2.94 (d, 2H), 4.28– 4.36 (m, 3.5H), 4.41 – 4.45 (m, 0.5H), 4.52 – 4.58 (m, 0.5H), 4.65 – 4.68 (m, 0.5H), 4.89 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.69 – 7.74 (m, 3H), 8.12 (dd, 1H), 8.81- 8.83 (m, 2H); *m/z* (CI) 474 [M+H].

Example 23 Preparation of methyl (5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoro-1-hydroxypropyl)phenyl)pyridin-2-yl)methylcarbamate



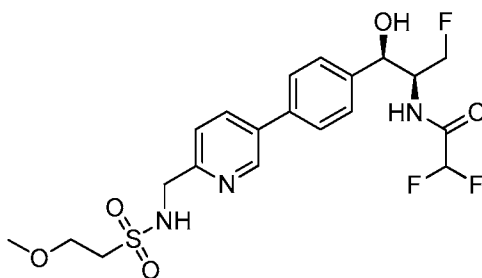
Following the general procedure of Example 22 - Step 3 and making non-critical variations but using methyl chloroformate the title compound is obtained (21mg): *m/z* (CI) M+H 412.

Example 24 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6(cyclopropanesulfonamido-methyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide



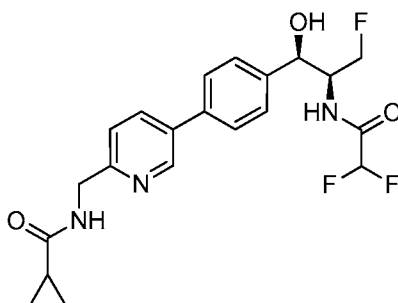
Following the general procedure of Example 22 - Step 3 and making non-critical variations but using cyclopropanesulfonyl chloride the title compound is obtained (27mg): m/z (CI) M+H 458.

Example 25 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((2-methoxyethylsulfonamido)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



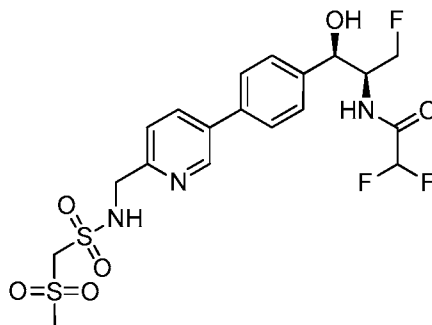
Following the general procedure of Example 22 - Step 3 and making non-critical variations but using 2-methoxyethanesulfonyl chloride the title compound is obtained (27mg): m/z (CI) M+H 476.

Example 26 Preparation of N-((5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoro-1-hydroxypropyl)phenyl)pyridin-2-yl)methyl)cyclopropanecarboxamide



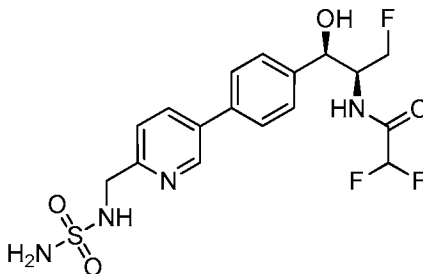
Following the general procedure of Example 22 - Step 3 and making non-critical variations but using cyclopropanecarbonyl chloride the title compound is obtained (21mg): m/z (CI) M+H 422.

- 5 Example 27 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((methylsulfonylmethylsulfonamido)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



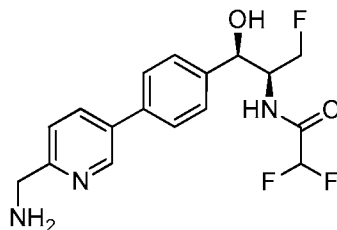
- 10 Following the general procedure of Example 22 - Step 3 and making non-critical variations but using methylsulfonylmethanesulfonyl chloride the title compound is obtained (14mg): m/z (CI) M+H 510.

Example 28 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((sulfamoylamino)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



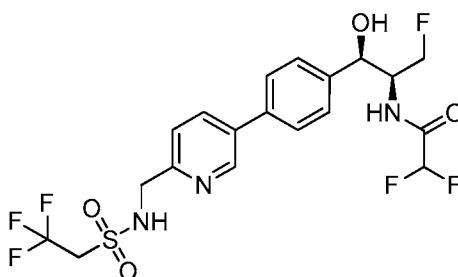
- 15 Following the general procedure of Example 22 - Step 3 and making non-critical variations but using sulfamoyl chloride the title compound is obtained (12mg): m/z (CI) M+H 433.

- 20 Example 29 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(aminomethyl)pyridin-3-yl)-phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide



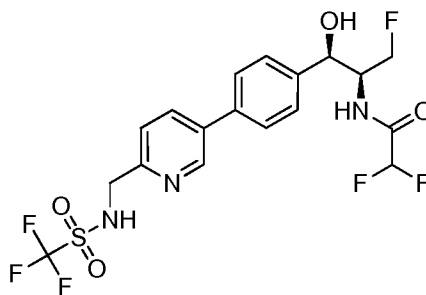
Following the general procedures of Example 22 and making non-critical variations the title compound is obtained (27mg): m/z (CI) M+H 354.

- 5 Example 30 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((2,2,2-trifluoroethylsulfonamido)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



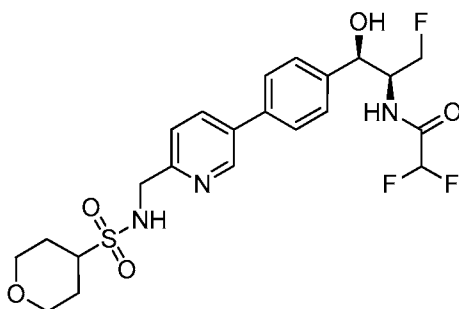
- Following the general procedure of Example 22 - Step 3 and making non-critical variations but using 2,2,2-trifluoroethanesulfonyl chloride the title compound is
10 obtained (21mg): m/z (CI) M+H 500.

Example 31 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((trifluoromethylsulfonamido)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



- 15 Following the general procedure of Example 22 - Step 3 and making non-critical variations but using trifluoromethanesulfonyl chloride the title compound is obtained (13mg): m/z (CI) M+H 486.

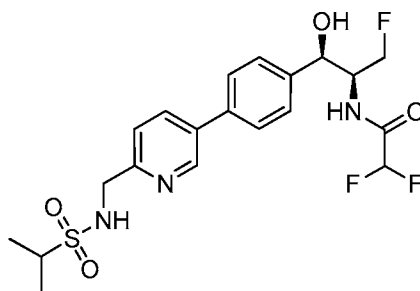
- Example 32 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((tetrahydro-2H-
20 pyran-4-sulfonamido)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



Following the general procedure of Example 22 - Step 3 and making non-critical variations but using tetrahydro-2H-pyran-4-sulfonyl chloride the title compound is obtained (43mg): m/z (CI) M+H 502.

5

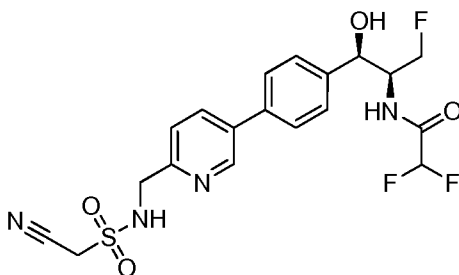
Example 33 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((1-methylethylsulfonamido)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



Following the general procedure of Example 22 - Step 3 and making non-critical variations but using propane-2-sulfonyl chloride the title compound is obtained (11mg): m/z (CI) M+H 460.

10

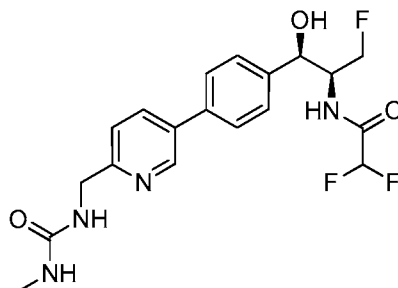
Example 34 N-((1R,2S)-1-(4-(6-((cyanomethylsulfonamido)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide



15

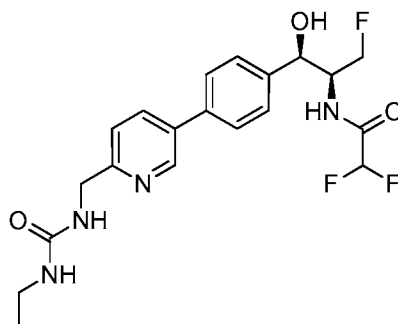
Following the general procedure of Example 22 - Step 3 and making non-critical variations but using cyanomethanesulfonyl chloride the title compound is obtained (24mg): m/z (CI) M+H 457.

Example 35 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((3-methylureido) methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



Following the general procedure of Example 22 - Step 3 and making non-critical variations but using methyl isocyanate the title compound is obtained (14mg):
 5 m/z (CI) M+H 411.

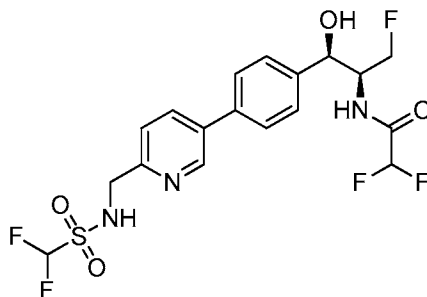
Example 36 N-((1R,2S)-1-(4-(6-((3-ethylureido)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide



10

Following the general procedure of Example 22 - Step 3 and making non-critical variations but using ethyl isocyanate the title compound is obtained (18mg): m/z (CI) M+H 425.

15 Example 37 N-((1R,2S)-1-(4-(6-((difluoromethylsulfonamido)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide

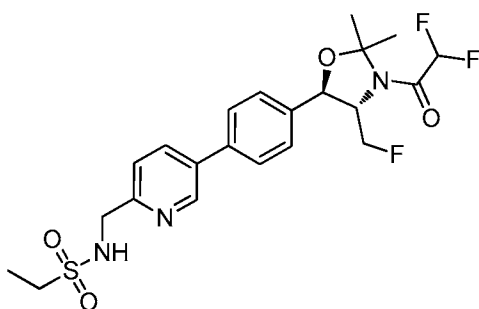


Following the general procedure of Example 22 - Step 3 and making non-critical variations but using difluoromethanesulfonyl chloride the title compound is obtained (6mg): m/z (CI) $M+H$ 468.

5 Example 38 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(ethylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide

Step 1 Preparation of N-((5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)methyl)-ethanesulfonamide

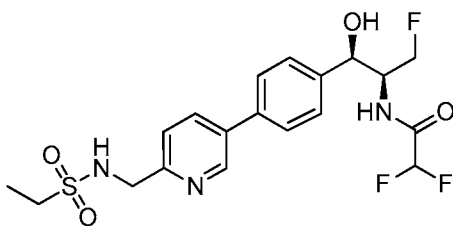
10



Following the general procedure of Example 22 - Step 1 and making non-critical variations but using the product of Step 1, Example 21 the title compound is obtained (660mg): m/z (CI) $M+H$ 486.

15

Step 2 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(ethylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide



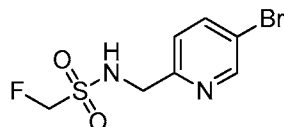
Following the general procedure of Example 2 - Step 2 and making non-critical variations but using the product of Step 1 - Example 38 the title compound is obtained (157mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.20 (t, 3H), 3.03 (q, 2H), 4.28–4.36 (m, 3.5H), 4.41–4.45 (m, 0.5H), 4.52–4.58 (m, 0.5H), 4.65–4.68 (m, 0.5H), 4.89 (t, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.70–7.73 (m, 3H), 8.11 (dd, 1H), 8.81–8.83 (m, 2H); m/z (CI) 446 $[M+H]$.

20

25

Example 39 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(6-((fluoromethylsulfonamido)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)-1-hydroxypropan-2-yl)acetamide

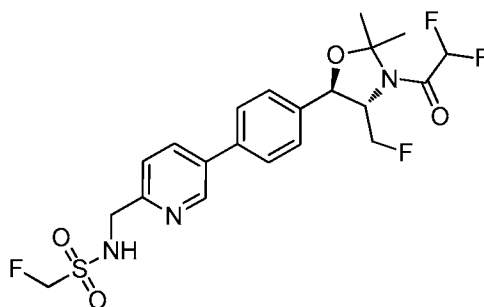
Step 1 Preparation of N-((5-bromopyridin-2-yl)methyl)-1-fluoromethanesulfonamide



Following the general procedure of Example 21 - Step 1 and making non-critical variations but using fluoromethanesulfonyl chloride the title compound is obtained (245mg): m/z (CI) M+H 283+285.

10

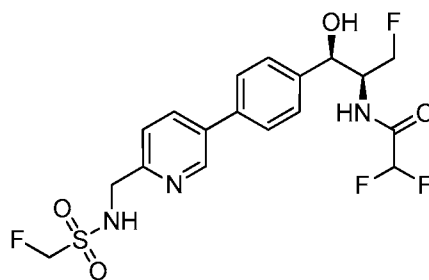
Step 2 Preparation of N-((5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)methyl)-1-fluoromethanesulfonamide



15 Following the general procedure of Example 22 - Step 1 and making non-critical variations but using N-((5-bromopyridin-2-yl)methyl)-1-fluoromethanesulfonamide the title compound is obtained (175mg): m/z (CI) M+H 490.

Step 3 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(6-((fluoromethylsulfonamido)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)-1-hydroxypropan-2-yl)acetamide

20

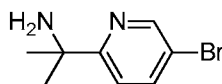


Following the general procedure of Example 2 - Step 2 and making non-critical variations but using the product of Step 2 - Example 39 the title compound is obtained (43mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.29 – 4.37 (m, 3.5H), 4.41 – 4.45 (m, 0.5H), 4.52 – 4.58 (m, 0.5H), 4.65 – 4.69 (m, 0.5H), 4.89 (t, 1H), 5.43 (d, 2H), 5.90 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.12 (dd, 1H) 8.45 (t, 1H), 8.81-8.85 (m, 2H); m/z (CI) 450 [M+H].

Example 40 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-aminopropan-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide

10

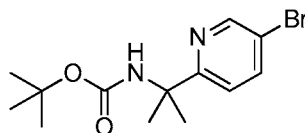
Step 1 Preparation of 2-(5-bromopyridin-2-yl)propan-2-amine



To a 100mL round bottom flask containing 40 mL anhydrous tetrahydrofuran is added CeCl_3 (5g, 20.28 mmol). The resulting suspension is stirred at room temperature for 18 hours. The mixture is cooled to -78°C and methyl lithium solution (12.7mL, 1.6M) is added dropwise and stirred at -78°C for 30 minutes. A solution of 5-bromo-2-cyanopyridine (1.2g, 6.8mmol) in tetrahydrofuran (10mL) is added and the reaction is stirred at -78°C for 4hours before warming to 0°C . Saturated NH_4Cl is added and the reaction mixture is allowed to warm to room temperature while stirring. Ethyl acetate (100mL) is added and the organic phase is separated, dried (Na_2SO_4), and concentrated under vacuum to afford the title compound (805mg): m/z (CI) M+H 215+217.

Step 2 Preparation of *tert*-butyl 2-(5-bromopyridin-2-yl)propan-2-ylcarbamate

25

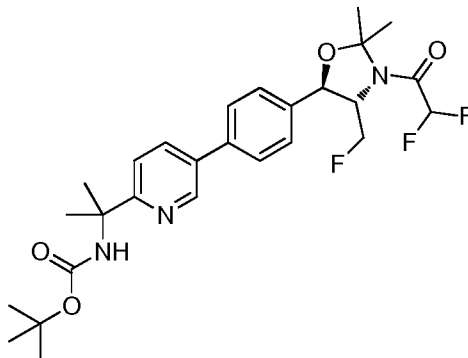


To a solution of 2-(5-bromopyridin-2-yl)propan-2-amine (800mg, 3.7mmol) in CH_2Cl_2 (25mL) is added di-*tert*-butyl dicarbonate (830mg, 3.7mmol). The reaction is stirred at room temperature for 18 hours. Contents are diluted with NaHCO_3 (50mL) and extracted with CH_2Cl_2 (50mL). The organic phase is

30

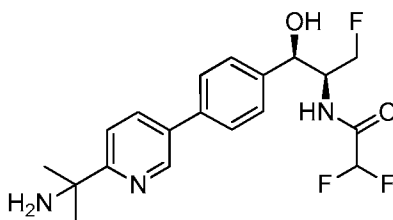
dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The crude material is chromatographed eluting from 100% hexanes to 35:65 ethylacetate:hexanes to afford the title compound (635mg): m/z (CI) $M+H$ 315+317.

- 5 Step 3 Preparation of *tert*-butyl 2-(5-(4-((4*S*,5*R*)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)propan-2-ylcarbamate



- 10 Following the general procedure of Example 22 - Step 1 and making non-critical variations but using *tert*-butyl 2-(5-bromopyridin-2-yl)propan-2-ylcarbamate the title compound is obtained (448mg): m/z (CI) $M+H$ 522.

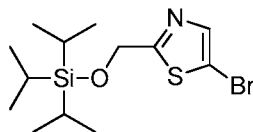
Step 4 N-((1*R*,2*S*)-1-(4-(6-(2-aminopropan-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide



- 15 Following the general procedure of Example 2 - Step 2 and making non-critical variations but using the product of Step 3 - Example 40 the title compound is obtained (178mg): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.44 (s, 6H), 4.29– 4.37 (m, 1.5H), 4.41 – 4.45 (m, 0.5H), 4.54 – 4.58 (m, 0.5H), 4.65 – 4.68 (m, 0.5H), 4.88 (t, 1H), 5.90 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.68-7.73 (m, 3H), 8.04 (dd, 1H), 8.82-8.84 (m, 2H); m/z (CI) 382 [$M+H$].
- 20

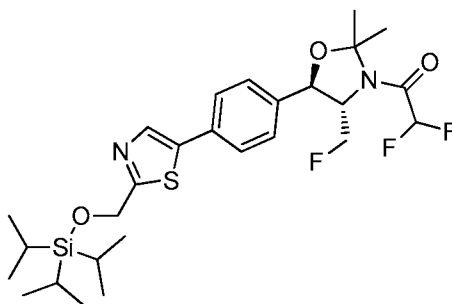
Example 41 2,2-difluoro-N-((1*R*,2*S*)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(2-((methylamino) methyl)thiazol-5-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

Step 1 Preparation of 5-bromo-2-((triisopropylsilyloxy)methyl)thiazole



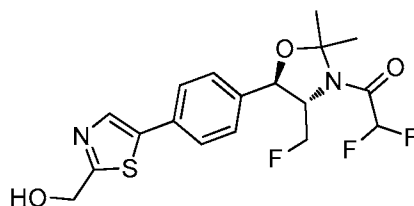
A 100mL round bottom flask is charged with (5-bromothiazol-2-yl)methanol (2.5g, 12.9mmol), imidazole (1.75g, 25.8mmol), dimethylformamide (25mL), and chlorotriisopropylsilane (3.4mL, 15.5mmol). The reaction is stirred at room temperature under nitrogen for 72 hours. Contents are diluted with ethylacetate (150mL), washed with 0.5M hydrochloric acid (2 x 100mL) and brine (100mL), dried (Na₂SO₄), and concentrated under vacuum to afford the title compound (4.7g): *m/z* (CI) M+H 350+352.

Step 2 Preparation of 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(2-((triisopropylsilyloxy)methyl)thiazol-5-yl)phenyl)oxazolidin-3-yl)ethanone



Following the general procedure of Example 22 - Step 1 and making non-critical variations but using 5-bromo-2-((triisopropylsilyloxy)methyl)thiazole the title compound is obtained (2.7g): *m/z* (CI) M+H 557.

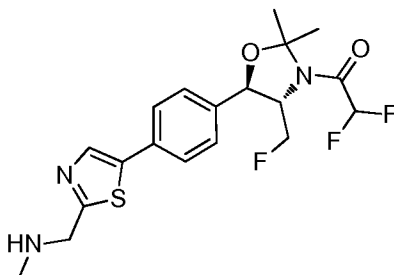
Step 3 Preparation of 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-5-(4-(2-(hydroxymethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-yl)ethanone



To a solution of 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(2-
 ((triisopropylsilyloxy)methyl)thiazol-5-yl)phenyl)oxazolidin-3-yl)ethanone (2.6g,
 4.8mmol) in tetrahydrofuran (50mL) is added tetrabutylammonium fluoride
 (5.2mL of a 1M solution). The reaction is stirred at room temperature for 1 hour.

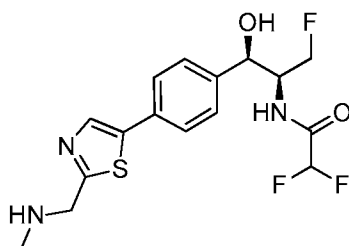
- 5 The reaction is diluted with ethylacetate (100mL) and washed with water and
 brine. The organic phase is dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum.
 The crude material is chromatographed eluting from 100% hexanes to 75:25
 ethylacetate:hexanes to afford the title compound (1.8g): m/z (CI) $M+H$ 401.

- 10 Step 4 Preparation of 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-2,2-
 dimethyl-5-(4-(2-((methylamino)methyl)thiazol-5-yl)phenyl)oxazolidin-3-
 yl)ethanone



- Mesyl anhydride (860mg, 4.9mmol) is added to 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-
 15 (fluoromethyl)-5-(4-(2-(hydroxymethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-2,2-dimethyl-
 oxazolidin-3-yl)ethanone (1.4g, 3.5mmol) in CH_2Cl_2 (35mL). Pyridine (0.5mL,
 5.9mmol) is added and stirred at room temperature for 1 hour. The reaction is
 diluted with CH_2Cl_2 (35mL) and washed with water and brine. The organic phase
 is dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum. The crude mesylate is
 20 dissolved in acetonitrile (10mL) and transferred to a scintillation vial.
 Diisopropylethylamine (0.65mL, 3.7mmol) and methylamine·HCl (130mg,
 1.9mmol) are added and the reaction mixture is heated to 55°C for 18 hours.
 The reaction mixture is cooled and diluted with saturated NaHCO_3 (75 mL). The
 reaction mixture is extracted with CH_2Cl_2 (2 x 75 mL) and the combined organic
 25 phase is dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to afford the title
 compound (475mg): m/z (CI) $M+H$ 414.

Step 5 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(2-((methylamino)
 methyl)thiazol-5-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



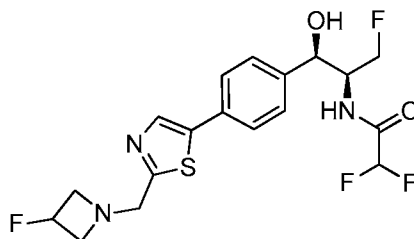
Following the general procedure of Example 2 - Step 2 and making non-critical variations but using the product of Step 4 - Example 41 the title compound is

obtained (64mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2.37 (s, 3H), 2.78 (m, 1H),

5 3.92 (s, 2H), 4.26– 4.35 (m, 1.5H), 4.40 – 4.44 (m, 0.5H), 4.53 – 4.56 (m, 0.5H), 4.64 – 4.67 (m, 0.5H), 4.85 (t, 1H), 5.89 (d, 1H), 6.19 (t, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.80 (d, 1H); m/z (CI) 374 [M+H].

Example 42 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(2-((3-fluoroazetidin-1-yl)methyl)thiazol-5-yl)phenyl)-1-hydroxypropan-2-yl)acetamide

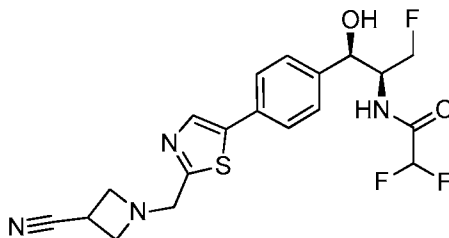
10



Following the general procedure of Example 41 - Steps 4-5 and making non-critical variations but using 3-fluoroazetidine the title compound is obtained (35mg): m/z (CI) M+H 418.

15

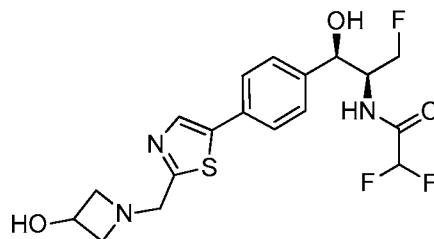
Example 43 N-((1R,2S)-1-(4-(2-((3-cyanoazetidin-1-yl)methyl)thiazol-5-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide



Following the general procedure of Example 41 - Steps 4-5 and making non-critical variations but using 3-cyanoazetidine the title compound is obtained (22mg): m/z (CI) M+H 425.

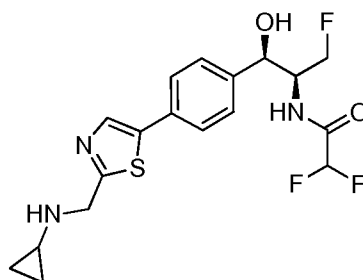
20

Example 44 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(2-((3-hydroxyazetidin-1-yl)methyl)thiazol-5-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



Following the general procedure of Example 41 - Steps 4-5 and making non-critical variations but using 3-hydroxyazetidine the title compound is obtained (18mg): m/z (CI) M+H 416.

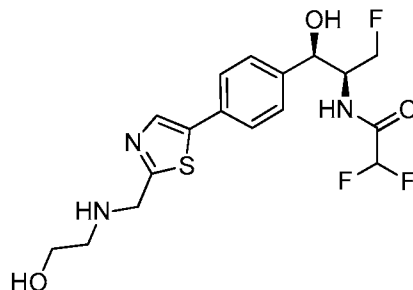
Example 45 N-((1R,2S)-1-(4-(2-((cyclopropylamino)methyl)thiazol-5-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide



10

Following the general procedure of Example 41 - Steps 4-5 and making non-critical variations but using cyclopropanamine the title compound is obtained (23mg): m/z (CI) M+H 400.

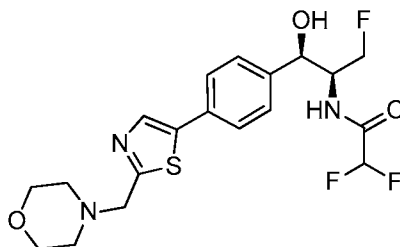
Example 46 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(2-((2-hydroxyethylamino)methyl)thiazol-5-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



Following the general procedure of Example 41 - Steps 4-5 and making non-critical variations but using 2-aminoethanol the title compound is obtained (18mg): m/z (CI) M+H 404.

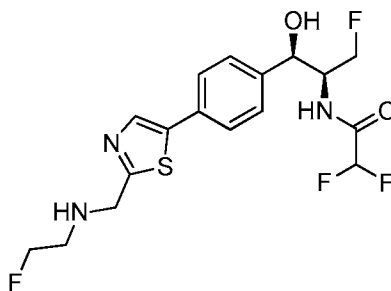
20

Example 47 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(2-(morpholinomethyl)thiazol-5-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



- 5 Following the general procedure of Example 41 - Steps 4-5 and making non-critical variations but using morpholine the title compound is obtained (37mg): m/z (CI) M+H 430.

Example 48 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(2-((2-fluoroethylamino)-methyl)thiazol-5-yl)phenyl)-1-hydroxypropan-2-yl)acetamide

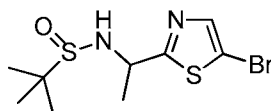


Following the general procedure of Example 41 - Steps 4-5 and making non-critical variations but using 2-fluoroethanamine the title compound is obtained (28mg): m/z (CI) M+H 406.

15

Example 49 N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide

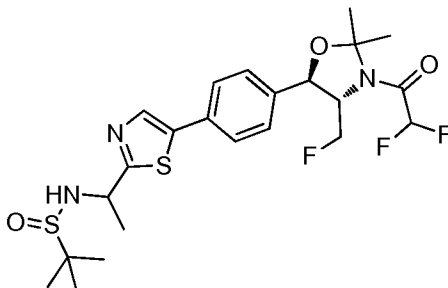
Step 1 N-(1-(5-bromothiazol-2-yl)ethyl)-2-methylpropane-2-sulfinamide



20

Following the procedure previously described in WO2011053542 (p 47-49), but using racemic 2-methyl-2-propanesulfinamide the title compound is obtained (2.06g): m/z (CI) M+H 311+313.

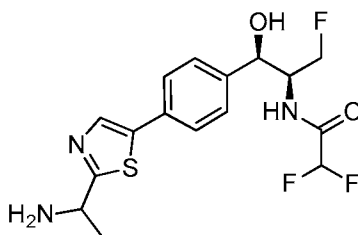
Step 2 Preparation of N-(1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)thiazol-2-yl)ethyl)-2-methylpropane-2-sulfinamide



5

Following the general procedure of Example 22 - Step 1 and making non-critical variations but using N-(1-(5-bromothiazol-2-yl)ethyl)-2-methylpropane-2-sulfinamide the title compound is obtained (323mg): m/z (CI) $M+H$ 518.

10 Step 3 N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide



To a solution of N-(1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)thiazol-2-yl)ethyl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (315mg, 0.6mmol) in CH_2Cl_2 (25mL) at 0 °C is added trifluoroacetic acid (5mL) and 5 drops water. The reaction is allowed to warm to room temperature and stir for 1 hour. Toluene (20mL) is added and contents are concentrated under vacuum. Toluene addition/concentration is repeated and contents are placed under high vacuum for 5 minutes. Methanol (25mL) is added to the reaction flask and the solution is cooled in an ice bath. HCl in methanol (4 mL of 1.25mL solution) is added and the reaction is allowed to warm to room temperature while stirring. After 2 hours, the reaction is concentrated under vacuum to ~3mL of solvent left and purified directly using reverse phase chromatography, eluting from 95:5 water/acetonitrile/0.1% trifluoroacetic acid to 95:5 acetonitrile/water/0.1% trifluoroacetic acid. The purified fractions are concentrated under vacuum

25

to remove acetonitrile. The aqueous phase is diluted with saturated NaHCO_3 (100mL) and extracted with ethylacetate (2 x 100mL). The combined organic phase is dried (Na_2SO_4) and concentrated under vacuum to afford the title compound (93mg): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.39 (d, 3H), 2.38 (m, 2H), 4.18–4.33 (m, 2.5H), 4.40 – 4.44 (m, 0.5H), 4.52 – 4.56 (m, 0.5H), 4.64 – 4.67 (m, 0.5H), 4.85 (t, 1H), 5.88 (d, 1H), 6.19 (t, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.80 (d, 1H); m/z (CI) 374 [M+H].

The following derivatives of the title compound of Example 49 can be prepared by methods known in the art, including those described in Example 95A below:

N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide;

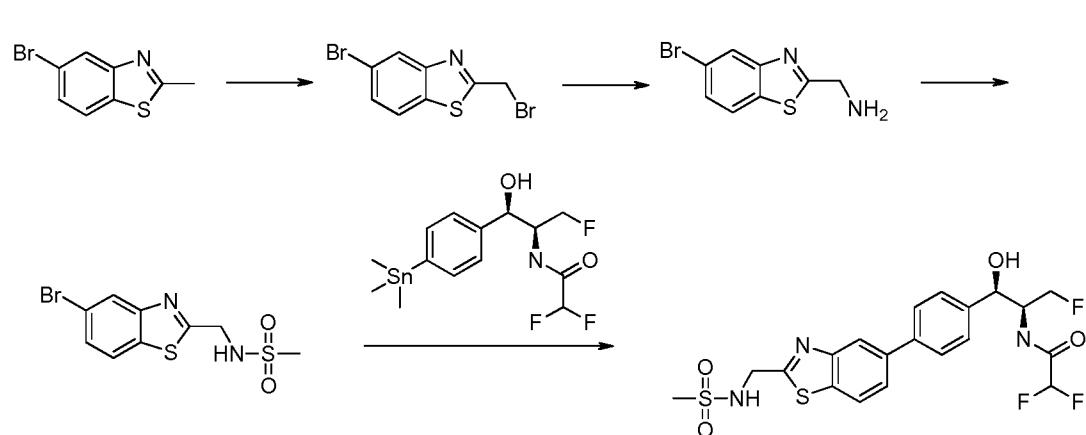
(1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium;

(1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;

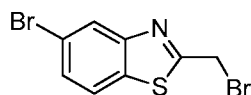
(1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium; and

(1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate.

Example 50 Preparation of 2,2-Difluoro-N-((1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-{4-[2-(methanesulfonylamino-methyl)-benzothiazol-5-yl]-phenyl}-ethyl)-acetamide

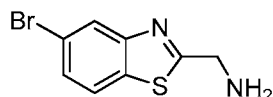


Step 1 Preparation of 5-Bromo-2-bromomethyl-benzothiazole.



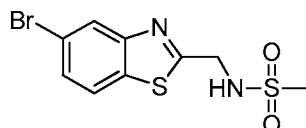
To a solution of 5-Bromo-2-methyl-benzothiazole (1.0g, 4.385mmol) in CCl₄ (15mL) is added N-bromosuccinamide (1.1g, 6.140mmol) and
5 azobisisobutyronitrile (0.029g, 0.175mmol) at room temperature reaction. The reaction mixture is heated to 75°C for 16 hours. Reaction mixture is cooled to room temperature, filtered and the solvent evaporated *in vacuo* to give the crude material, which is then purified by flash chromatography using 3.5% ethyl acetate in hexane as an eluent to afford the title compound (0.85g). ¹H NMR
10 (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 5.12 (s, 2H), 7.68-7.71 (dd, J₁=1.92 Hz, J₂=8.76 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.43 (d, J=1.92 Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 308.2.

Step 2 Preparation of C-(5-Bromo-benzothiazol-2-yl)-methylamine.



15 Gaseous ammonia is bubbled through a solution of 5-Bromo-2-bromomethyl-benzothiazole (0.850g, 2.768mmol) in methanol (16mL) for 10 minutes at 0°C then stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture is dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent is evaporated *in vacuo*. The crude
20 material is washed with n-pentane and hexane to afford the title compound (0.78g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.52 (s, 2H), 7.69-7.72 (dd, J₁=1.96Hz, J₂=8.68Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.64Hz, 1H), 8.46 (d, J=1.96Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 245.0.

25 Step 3 Preparation of N-(5-Bromo-benzothiazol-2-ylmethyl)-methanesulfonamide

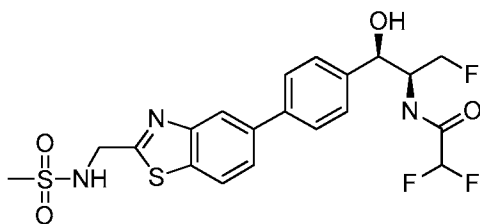


To a stirred solution of C-(5-Bromo-benzothiazol-2-yl)-methylamine (0.780g, 3.209mmol) in CH₂Cl₂ (12mL) is added triethylamine (1.2mL, 8.024mmol). To

above solution is added drop wise methane sulfonyl chloride (0.5mL, 6.419mmol) at 0°C then stirred at room temperature for 3 hours. The reaction mixture is concentrated in *vacuo* and the crude material is diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer is dried over sodium sulfate, concentrated and purified by combiflash using 50% ethyl acetate in hexane as an eluent to afford the title compound (0.45g). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.03 (s, 3H), 4.60 (d, J= 5.72 Hz, 2H), 7.64-7.67 (dd, J₁= 1.88Hz, J₂= 8.72Hz, 1H), 7.88 (d, J= 8.68Hz, 1H), 8.21 (t, J=6Hz, 1H), 8.40 (d, J=1.88Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M-H] = 320.8.

10

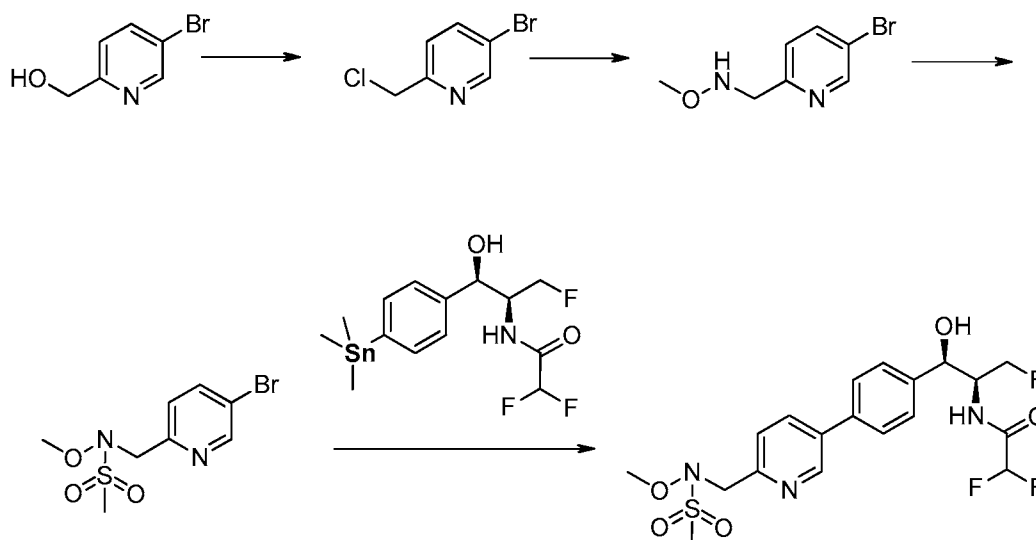
Step 4 Preparation of 2,2-Difluoro-N-((1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-{4-[2-(methanesulfonylamino-methyl)-benzothiazol-5-yl]-phenyl}-ethyl)-acetamide



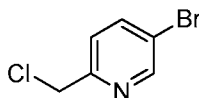
To a stirred solution of N-(5-Bromo-benzothiazol-2-ylmethyl) methane sulfonamide (0.21g, 0.656mmol) and 2,2-Difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-(4-trimethylstannanyl-phenyl)-ethyl]-acetamide (0.404g, 0.984mmol) in N-Methyl-2-pyrrolidone (9mL) is added lithium chloride (0.084g, 1.968mmol) at room temperature. Resulting reaction mixture is degassed with nitrogen for 15 minutes then Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.046g, 0.065mmol) is added. The reaction mixture heated to 90°C for 16 hours. Reaction mixture is cooled to room temperature, diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulfate, solvent is evaporated *in vacuo* to give the crude material purified by flash column chromatography using 2.4 % methanol in CH₂Cl₂ as an eluent to give impure compound. The impure compound is again purified by prep-HPLC to give the title compound (5mg). ¹HNMR (400 MHz, DMSO) δ: 3.04 (s, 3H), 4.26-4.33 (m, 1H), 4.41-4.43 (m, 0.5H), 4.44-4.50 (m, 0.5H), 4.62 (s, 2H), 4.65-4.68 (m, 0.5H), 4.75-4.79 (m, 0.5H), 4.87-4.88 (m, 1H), 5.9 (d, J=4.56Hz, 1H), 6.20 (d, J= 56.36Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.24Hz, 2H), 7.63, (d, J= 8.16Hz, 1H), 7.73 (d,

J=8.28 Hz, 2H). 7.81 (d, J₁=1.8Hz, J₂=8.52Hz, 1H), 8.42 (d, J=1.6Hz, 1H), 8.82-8.83 (m, 2H). LC-MS (*m/z*): [M-H] = 485.8.

Example 51 Preparation of 2,2-Difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-(4-{6-[(methanesulfonyl-methoxy-amino)-methyl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-acetamide

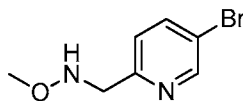


Step 1 Preparation of 5-Bromo-2-chloromethyl-pyridine



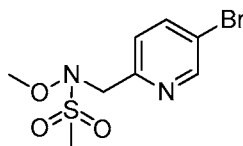
To a stirred solution of (5-Bromo-pyridin-2-yl)-methanol (1g, 5.319 mmol) in CH₂Cl₂ (20mL) is added drop wise thionyl chloride (0.57mL, 7.979mmol) at 0°C then stirred for another 4 hours. Reaction mixture is diluted with saturated sodium bicarbonate solution and extracted with CH₂Cl₂. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by column chromatography using 7% ethyl acetate in hexane as an eluent to afford the title compound (0.8g). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.7 (s, 2H), 7.53 (d, 8.36Hz, 1H), 8.09-8.11 (dd, J₁=2.44Hz, J₂=8.23Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.4Hz, 1H), LC-MS (*m/z*): [M+H] = 206.0.

Step 2 Preparation of N-(5-Bromo-pyridin-2-ylmethyl)-O-methyl-hydroxylamine



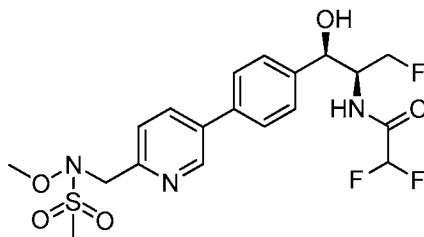
To a stirred solution of 5-Bromo-2-chloromethyl-pyridine (2g, 9.709mmol) in dimethylformamide (30mL) is added methoxy amine hydrochloride salt (0.973g, 11.65mmol) and K_2CO_3 (3.35g, 24.27mmol) at room temperature then heated to 60°C for 16 hours. Reaction mixture diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated in *vacuo* and purified by combiflash using 30% ethyl acetate in hexane as an eluent to afford the title compound (0.6g). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 3.36 (s, 3H), 3.99 (d, J = 5.88Hz, 2H), 7.10 (t, 1H), 7.44-7.46 (dd, J_1 = 8.32Hz, J_2 = 0.32Hz, 1H), 7.99-8.02 (dd, J_1 = 2.44Hz, J_2 = 8.4Hz, 1H), 8.60-8.61 (dd, J_1 = 2.4Hz, J_2 = 0.4Hz, 1H). LC-MS (m/z): $[M+H]^+ = 217.1$.

Step 3 Preparation of N-(5-Bromo-pyridin-2-ylmethyl)-N-methoxy-methane sulfonamide



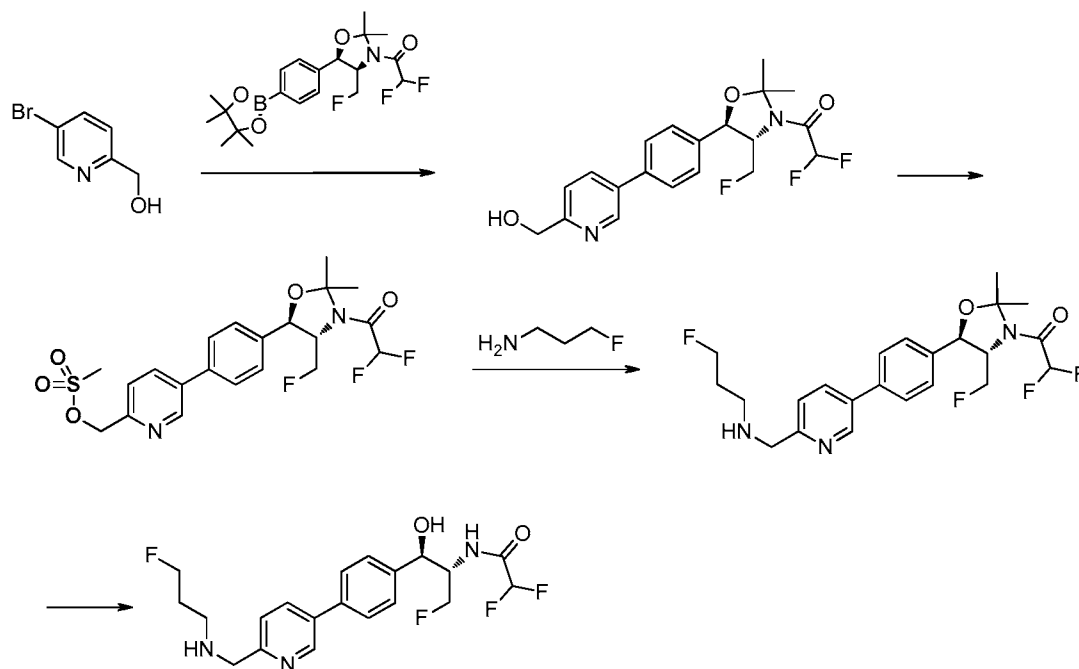
To a stirred solution of N-(5-Bromo-pyridin-2-ylmethyl)-O-methyl-hydroxylamine (0.6g, 2.765mmol) in tetrahydrofuran (10mL) is added sodium bis(trimethylsilyl)-amide (0.6g, 3.318mmol) and mesyl chloride (0.37g, 3.318mmol) at 0°C. The reaction mixture is stirred at room temperature for 16 hours. Reaction mixture diluted with saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated in *vacuo* and purified by flash chromatography using 20% ethyl acetate in hexane as an eluent to afford the title compound (0.3g). ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 3.14 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.40 (s, 2H), 7.50 (d, J = 8.28Hz, 1H), 8.09-8.12 (dd, J_1 = 2.8Hz, J_2 = 8.4Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.36Hz, 1H). LC-MS (m/z): $[M+H]^+ = 297.1$.

Step 4 Preparation of 2, 2-Difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-(4-{6-[(methanesulfonyl-methoxy-amino)-methyl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-acetamide

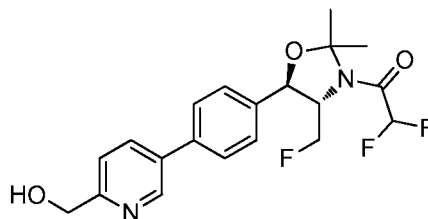


To a stirred solution of N-(5-Bromo-pyridin-2-ylmethyl)-N-methoxy-methane sulfonamide (0.2g, 0.678mmol) in *N*-Methyl-2-pyrrolidone (8mL) is added and
 5 2,2-Difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-(4-trimethylstannanyl-phenyl)ethyl]-acetamide (0.27g, 0.678mmol). Reaction mixture is degassed with nitrogen for 15 minutes then added tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.06mg, 0.068mmol) and Tri-2-furylphosphine (0.03g, 0.136mmol) simultaneously. The resulting reaction mixture is stirred at 80°C for 5 hours.
 10 Diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by combi-flash using 50% ethyl acetate in hexane as an eluent to afford the title compound (0.05g). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3.16 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 4.30-4.37 (m, 1.5H), 4.41-4.46 (m, 0.5H), 4.46 (s, 2H), 4.54-4.56 (m, 0.5H), 4.65-4.68 (m,
 15 0.5H), 4.89 (m, 1H), 5.94 (d, J= 4.2Hz, 1H), 6.20 (t, J= 53.76Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.59 (d, J= 8.16Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.2Hz, 2H), 8.14-8.16 (dd, J1=2.32Hz, J2=8.16Hz, 1H), 8.86 (d, J=8.72Hz, 1H), 8.91 (d, J=2.08Hz, 1H). LCMS (*m/z*): [M+H] = 461.9.

20 Example 52 Preparation of 2,2-Difluoro-N-[(1R,2R)-1-fluoromethyl-2-(4-{6-[(3-fluoro-propylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-acetamide



Step 1 Preparation of 2,2-Difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluoromethyl-5-[4-(6-hydroxy-methyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl]-ethanone



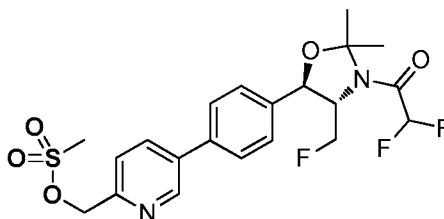
5

To a stirred solution of 2,2-Difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazolidin-3-yl]-ethanone (2.0 g, 4.843 mmol) in toluene (40 mL), ethanol (10 mL), water (10 mL) and (5-Bromo-pyridin-2-yl)-methanol (0.91g, 4.843mmol) is added Na_2CO_3 (1.54g, 14.528mmol) at room temperature. Resulting reaction mixture is degassed with nitrogen for 30 minutes then $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.559g, 0.484mmol) is added. The reaction mixture is heated to 90°C for 6 hours. Solvent is evaporated *in vacuo* then diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by combi-flash chromatography using 80% ethyl acetate in hexane as an eluent to afford the title compound (0.67g): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.53 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 4.54-4.58 (m, 0.5H), 4.60 (d, $J = 5.84\text{Hz}$, 2H), 4.66-4.72 (m, 1H), 4.81-4.84 (m, 0.5H), 4.90-4.94 (m, 1H), 5.26 (d, $J = 3.72\text{Hz}$, 1H), 5.48 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 1H), 6.64 (t,

15

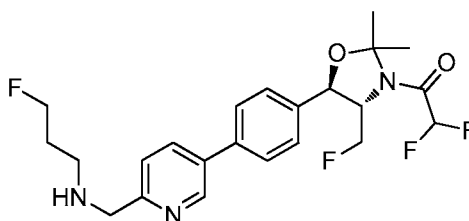
J=52.4Hz, 1H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.78 (d, J= 8.2Hz, 2H), 8.09-8.12 (dd, J=2.32Hz, J= 8.16Hz, 1H), 8.81 (d, 2.04Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 395.0.

Step 2 Preparation of Methanesulfonic acid 5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-difluoro-acetyl)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl]-phenyl}-pyridin-2-ylmethyl ester



To a solution of 2,2-Difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluoromethyl-5-[4-(6-hydroxymethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl]-ethanone (1.1g, 2.792mmol) in CH₂Cl₂ (50mL) is added triethyl amine (0.564g, 5.584mmol) followed by methanesulphonyl chloride (0.365g, 3.071mmol) at 0°C then stirred for 30 minutes at 0°C. Reaction mixture is diluted with saturated aqueous bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by combi-flash chromatography using 30% ethyl acetate in hexane as an eluent to afford the title compound (0.875g). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ: 1.53 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.54-4.58 (m, 0.5H), 4.60-4.70 (m, 1H), 4.82-4.83 (m, 0.5H), 4.90-4.94 (m, 1H), 5.28 (d, J= 3.68Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.64 (t, J=52.4Hz, 1H), 7.61-7.64 (m, 3H), 7.82 (d, J= 8.08Hz, 2H), 8.19-8.21 (dd, J₁= 2.4Hz, J₂= 8.16Hz, 1H), 8.94 (d, 2.2Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 473.2.

Step 3 Preparation of 2,2-Difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluoromethyl-5-(4-{6-[(3-fluoro-propylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl]-ethanone

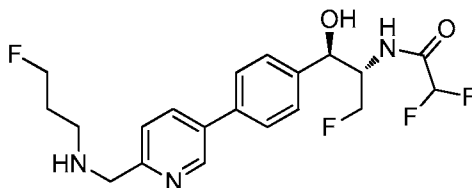


25

To a solution of 3-Fluoro-propylamine hydrochloride (0.072g, 0.636mmol) in acetonitrile (5mL) is added diisopropylethylamine (0.082mL, 0.636mmol) at room temperature. After stirring for 30 minutes methane sulfonic acid 5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-difluoro-acetyl)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl]-phenyl}-pyridin-2-ylmethyl ester (0.1g, 0.211 mmol) is added then the resulting mixture is stirred at room temperature for overnight. Solvent is evaporated under reduced pressure and the crude material is purified by combi-flash chromatography using 12% methanol in CH₂Cl₂ as an eluent to afford the title compound (0.093g). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.52 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.06-2.14 (m, 2H), 3.57-3.60 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.49-4.51 (m, 1H), 4.52-4.56 (m, 0.5H), 4.57-4.63 (m, 1H), 4.64-4.70 (m, 1H), 4.83-4.86 (m, 0.5H), 4.93-4.97 (m, 1H), 5.28 (d, J=3.48Hz, 1H), 6.66 (t, J=52.3Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 3H), 7.84 (d, J=8.2Hz, 2H), 8.21-8.23 (dd, J₁=3.04Hz, J₂=8.16Hz, 1H), 8.97 (d, J=1.96Hz, 1H). LC-MS (m/z): [M+H] = 454.1.

15

Step 4 Preparation of 2,2-Difluoro-N-[(1R,2R)-1-fluoromethyl-2-(4-{6-[(3-fluoro-propylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-2-hydroxy-ethyl]-acetamide

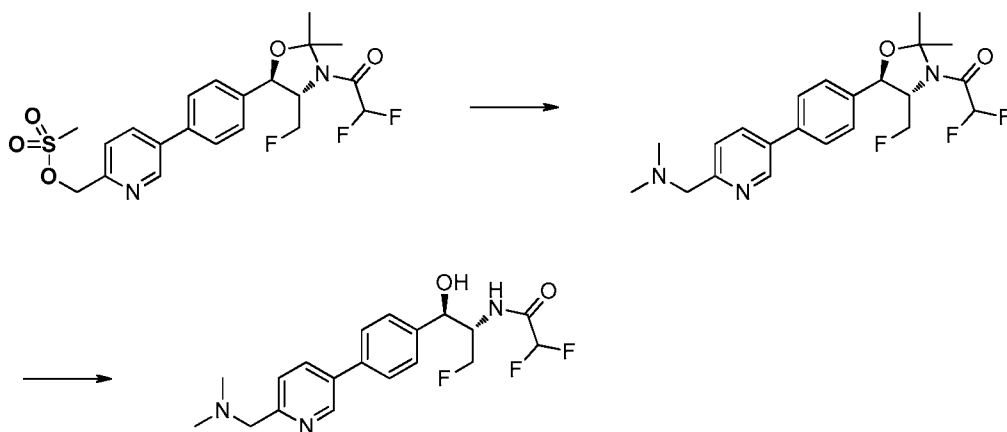


To a solution of 2,2-Difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluoromethyl-5-(4-{6-[(3-fluoro-propylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl]-ethanone (0.113 g, 0.249 mmol) in CH₂Cl₂ (5mL) is added trifluoroacetic acid (1.0mL) at 0°C. The resulting reaction mixture is stirred at room temperature for 5 hours. Solvent is evaporated under reduced pressure and the crude residue is diluted with aqueous bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by combi-flash chromatography using 15% methanol in CH₂Cl₂ as eluent. Obtained solid is further washed with n-pentane and diethyl ether to give the title compound (0.034g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.84-1.93 (m, 2H), 2.50-2.54 (m, 2H), 2.76 (bs, 1H), 3.99 (bs, 2H), 4.29-4.31 (m, 1.5H), 4.40-4.48 (m, 1.5H), 4.54-4.60 (m, 1.5H), 4.65-4.68 (m, 0.5H), 4.87 (bs, 1H), 5.92 (d, J=

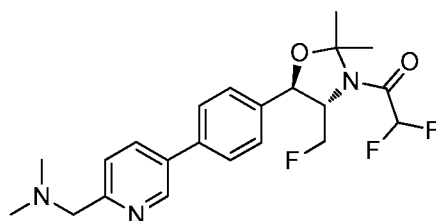
30

4.52Hz, 1H), 6.20 (t, J=53.64Hz, 1H), 7.46 (d, J= 8.24Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.12Hz,1H), 7.70 (d, J= 8.24Hz, 2H), 8.08-8.10 (dd, J1= 2.36Hz, J2= 8.2Hz, 1H), 8.85 (m, 2H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 414.1.

- 5 Example 53 Preparation of N-((1R,2R)-2-[4-(6-Dimethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl)-2,2-difluoro-acetamide



Step 1 Preparation of 1-((4S,5R)-5-[4-(6-Dimethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-2,2-difluoro-ethanone

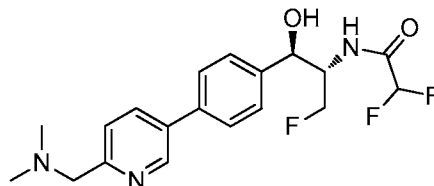


10

To a stirred solution of dimethyl amine (2.0M solution in tetrahydrofuran) (0.31mL, 0.028mmol) in tetrahydrofuran (5mL) is added methanesulfonic acid 5-{4-[(4R, 5R)-3-(2, 2-difluoro-acetyl)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl]-phenyl}-pyridin-2-ylmethyl ester (0.1g, 0.212 mmol) and stirred at room

- 15 temperature overnight. The solvent is evaporated *in vacuo* and the crude material is purified by combi-flash chromatography using 10% methanol in CH₂Cl₂ as an eluent to afford the title compound (0.072g). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.53 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.21(s, 6H), 3.56 (s, 2H), 4.56-4.58 (m, 0.5H), 4.66-4.72 (m, 1H), 4.80-4.84 (m, 0.5H), 4.90-4.94 (m, 1H), 5.26 (d, J=
- 20 3.76Hz, 1H), 6.64 (t, J=52.36Hz, 1H), 7.50 (d, J= 8.08Hz, 1H), 7.59 (d, J= 8.08Hz, 2H), 7.78 (d, J= 8.12Hz, 2H), 8.07-8.09 (m, 1H), 8.81 (s, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 422.

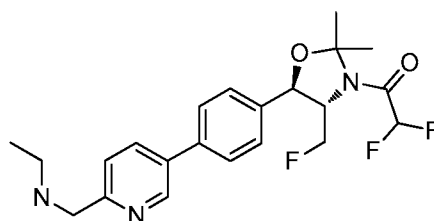
Step 2 Preparation of N-((1R,2R)-2-[4-(6-Dimethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl)-2,2-difluoro-acetamide



5 To a solution of 1-((4S,5R)-5-[4-(6-Dimethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-2,2-difluoro-ethanone (0.070g, 0.166mmol) in CH₂Cl₂ (5mL) is added trifluoroacetic acid (1.0mL). The resulting reaction mixture is stirred at room temperature for 5 hours. Concentrated to get the crude residue and diluted with aqueous bicarbonate solution and extracted
10 with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated in *vacuo* and purified by combi-flash chromatography using 15% methanol in CH₂Cl₂ as an eluent. Obtained solid is washed with n-pentane and diethyl ether to afford the title compound (0.030g). ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.44 (s, 6H), 3.90 (bs, 2H), 4.28-4.30 (m, 1 H), 4.31-4.33 (m, 0.5H), 4.41-
15 4.45 (m, 0.5H), 4.54-4.55 (m, 0.5H), 4.65-4.68 (m, 0.5H), 4.89 (t, J= 4.0Hz, 1H), 5.93 (d, J= 4.56Hz, 1H), 6.20 (t, J=53.76Hz, 1H), 7.47 (d, J= 8.24Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.16Hz,1H), 7.72 (d, J= 8.24Hz, 2H), 8.11-8.13 (m, 1H), 8.84-8.87 (m, 2H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 382.1.

20 Example 54 Preparation of N-((1R,2R)-2-[4-(6-Ethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl)-2,2-difluoro-acetamide

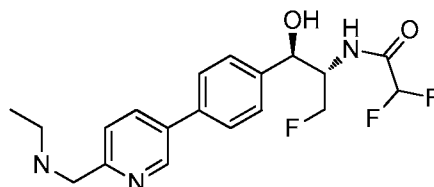
Step 1 Preparation of 1-((4S,5R)-5-[4-(6-Ethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-2,2-difluoro-ethanone



25 To a stirred solution of ethylamine (2.0M solution in tetrahydrofuran; 0.31mL, 0.027mmol) in tetrahydrofuran (5mL) is added methanesulfonic acid 5-[4-

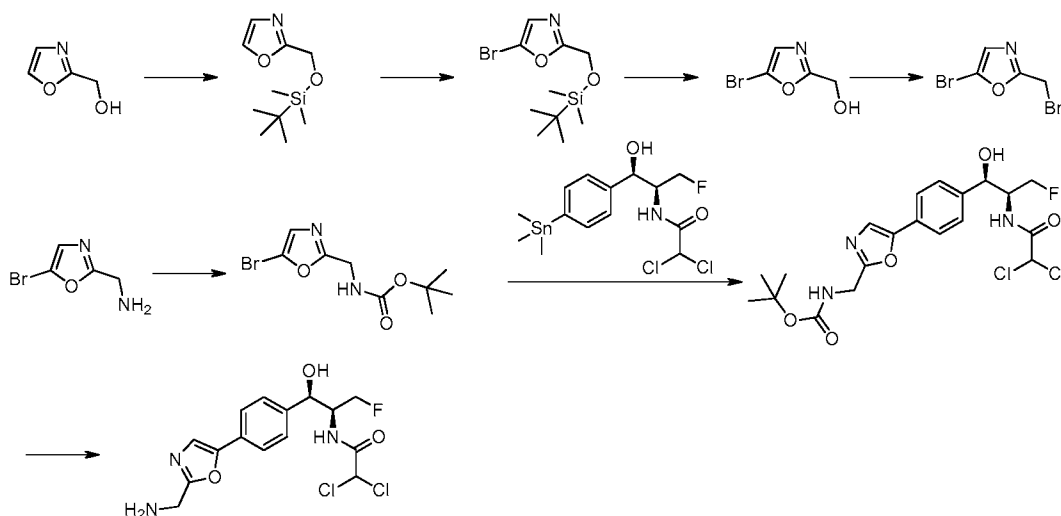
[(4S,5R)-3-(2,2-difluoro-acetyl)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl]-phenyl]-pyridin-2-ylmethyl ester (0.1g, 0.212 mmol) at room temperature then stirred overnight. Solvent is evaporated *in vacuo*. The crude material is purified by combi-flash chromatography using 10% methanol in CH₂Cl₂ as an eluent to afford the title compound (0.062g). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.09 (t, J= 7.12Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.66-2.71 (q, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.51-4.56 (m, 0.5H), 4.57-4.58 (m, 1H), 4.59-4.69 (m, 0.5H), 4.70-4.82 (m, 1H), 5.27 (d, J= 3.56Hz, 1H), 6.64 (t, J=52.4Hz, 1H), 7.53 (d, J= 8.2Hz, 1H), 7.60 (d, J= 8.12Hz, 2H), 7.79 (d, J= 8.2Hz, 2H), 8.09-8.11 (dd, J₁= 2.28Hz, J₂= 8.08Hz, 1H), 8.86 (d, J=2.08Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 422.

Step 2 Preparation of N-{(1R,2R)-2-[4-(6-Ethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl}-2,2-difluoro-acetamide



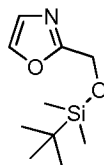
To a solution of 1-[(4S,5R)-5-[4-(6-Ethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl]-2,2-difluoro-ethanone (0.062g, 0.147mmol) in CH₂Cl₂ (5mL) is added trifluoroacetic acid (1.0mL) at room temperature. The resulting reaction mixture is stirred at room temperature for 5 hours. Solvent is evaporated *in vacuo* to get the crude residue and diluted with aqueous bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, concentrated and purified by combi-flash chromatography using 15% methanol in CH₂Cl₂ as an eluent. Obtained solid is washed with n-pentane and diethyl ether to afford the title compound (0.035g) after drying in lypholizer. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.16 (t, J= 7.2Hz, 3H), 2.83-2.88 (q, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.30-4.33 (m, 1.5H), 4.41-4.45 (m, 0.5H), 4.55-4.56 (m, 0.5H), 4.65-4.68 (m, 0.5H), 4.89 (t, J= 4.08Hz, 1H), 5.93 (d, J= 4.55Hz, 1H), 6.20 (t, J=53.76Hz, 1H), 7.47 (d, J= 8.24Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.72 (d, J= 8.24Hz, 2H), 8.12-8.15 (dd, J₁= 2.32Hz, J₂= 8.16Hz, 1H), 8.85 (d, J=8.8Hz, 1H), 8.90 (d, J= 2.12Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 382.1.

Example 55 Preparation of N-[(1S, 2R)-2-[4-(2-Aminomethyl-oxazol-5-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl]-2, 2-dichloro-acetamide



5

Step 1 Preparation of 2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-oxazole

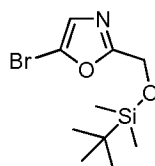


To a solution of oxazol-2-yl-methanol (1.0g, 0.010mmol) in dry tetrahydrofuran (15mL) is added imidazole (1.37g, 0.020mmol) and *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (1.97g, 0.0131mmol) at 0°C. The reaction mixture is then stirred at room temperature for 4 hours. Reaction mixture is diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by column chromatography eluting in 5% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (0.7g). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.09 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 4.75 (s, 2H), 7.06(s, 1H), 7.62 (s, 1H). LC-MS (*m/z*) [M+H] = 214.2.

10

15

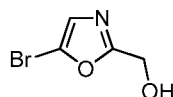
Step 2 Preparation of 5-Bromo-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-oxazole



20

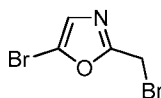
To a solution of 2-(tert-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-oxazole (0.35g, 1.643mmol) in dry tetrahydrofuran (8mL) is added n-Butyl lithium (0.26g, 4.107mmol) drop wise under nitrogen atmosphere at -78°C then stirred at -40°C for 2 hours. The reaction mixture is again cooled to -78°C then added
5 carbontetrabromide (1.36g, 4.107mmol) and stirred to room temperature for 14 hours. Reaction mixture is diluted with saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by column chromatography eluting 2% Ethyl acetate in hexane to afford the crude title compound (0.18g), which is
10 used in the next step without purification. LC-MS (*m/z*): [M+H] = 294.2.

Step 3 Preparation of (5-Bromo-oxazol-2-yl)-methanol



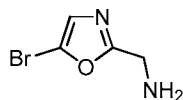
15 A solution of 5-Bromo-2-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-oxazole (0.05g, 0.171mmol) in methanol (1.0mL) is purged with excess of hydrogen chloride gas at 0°C for 30 minutes. The reaction mixture is stirred to room temperature for 3 hours then concentrated *in vacuum* to afford title compound (0.03g), which is used in the next reaction without purification. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ:
20 3.83 (bs, 1H), 4.47 (s, 2H), 7.26 (s, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 180.1.

Step 4 Preparation of 5-Bromo-2-bromomethyl-oxazole



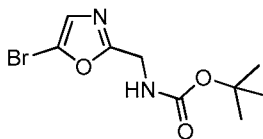
25 To a stirred solution of (5-Bromo-oxazol-2-yl)-methanol (0.15g, 0.842mmol) in dry CH₂Cl₂ (6.0mL) added carbon tetrabromide (0.38g, 1.011mmol) and triphenylphosphine (0.24g, 0.962mmol) at 0°C then stirred for 2 hours at room temperature. Reaction mixture is concentrated *in vacuum* and crude material is purified by column chromatography eluting in 5% ethyl acetate in hexane to
30 afford the title compound (0.05g). ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 4.42 (s, 2H), 6.99 (s, 1H). LC-MS (*m/z*) [M+H] 240.86.

Step 5 Preparation of C-(5-Bromo-oxazol-2-yl)-methylamine



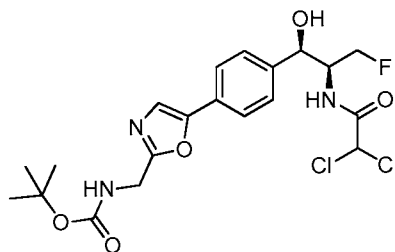
- 5 To ammonia solution in methanol (4.0mL) [Prepared by purging excess ammonia gas in methanol for 15 minutes at room temperature] is added 5-Bromo-2-bromomethyl-oxazole (0.05g, 0.207mmol) at room temperature then stir for 14 hours at room temperature. Reaction mixture is concentrated *in vacuum* to give title compound as hydrochloride salt (0.052g), which is used in the
- 10 next step without purification. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.11 (s, 2H), 7.04 (bs, 3H), 7.36 (s, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 178.9.

Step 6 Preparation of 5-Bromo-oxazol-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester



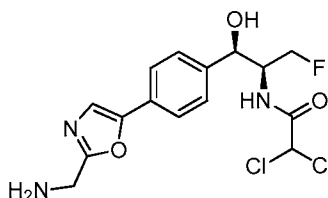
- 15 To a stirred solution of C-(5-Bromo-oxazol-2-yl)-methylamine (0.12g, 0.468mmol) in Dioxane:water 1:1 (4.0mL) is added K₂CO₃ (0.129g, 0.937mmol) followed by addition of Di-*tert*-butyl dicarbonate (0.112g, 0.515mmol) at 0°C then stirred to room temperature for 2 hours. Reaction mixture is diluted with water
- 20 and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by column chromatography eluting in 30% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (0.52g), which is used in the next step without purification. LC-MS (*m/z*): [M+H] = 279.0.

- 25 Step 7 Preparation of (5-{4-[(1R, 2S)-2-(2, 2-Dichloro-acetyl-amino)-3-fluoro-1-hydroxy-propyl]-phenyl}-oxazol-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester



To a stirred solution of 5-Bromo-oxazol-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (0.035g, 0.13mmol) and 2,2-Dichloro-N-[(1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-(4-trimethylstannanyl-phenyl)-ethyl]-acetamide (0.05g, 0.11mmol) in dry toluene
 5 (2.0mL) is added CsF (0.034g, 0.22mmol) followed by CuI (0.002g, 0.011mmol) at room temperature. The resulting reaction mixture is degassed with nitrogen for 30 minutes then Pd₂(PPh₃)Cl₂ (0.008g, 0.011mmol) is added and heated in microwave at 100°C for 30min. Reaction mixture is diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent
 10 is evaporated *in vacuo* and purified by column chromatography eluting in 10% methanol in CH₂Cl₂ follow by second purification using preparative HPLC to give the title compound (0.006g, pure). LC-MS (*m/z*): [M-H] = 476.0.

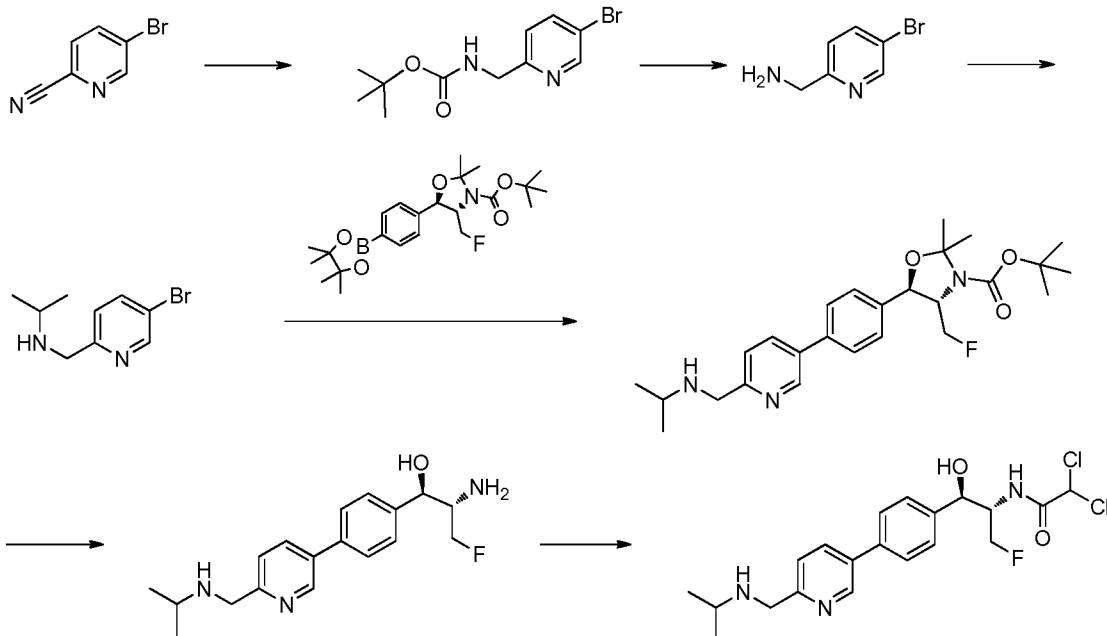
Step 8 Preparation of N-[(1S, 2R)-2-[4-(2-Aminomethyl-oxazol-5-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl]-2, 2-dichloro-acetamide
 15



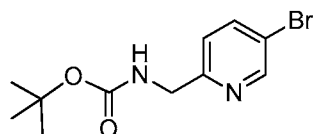
To a stirred solution of (5-{4-[(1R, 2S)-2-(2, 2-Dichloro-acetyl-amino)-3-fluoro-1-hydroxy-propyl]-phenyl}-oxazol-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester
 20 (0.006g, 0.012mmol) in CH₂Cl₂ (1.0mL) is added trifluoroacetic acid (0.1mL) at 0°C and stirred at room temperature for 2 hours. Reaction mixture is concentrated *in vacuum* and the residue is washed with n-pentane dried under vacuum to give the title compound (0.005g). ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ:
 4.22-4.28 (m, 1.5H), 4.31 (s, 2H), 4.40-4.44 (m, 0.5H), 4.56-4.60 (m, 0.5H), 4.68-
 25 4.71 (m, 0.5H), 4.89 (m, 1H), 6.02 (d, J = 4.28 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 7.47 (d, J =

8.16Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.21 (bs, 3H), 8.60 (d, J = 8.88 Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 376.1.

Example 56 Preparation of 2,2-Dichloro-N-((1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-{4-[6-(isopropylamino-methyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-acetamide



Step 1 Preparation of (5-Bromo-pyridin-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester



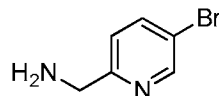
10

To a solution of 5-Bromo-pyridine-2-carbonitrile (1.0g, 5.46mmol) in methanol (10mL) at 0°C is added NiCl₂·6H₂O (0.12g, 0.54 mmol), Di-*tert*-butyl dicarbonate (2.38g, 0.010 mmol) and NaBH₄ (0.413g, 0.010mmol) at 0°C then stirred at room temperature for 14 hours. The reaction solvent is removed under reduced pressure and crude is diluted with water and ethyl acetate. The organic layer was separated, dried over sodium sulphate and concentrated in *vacuum*. The crude is purified by column chromatography eluting with 30% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (650mg). ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.44 (s, 9H), 4.37 (d, J = 5.44Hz, 2H), 5.41 (bs, 1H), 7.18 (d, J = 8.28Hz, 1H), 7.75-7.78 (dd, J₁ = 8.32Hz, J₂ = 2.28Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.08Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 289.0.

15

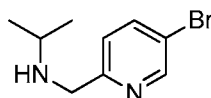
20

Step 2 Preparation of (5-Bromo-pyridin-2-yl)-methylamine



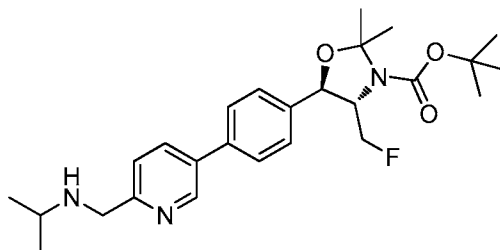
To a solution of (5-Bromo-pyridin-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (650mg, 2.264mmol) in CH₂Cl₂ (8.0mL) is added trifluoroacetic acid (2.0mL) at 0°C. Reaction mixture is allowed to warm to room temperature and stirred for 4 hours. The volatiles are removed under reduced pressure to afford crude title compound (500mg). ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 4.19 (d, J = 3.64Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.4Hz, 1H), 8.14-8.16 (dd, J₁ = 8.36Hz, J₂ = 2.36Hz, 1H), 8.32 (bs, 2H), 8.77 (d, J = 2.2Hz, 1H). LC-MS (m/z): [M+H] = 189.1.

Step 3 Preparation of (5-Bromo-pyridin-2-ylmethyl)-isopropyl-amine.



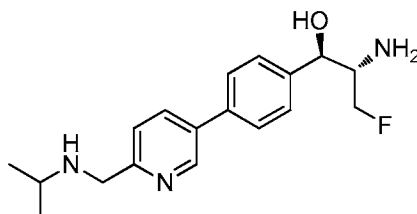
To a solution of (5-Bromo-pyridin-2-yl)-methylamine (0.350g, 1.871 mmol) in dry acetonitrile (7.0mL) is added acetone (119mg, 2.05mmol) at room temperature. After stirring for 1 hour at room temperature, sodium Triacetoxo borohydride (595mg, 2.807mmol) is added then stir at room temperature for 16 hours. The volatiles are removed under reduced pressure, diluted with saturated aqueous bicarbonate solution and ethyl acetate. The organic layer separated and aqueous layer is extracted with ethyl acetate. Combined organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and crude is purified by column chromatography eluting in 6% methanol in CH₂Cl₂ to afford the title compound (160mg). ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 0.98 (d, J = 6.24Hz, 6H), 2.66-2.73 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 7.44 (d, J = 8.36Hz, 1H), 7.97-7.80 (dd, J₁ = 8.4Hz, J₂ = 2.4Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.32Hz, 1H). LC-MS (m/z): [M+H] = 230.9.

Step 4 Preparation of (4S,5R)-4-Fluoromethyl-5-{4-[6-(isopropyl amino-methyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester



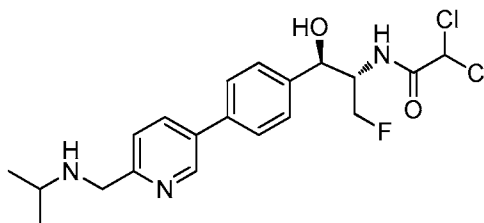
To a solution of (4S,5R)-4-Fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-
[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester
(270mg, 0.620mmol) in dimethoxyethane:water (8:2, 3.6mL) is added Cs_2CO_3
5 (504mg, 1.55mmol) and (5-Bromo-pyridin-2-ylmethyl)-isopropyl-amine (156mg,
0.682mmol) at room temperature. Reaction mixture is degassed with nitrogen for
30 minutes then $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (71mg, 0.062mmol) is added. The resulting reaction
mixture is heated to 90°C for 4 hours. The reaction mixture is diluted with water
and ethyl acetate. The organic layer is separated, dried over sodium sulphate
10 and solvent is evaporated *in vacuo*. The crude is purified by column
chromatography eluting in 5% methanol in CH_2Cl_2 to afford the title compound
(100mg). LC-MS (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}] = 458.2$.

Step 5 Preparation of (1R, 2S)-2-Amino-3-fluoro-1-{4-[6-(isopropyl amino-
15 methyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-propan-1-ol TFA Salt



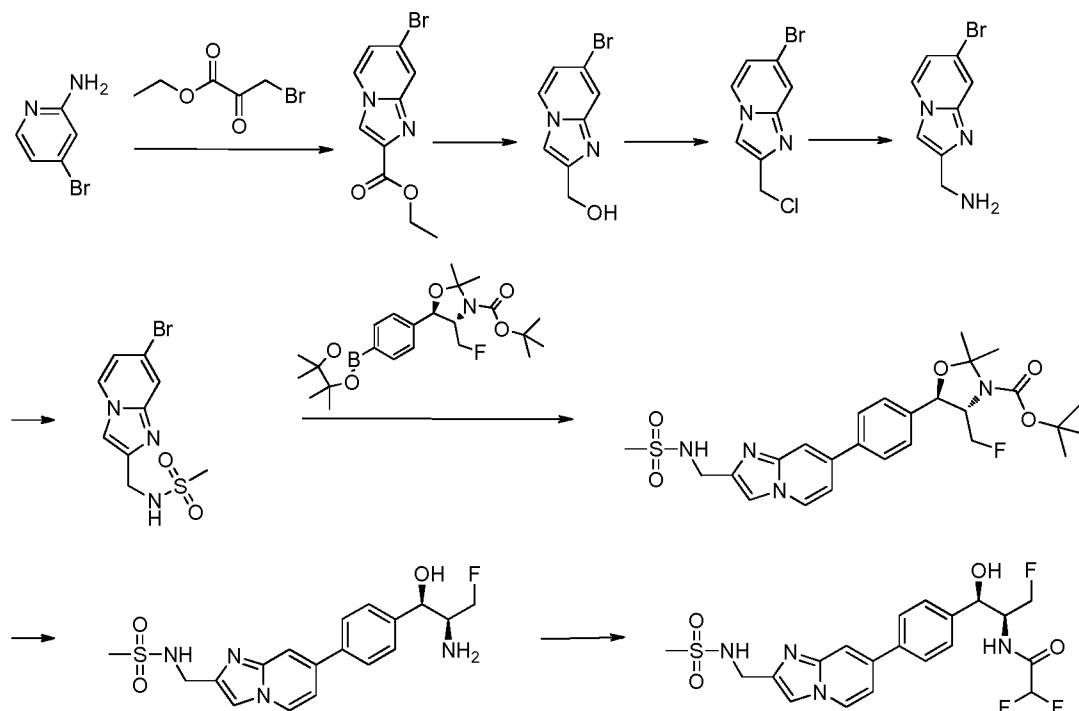
To a solution of (4R, 5R)-4-Fluoromethyl-5-{4-[6-(isopropyl amino-methyl)-
pyridin-3-yl]-phenyl}-2, 2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester
(100mg, 0.218mmol) in CH_2Cl_2 (0.17mL) is added trifluoroacetic acid (0.4mL) at
20 0°C. Reaction mixture is allowed to stir at room temperature for 2 hours. The
volatiles are removed under reduced pressure and crude material is purified by
column chromatography over basic alumina using 50% methanol in CH_2Cl_2 as
eluent to afford title compound (70mg, impure). LC-MS (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}] = 318.2$.

25 Step 6 Preparation of 2, 2-Dichloro-N-((1S, 2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-
2-{4-[6-(isopropyl amino-methyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-acetamide

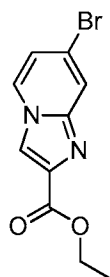


To a solution of (1R,2S)-2-Amino-3-fluoro-1-{4-[6-(isopropyl amino-methyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-propan-1-ol TFA Salt (70mg, 0.162mmol, crude) in dry methanol (0.7mL) is added ethyl dichloro acetate (51mg, 0.324mmol) and triethylamine (32mg, 0.324mmol) at room temperature and resulting reaction mixture is stirred for 24 hours. The volatiles are removed under reduced pressure to obtain crude material purified by column chromatography over basic alumina using 5% methanol in CH₂Cl₂ to afford the title compound (21mg). ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.01 (d, J = 6.2Hz, 6H), 2.70-2.77 (m, 1H) , 3.82 (s, 2H), 4.19-4.24 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 0.5H), 4.39-4.43 (m, 0.5H), 4.55-4.59 (m, 0.5H), 4.67-4.71 (m, 0.5H), 4.89 (t, J = 3.64Hz, 1H), 5.99 (d, J = 4.16Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.08Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.88Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.2Hz, 2H), 8.00-8.03 (dd, J₁ = 8.24Hz, J₂ = 2.4Hz, 1H), 8.64 (d, J = 8.84Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.08Hz, 1H). LC-MS (m/z): [M+H] = 427.9.

Example 57 Preparation of 2, 2-Difluoro-N-((1S, 2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-{4-[2-(methanesulfonylamino-methyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl]-phenyl}-ethyl)-acetamide



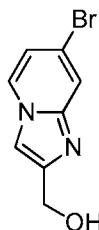
Step 1 Preparation of 7-Bromo-imidazo [1, 2-a] pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester



5

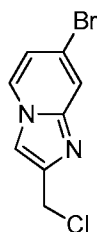
To a stirred solution of 4-Bromo-pyridin-2-ylamine (4g, 23.12mmol) in toluene (40mL) is added 3-Bromo-2-oxo-propionic acid ethyl ester (4.5g, 23.12mmol). The reaction mixture is heated at 115°C for 16 hours. Reaction mixture is cooled to 0°C then diluted with water and extract with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* to afford the title compound (6.5g). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.31 (t, J = 7.2Hz, 3H), 4.26-4.33 (q, J = 7.2Hz, 2H), 7.18-7.20 (dd, J₁ = 1.92Hz, J₂ = 7.16Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.32 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 271.0.

15 Step 2 Preparation of 7-Bromo-imidazo [1, 2-a] pyridin-2-yl)-methanol



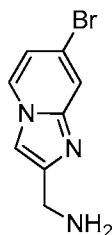
To a stirred solution of 7-Bromo-imidazo [1, 2-a] pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester (3.3g, 12.26mmol) in tetrahydrofuran (30mL) is added lithium aluminium hydride (2M solution in tetrahydrofuran) (5.8mL, 12.26mmol). Reaction mixture is stirred 0°C for 1 hour. The reaction mixture is diluted with ethyl acetate and the mixture is filtered through Buckner funnel. The residue is dissolved in saturated solution of sodium bicarbonate and extracted with 10% methanol in CH₂Cl₂ (30mL). Organic layer is dried over sodium sulfate, and solvent is evaporated *in vacuo* to give crude material, purified by column chromatography eluting in 3% MeOH:CH₂Cl₂ to afford the title compound (0.340g). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.57 (d, J = 5.76 Hz, 2H), 5.22 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 7.00-7.02 (dd, J₁ = 1.96Hz, J₂ = 7.12 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.64Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.48 (d, J = 7.2 Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 227.0.

Step 3 Preparation of 7-Bromo-2-chloromethyl-imidazo [1, 2-a] pyridine



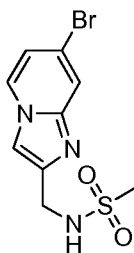
To a stirred solution of 7-Bromo-imidazo [1, 2-a] pyridin-2-yl)-methanol (0.340g, 1.497mmol) in CH₂Cl₂ (5mL) is added SOCl₂ (0.11mL, 1.497mmol) drop wise at 0°C then stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture is diluted with saturated sodium bicarbonate and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer dried over sodium sulfate, and solvent is evaporated under *vacuum* to afford the title compound (0.325mg). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.84 (s, 2H), 7.07-7.09 (dd, J₁ = 1.92Hz, J₂ = 7.16 Hz), 7.85 (d, J = 1.48Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.24Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 247.0.

Step 4 Preparation of C-(7-Bromo-imidazo [1, 2-a] pyridin-2-yl)-
methylamine



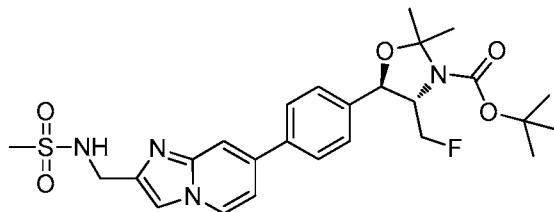
To a stirred solution of 7-Bromo-2-chloromethyl-imidazo [1, 2-a] pyridine (0.325g,
5 1.326mmol) in methanol (5mL), NH₃ gas is purged at 0°C for 30 minutes. The
reaction is allowed to stir at room temperature for 16 hours. The solvent is
concentrated to afford the title compound (0.315g). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-
d₆) δ: 4.15 (s, 2H), 7.12-7.15 (dd J₁ = 1.96Hz, J₂ = 7.24Hz, 1H), 7.90 (s, 1H),
8.03 (s, 1H), 8.32 (bs, 2H), 8.61 (d, J = 7.2Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 225.9.
10

Step 5 Preparation of N-(7-Bromo-imidazo [1, 2-a] pyridin-2-ylmethyl)-
methane sulfonamide



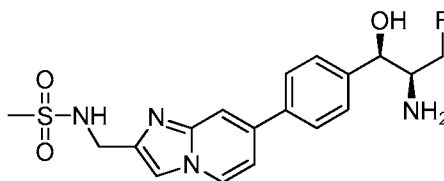
To a stirred solution of C-(7-Bromo-imidazo [1, 2-a] pyridin-2-yl)-methylamine
15 (310mg, 1.371mmol) in CH₂Cl₂ (5mL) is added triethyl amine (0.23mL),
1.64mmol) followed by methane sulfonyl chloride (0.112mL, 1.371mmol) at 0°C
then stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture is diluted with
water and extracted with CH₂Cl₂. Organic layer is dried over sodium sulphate,
solvent is evaporated *in vacuo* and purified by column chromatography eluting in
20 2% methanol:CH₂Cl₂ to afford the title compound (130mg). ¹H-NMR (400 MHz,
DMSO-d₆) δ: 2.91 (s, 3H), 4.25 (d, J = 6.08 Hz, 2H), 7.04-7.06 (dd, J₁ = 1.88Hz,
J₂ = 7.24Hz, 1H), 7.58 (t, J = 6.12Hz, 1H), 7.81 (d, J = 0.88Hz, 1H), 7.89 (s, 1H),
8.51 (d, J = 7.04 Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 306.0.

Step 6 Preparation of (4S,5R)-4-Fluoromethyl-5-{4-[2-(methanesulfonylamino-methyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl]-phenyl}-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester



- 5 To the solution of N-(7-Bromo-imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-methane sulfonamide (71mg, 0.233mmol) and (4S,5R)-4-Fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (111mg, 0.256mmol) in dimethoxyethane:water (2.2mL:0.5mL) in a microwave tube is added Na_2CO_3 (62mg, 0.583mmol) at
- 10 room temperature. The resulting reaction mixture is degassed with nitrogen for 30 minutes then added $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (9mg, 0.0116mmol) and heated in microwave at 120°C for 2 hours. The solvent is evaporated and purified by flash column chromatography eluting in 2% methanol in CH_2Cl_2 to afford the title compound (75mg). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.44 (s, 9H), 1.51 (s, 3H),
- 15 1.64 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.83-3.89 (m, 1H), 4.28 (d, $J = 6.12\text{Hz}$, 2H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 1H), 5.13 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.29 (dd, $J_1 = 1.6\text{Hz}$, $J_2 = 7.20\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.58 (m, 3H), 7.82-7.88 (m, 4H), 8.61 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H). LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 533.1$.

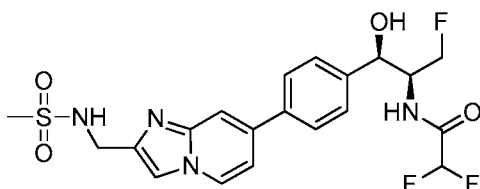
- 20 Step 7 Preparation of N-{7-[4-((1R,2S)-2-Amino-3-fluoro-1-hydroxy-propyl)-phenyl]-imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl}-methanesulfonamide



- To a stirred solution of (4S,5R)-4-Fluoromethyl-5-{4-[2-(methanesulfonylamino-methyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl]-phenyl}-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (75mg, 0.14mmol) in CH_2Cl_2 (1mL) is added trifluoroacetic acid (0.3mL) drop wise at 0°C then stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture is concentrated and stripped with CH_2Cl_2 to afford title
- 25

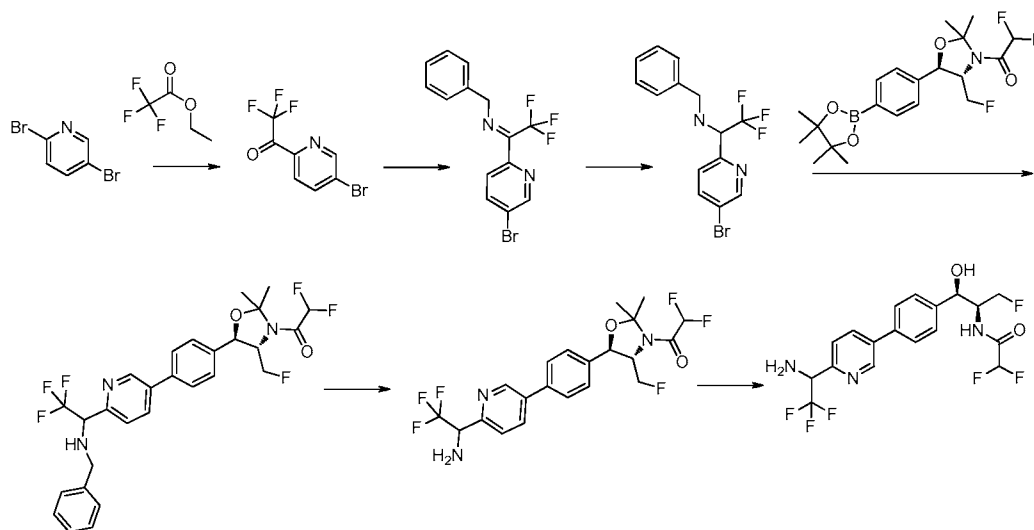
compound (88mg, crude) which is used as is in the next step. LC-MS (m/z):
 $[M+H] = 393.1$.

Step 8 Preparation of 2, 2-Difluoro-N-((1S, 2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-
 5 2-{4-[2-(methanesulfonylamino-methyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl]-phenyl}-ethyl)-
 acetamide

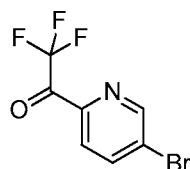


To a stirred solution N-{7-[4-((1R,2S)-2-Amino-3-fluoro-1-hydroxy-propyl)-
 10 phenyl]-imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl}-methane sulfonamide (88mg, crude) in
 methanol (1mL) is added triethyl amine (0.05mL, 0.346mmol) followed by
 addition of ethyl difluoroacetate (0.02mL, 0.208mmol) at 0°C then stirred at room
 temperature for 20h. The reaction mixture is concentrated and purified by flash
 column chromatography eluting in 2.1% MeOH in CH₂Cl₂ followed by re-
 15 purification by preparative TLC to afford 5mg and which is re-crystallized in
 Chloroform: hexane to afford 3mg of the title compound. ¹H-NMR (400MHz,
 DMSO-d₆) δ: 2.94 (s, 3H), 4.31-4.35 (m, 3.5H), 4.41-4.45 (m, 0.5H), 4.54-4.57
 (m, 0.5H), 4.65-4.68 (m, 0.5H), 4.89 (t, J = 3.96Hz, 1H), 5.92 (d, J= 4.52Hz, 1H),
 6.20 (t, J = 53.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 6.16 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.24 Hz, 2H),
 20 7.60 (t, J = 6.12, 1H), 7.78-7.83 (m, 3H), 7.90 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.16 Hz, 1H),
 8.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.93 (bs, 1H). LC-MS (m/z): $[M+H] = 471.2$.

Example 58 Preparation of N-((1S, 2R)-2-{4-[6-(1-Amino-2,2,2-trifluoro-ethyl)-
 pyridin-3-yl]-phenyl}-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl)-2,2-difluoro-acetamide



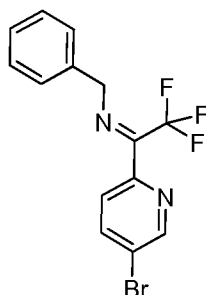
Step 1 Preparation of 1-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone



To a stirred solution of 2, 5-Dibromo-pyridine (4g, 6.87mmol) in dry
 5 tetrahydrofuran (30mL) and dry toluene (40mL) is added drop wise n-Butyl
 lithium (1.62g, 25.31mmol) at -78°C. After stirring for 15-20 minutes, added
 trifluoro-acetic acid ethyl ester (3.56g, 25.31mmol) at -78 °C then stirred at -78
 °C for another 30 minutes. The reaction mixture is diluted with saturated
 ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. Organic layer is
 10 dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by
 column chromatography eluting in 20% ethyl acetate in hexane to afford the title
 compound (1.2g). ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.72 (d, J = 8.32Hz, 1H), 7.85-
 7.88 (dd, J₁ = 8.32Hz, J₂ = 2.44Hz 1H), 8.52 (d, J = 2.36Hz, 1H). LC-MS (*m/z*):
 [M+H] = 255.8.

15

Step 2 Preparation of Benzyl-[1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoro-eth-
 (E)-ylidene]-amine

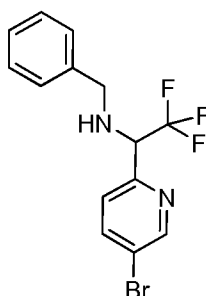


To a solution of 1-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-2, 2, 2-trifluoro-ethanone (7.5g, 29.52mmol) in dry toluene (30mL) is added bezylamine (3.15g, 29.52mmol) and titanium ethoxide (7.4g, 32.48mmol) at room temperature then stir for 3 hours.

- 5 Reaction mixture is diluted with saturated sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by column chromatography eluting in 20% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (0.45g). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 345.0.

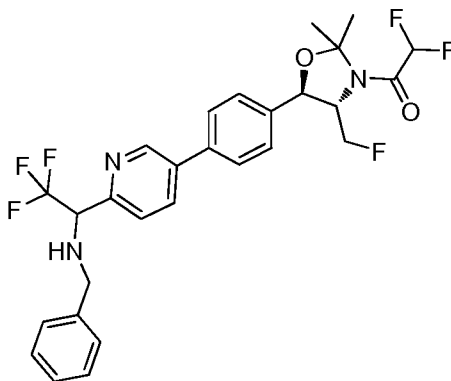
10

Step 3 Preparation of Benzyl-[1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-2, 2, 2-trifluoro-ethyl]-amine



- To a stirred solution of Benzyl-[1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoro-eth-(E)-ylidene]-amine (0.45g, 1.31mmol) in methanol (20mL) is added sodium triacetoxo borohydride (0.55g, 2.62mmol) at 0°C then stir at room temperature for 3 hours. Reaction mixture is diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by column chromatography eluting in 10% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (0.15g). ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 3.57-3.61 (m, 1H), 3.64-3.73 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 4H), 7.73 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.91-7.93 (dd, J₁ = 8.2Hz, J₂ = 2.24Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.08Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 347.0.
- 15
- 20

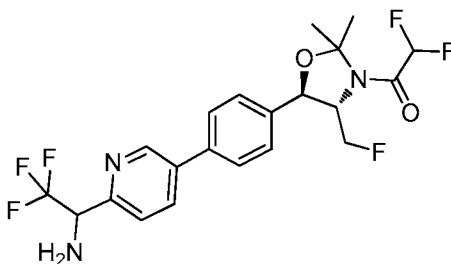
Step 4 Preparation of 1-((4R, 5R)-5-{4-[6-(1-Benzylamino-2,2,2-trifluoroethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-4-fluoromethyl-2, 2-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-2,2-difluoro-ethanone



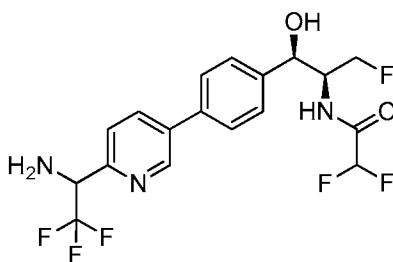
- 5 To a stirred solution of Benzyl-[1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoro-ethyl]-amine (0.15g, 0.43mmol) and 2,2-Difluoro-1-{(4S,5R)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazolidin-3-yl}-ethanone (0.18g, 0.43mmol) in toluene:ethanol:water (1:1:1; 7:7:7mL) is added Na₂CO₃ (0.11g, 1.08mmol) at room temperature. Resulting reaction
- 10 mixture is degassed with nitrogen for 30 minutes then added Pd(PPh₃)₄ (0.05g, 0.043mmol) and mixture is heated to 80 °C for 3 hours. Reaction mixture is concentrated *in vacuo* and crude material is purified by combi-flash eluting in 20% Ethyl acetate in Hexane to afford the title compound (0.22g). ¹H NMR (400MHz, DMSO) δ: 1.52 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 1H), 4.47-4.51(m, 0.5H), 4.55-4.59 (m, 0.5H), 4.66-4.72 (m, 1H), 4.75-4.79 (m, 0.5H), 4.80-4.93 (m, 0.5H), 5.28 (d, J = 3.68Hz 1H), 6.65 (t, J = 51.92Hz, 1H). 7.23-7.24 (m, 2H), 7.26-7.31 (m, 3H), 7.56-7.62 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.16Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.32Hz 1H), 8.73 (s, 1H). LC-MS (m/z): [M+H] = 552.1.

20

Step 5 Preparation of 1-((4R, 5R)-5-{4-[6-(1-Amino-2, 2, 2-trifluoro-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-4-fluoromethyl-2, 2-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-2, 2-difluoro-ethanone



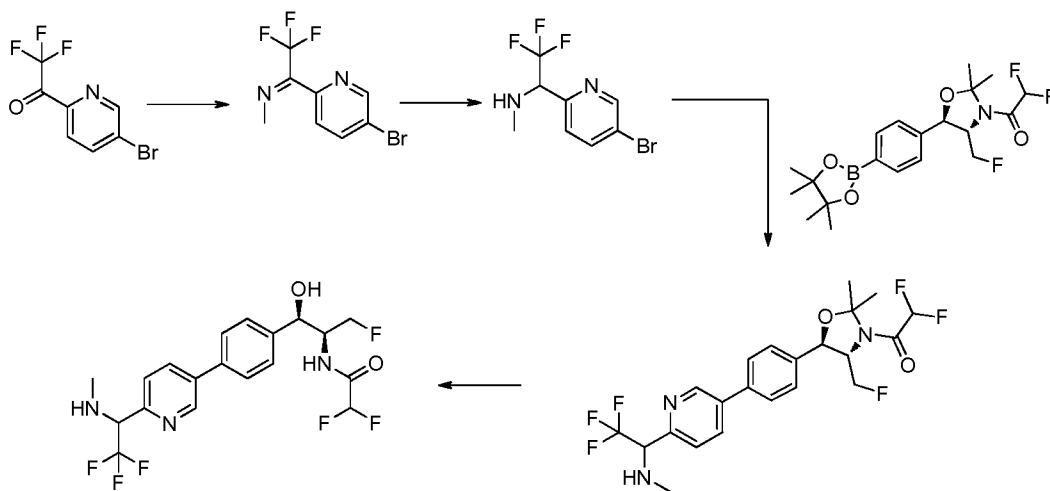
- A stirred solution of 1-((4R, 5R)-5-{4-[6-(1-Benzylamino-2,2,2-trifluoro-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-2,2-difluoro-ethanone (0.22g, 0.63mmol) in methanol (10mL) at room temperature is degassed with nitrogen for 10 minutes followed by addition of palladium on carbon (0.022g, 0.0063mmol). The reaction mixture is stirred at room temperature under hydrogen atmosphere for 16 hours. Reaction mixture is filter through celite, concentrated *in vacuo*. The crude material is purified by Combi flash eluting in 80% Ethyl acetate in Hexane afford the title compound (0.035g).
- 1H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.52 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 2H), 4.54-4.58 (m, 0.5H), 4.64-4.73 (m, 2H), 4.81-4.85 (m, 0.5H), 4.91-4.95 (m, 1H), 5.27 (d, J = 3.6Hz, 1H), 6.65 (t, J = 52.44Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.28Hz, 2H), 8.03 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.32Hz, 2H), 8.75 (s, 1H). LC-MS (m/z): [M+H] = 462.0.
- Step 6 Preparation of N-((1S, 2R)-2-{4-[6-(1-Amino-2, 2, 2-trifluoro-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl)-2, 2-difluoro-acetamide



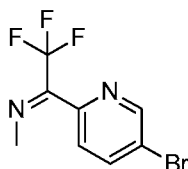
- To a stirred solution of 1-((4R, 5R)-5-{4-[6-(1-Amino-2, 2, 2-trifluoro-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-4-fluoromethyl-2, 2-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-2, 2-difluoro-ethanone (35mg, 0.076mmol) in CH_2Cl_2 (1mL) is added trifluoroacetic acid (1mL) at 0°C then stirred to room temperature for 3 hours. The solvent evaporated *in vacuo* and the crude material is diluted with ammonia solution and extract with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by preparative TLC using in 70% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (0.013g): 1H-NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ : 2.66 (d, J

=7.28Hz, 2H), 4.30-4.36 (m, 1.5H), 4.40-4.44(m, 0.5H), 4.54-4.55 (m, 0.5H), 4.61-4.68 (m, 1.5H), 4.89 (t, J = 3.8Hz, 1H), 5.93 (d, J = 4.36Hz, 1H), 6.19 (t, J = 53.8Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.32Hz, 2H), 8.00 (d, 1.16Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.28Hz, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.84 (d, J = 8.56Hz, 1H). LC-MS (m/z): [M+H] = 422.0.

Example 59 Preparation of 2, 2-Difluoro-N-((1S, 2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-{4-[6-(2,2,2-trifluoro-1-methylamino-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-acetamide

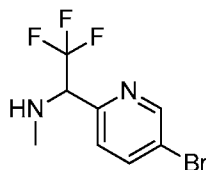


Step 1 Preparation of [1-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-2, 2, 2-trifluoro-eth-(E)-ylidene]-methyl-amine



To a stirred solution of 1-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoro-ethanone (1.0g, 3.93mol) and methylamine (20ml, tetrahydrofuran solution) is added titanium ethoxide (0.987g, 4.33 mmole) at 0°C then stirred at room temperature for 2 hours. Reaction mixture is diluted with saturated sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, concentrated and purified by column chromatography eluting in 20% ethyl acetate in hexane to give the title compound (0.10g). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ: 3.25-3.26 (m, 3H), 7.85-7.90 (m, 2H), 8.49 (s, 1H). LC-MS (m/z): [M+H] = 266.8.

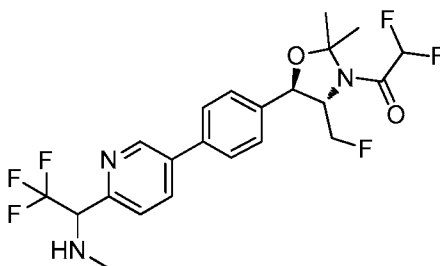
Step 2 Preparation of [1-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoro-ethyl]-methyl-amine



- 5 To a stirred solution of [1-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoro-ethyl]-methyl-amine (0.1g, 0.375mmol) in methanol (5mL) is added sodium cyanoborohydride (0.027g, 0.449mmol) at 0 °C then stirred room temperature for 2h. Reaction mixture is diluted with saturated sodium bicarbonate solution and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent
10 is evaporated *in vacuo* and purified by column chromatography eluting in 10% ethyl acetate in hexane to give the crude title compound (0.075g, crude). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ: 2.21 (d, J = 5.32Hz, 3H), 3.04 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.24Hz, 1H), 8.87 (dd, J1 = 2.4Hz, J2 = 8.28Hz, 1H), 8.48 (d, J1 = 2.36Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 271.2.

15

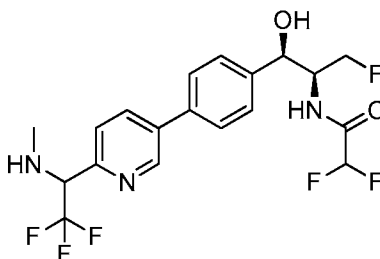
Step 3 Preparation of 2,2-Difluoro-1-((4S,5R)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-[6-(2,2,2-trifluoro-1-methylamino-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl]-oxazolidin-3-yl)ethanone



- 20 To a stirred solution of [1-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-2,2,2-trifluoro-ethyl]-methyl-amine (0.075g, 0.279mmol) and 2,2-Difluoro-1-((4S,5R)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2)dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazolidin-3-yl}-ethanone (0.115g, 0.279mmol) in toluene:ethanol:water (3:3:3mL) is added Na₂CO₃ (0.073g, 0.697mmol) at room temperature. Resulting reaction mixture is
25 degassed with nitrogen for 30 minutes followed by addition of Pd(PPh₃)₄ (0.032g, 0.028mmol) and heated to 80°C for 3h. The reaction mixture is concentrated *in vacuo* then is diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic layer is

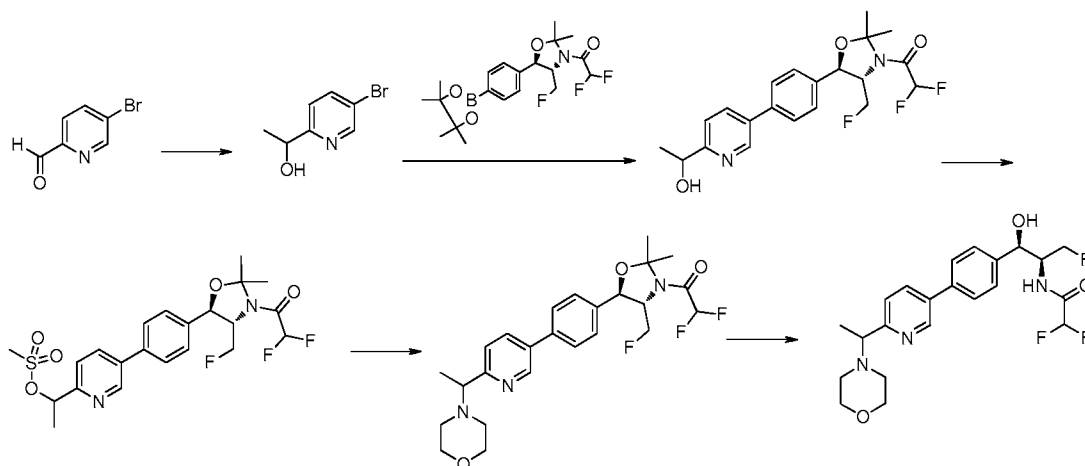
dried over sodium sulphate and evaporated *in vacuo*. The crude material is purified by Combi-flash eluting in 20% ethyl acetate in hexane afford the title compound (0.120g). ¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ: 1.52 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.25 (d, J = 5.76Hz, 3H), 3.01-3.05 (m, 1H), 4.44-4.48 (m, 1H), 4.56-4.58 (m, 0.5H), 4.67-4.72 (m, 1H), 4.81-4.88 (m, 0.5H), 4.90-5.00 (m, 1H), 5.27 (d, J = 3.68Hz, 1H), 6.65 (t, J = 52.36Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.24Hz, 2H), 7.98-8.00 (dd, J1 = 2.04Hz, J2 = 8.2Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.24Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.32, 2H), 8.73 (d, J = 1.8Hz, 1H). LC-MS (m/z): [M-H] = 476.0.

Step 4 Preparation of 2,2-Difluoro-N-((1S, 2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-{4-[6-(2, 2, 2-trifluoro-1-methylamino-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-acetamide

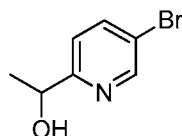


To a solution of 2,2-Difluoro-1-((4S,5R)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-{4-[6-(2,2,2-trifluoro-1-methylamino-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-oxazolidin-3-yl)ethanone (0.12g, 0.235mmol) in CH₂Cl₂ (2mL) is added trifluoroacetic acid (0.5mL) at 0°C then is stirred to room temperature for 2 hours. Reaction solvent evaporated *in vacuo* then diluted with sodium bicarbonate solution and extract with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by combiflash eluting in 5% Methanol in CH₂Cl₂ to afford the title compound (0.028g). ¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ: 2.25 (d, J = 5.84Hz, 3H), 3.00-3.04 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1.5H), 4.41-4.46 (m, 1.5H), 4.55-4.56 (m, 0.5H), 4.65-4.68 (m, 0.5H), 4.90 (m, 1H), 5.93 (d, J = 4.36Hz, 1H), 6.19 (d, J = 53.72Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.32Hz, 2H), 7.95-7.98 (dd, J1 = 1.96Hz, J2 = 8.32Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.32Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.48Hz, 2H), 8.71 (d, J = 1.88Hz, 1H), 8.84 (d, J = 8.72Hz, 1H). LC-MS (m/z): [M+H] = 436.0.

Example 60 Preparation of 2,2-Difluoro-N-((1S, 2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-{4-[6-(1-morpholin-4-yl-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-acetamide

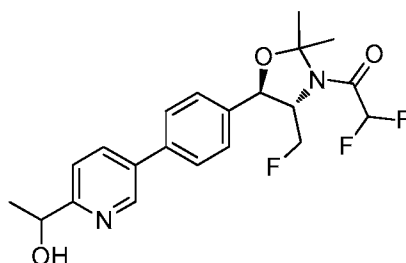


Step 1 Preparation of 1-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-ethanol



- 5 To a stirred solution of 5-Bromo-pyridine-2-carbaldehyde (10 g, 53.76 mmol) in tetrahydrofuran (200 mL) at 0°C is added drop wise methyl magnesium bromide (45 mL, 64.51 mmol). Reaction mixture is stirred 0°C for 6 hours and diluted using saturated ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, concentrated and purified by
- 10 combiflash using 25% ethyl acetate in hexane as an eluent to give the title compound (8 g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.34 (d, J= 6.52Hz, 3H), 4.66-4.72 (m, 1H), 5.47(d, J = 4.76Hz, 1H), 7.48 (d, 8.36Hz, 1H), 8.021 (dd, J1= 2.44Hz, J2= 8.44Hz 1H), 8.58 (d, J = 2.36Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): 203.9 [M+H].

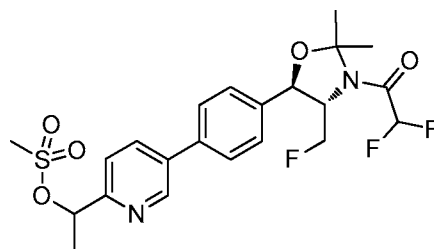
- 15 Step 2 Preparation of 2, 2-Difluoro-1-((4S,5R)-4-fluoromethyl-5-[4-[6-(1-hydroxy-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl]-2, 2-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-ethanone



To a stirred solution of 2,2-Difluoro-1-((4S,5R)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazolidin-3-yl)-ethanone (3

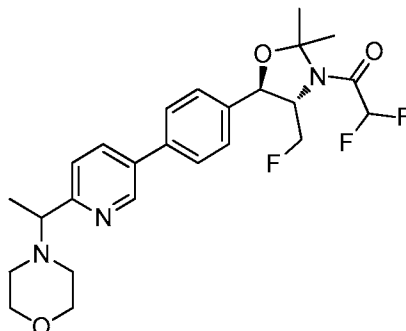
g, 7.26 mmol) and 1-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-ethanol (1.46 g, 7.26 mmol) in toluene: ethanol: water (15:15:7 mL) is added Na_2CO_3 (2.3 g, 21.79 mmol) at room temperature. Resulting reaction mixture is degassed with nitrogen for 30 minutes then $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.839 g, 0.726 mmol) is added. The reaction mixture is heated to 100 °C for 16 hours. Solvent is evaporated *in vacuo* and the crude material is purified by combi-flash using 55% ethyl acetate in hexane as an eluent to afford the title compound (2.2 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.39 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 4.57-4.58 (m, 0.5H), 4.69-4.70 (m, 1H), 4.75-4.77 (m, 1H), 4.78-7.80 (m, 0.5H), 4.89-4.94 (m, 1H), 5.26 (d, J = 3.88Hz, 1H), 5.41 (d, J = 4.6Hz, 1H), 6.64 (t, J_1 =52.32Hz, 1H), 7.57-7.64 (m, 3H), 7.77 (d, J =8.16Hz, 2H), 8.08 (dd, J_1 =8.2Hz, J_2 =2.32Hz, 1H), 8.80 (d, J =2.04Hz, 1H). LC-MS (m/z): 409 [M+H].

Step 3 Methanesulfonic acid 1-(5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-difluoro-acetyl)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl]-phenyl}-pyridin-2-yl)-ethyl ester



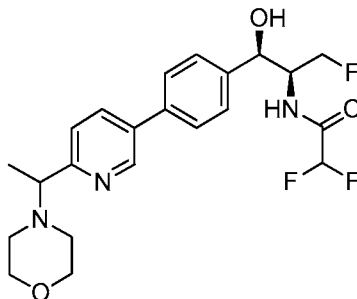
To a stirred solution of 2, 2-Difluoro-1-((4S,5R)-4-fluoromethyl-5-{4-[6-(1-hydroxy-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-2, 2-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-ethanone (2.2 g, 5.39 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) is added triethylamine (1.51 mL, 10.78 mmol) and methane sulfonyl chloride (0.527 mL, 6.47 mmol). Reaction mixture is stirred at 0°C for 30 minutes then diluted using saturated bicarbonate solution and extracted with CH_2Cl_2 (30mL) Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by combiflash using 45% ethyl acetate in hexane as an eluent to afford the title compound (1.8 g). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.53 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.68 (d, J =6.56Hz, 3H), 3.21 (s, 3H), 4.54-4.58 (m, 0.5H), 4.66-4.71 (m, 1H), 4.81-4.84 (m, 0.5H), 4.90-4.95 (m, 1H), 5.27(d, J =3.92Hz, 1H), 5.79-5.84 (m, 1H), 6.64 (t, J =52.24, 1H), 7.60-7.63 (m, 3H), 7.81(d, J =8.2Hz, 2H), 8.17-8.20 (dd, J_1 =8.08Hz, J_2 =2.24Hz, 1H), 8.92 (d, J =2.00Hz, 1H). LC-MS (m/z): 487.1 [M+H].

Step 4 2,2-Difluoro-1-((4S,5R)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-{4-[6-(1-morpholin-4-yl-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-oxazolidin-3-yl)-ethanone



- 5 To a stirred solution of Methanesulfonic acid 1-(5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl]-phenyl}-pyridin-2-yl)-ethyl ester (0.150 g, 0.309 mmol) in acetonitrile (2 mL) is added diisopropylethylamine (0.161 mL, 0.926 mmol) and morpholine (0.054 mL, 0.617 mmol). Reaction mixture is stirred at 60°C for 16h. The solvent is evaporated *in vacuo* and the
- 10 crude material is purified by combiflash using 1% methanol:CH₂Cl₂ as an eluent to afford the title compound (0.101 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (d, J=6.48Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.32-2.33 (m, 2H), 2.45-2.50 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 4H), 3.60-3.63 (m, 1H), 4.54-4.58 (m, 0.5H), 4.66-4.72 (m, 1H), 4.80-4.84 (m, 0.5H), 4.90-4.94 (m, 1H) 5.26 (d, J=4Hz, 1H), 6.64 (t, J=52.32,
- 15 1H), 7.50 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.59 (d, J=8.12Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.24Hz, 2H), 8.06-8.10 (dd, J₁=8.8Hz, J₂=6.48Hz, 1H), 8.83(d, J=2.24Hz, 1H). LCMS-not ionized.

Step 5 Preparation of 2,2-Difluoro-N-((1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-{4-[6-(1-morpholin-4-yl-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-acetamide



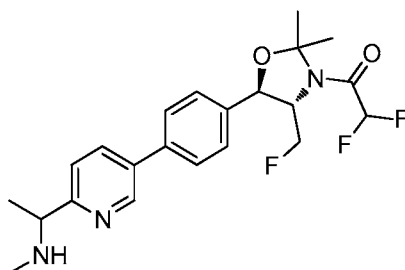
20

To a stirred solution of 2,2-Difluoro-1-((4S,5R)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-{4-[6-(1-morpholin-4-yl-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-oxazolidin-3-yl)-ethanone (0.101

g, 0.309 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) is added trifluoroacetic acid (1 mL) at 0°C. Reaction mixture is allowed to stir at room temperature for 4 hours. The solvent evaporated *in vacuo* and the crude material is diluted with saturated bicarbonate solution and extract with 10% MeOH:DCM. Combined organic layer dried over sodium sulphate, concentrated and purified by combiflash using 5% methanol:CH₂Cl₂ as eluent to afford desired compound (0.076 g): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.33 (d, J=2.52Hz, 3H), 2.32-2.35 (m, 2H), 2.49-2.50(m, 2H), 3.55-3.57 (m, 4H), 3.59-3.60 (m, 1H), 4.29-4.30 (m, 1H), 4.32 (m, 0.5H), 4.40-4.44 (m, 0.5H), 4.54-4.55 (m, 0.5H), 4.64-4.66 (m, 0.5H), 4.88 (bs, 1H), 5.92 (d, J=3.96Hz, 1H), 6.20 (t, J=53.72Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.24Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.24, 1H), 7.69(d, J=8.28Hz, 2H), 8.03-8.06 (dd, J1=8.2Hz, J2=2.4Hz, 1H), 8.80(d, J=2.04Hz, 1H), 8.86 (d, J=8.56Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): 438.1[M+H].

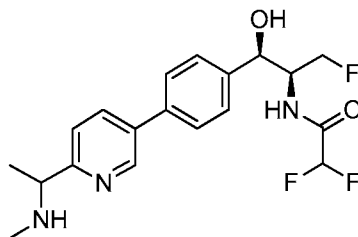
Example 61 Preparation of 2,2-Difluoro-N-((1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-{4-[6-(1-methylamino-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-acetamide

This compound is prepared by using procedure same as in Example 60
2,2-Difluoro-1-((4S,5R)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-{4-[6-(1-methylamino-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-oxazolidin-3-yl)-ethanone



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.41 (d, J = 6.72Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.60(s, 3H), 2.36 (s, 3H), 4.14-4.16 (m, 1H), 4.45-4.61 (m, 0.5H), 4.69-4.72 (m, 1H), 4.80-4.90 (m, 0.5H), 4.91-4.96 (m, 1H), 5.28 (d, J = 3.68Hz, 1H), 6.65 (t, J = 52.28Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.12Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.12Hz, 2H), 7.81(d, J = 8.24Hz, 2H), 8.15-8.18 (dd, J1 = 8.12Hz, J2 = 2.28Hz, 1H), 8.91(d, J = 2 Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): 422 [M+H].

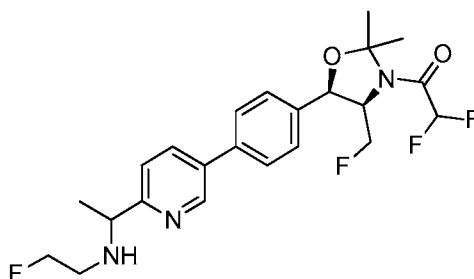
2,2-Difluoro-N-((1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-{4-[6-(1-methylamino-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-ethyl)-acetamide



1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.30 (d, J = 6.64Hz, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.80 (bs, 1H), 4.29-4.31 (m, 1.5H), 4.40-4.44 (m, 0.5H), 4.54-4.55 (m, 0.5H), 4.64-4.68 (m, 0.5H), 4.87 (bs, 1H), 5.91 (d, J = 4.4, 1H), 6.20 (t, J = 53.84Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.16Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.08Hz, 2H), 8.07 (m, 1H), 8.82-8.86 (m, 2H). LC-MS (m/z): 382.2 [M+H].

Example 62 Preparation of 2,2-Difluoro-N-[(1S,2R)-2-(4-{6-[1-(2-fluoroethylamino)-ethyl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl]-acetamide

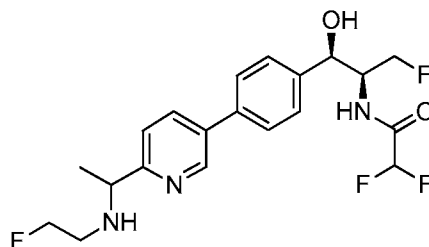
Step 1 Preparation of 2,2-Difluoro-1-[(4S,5R)-5-(4-{6-[1-(2-fluoroethylamino)-ethyl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl]-ethanone



This compound is prepared by using procedure same as in Example 60.

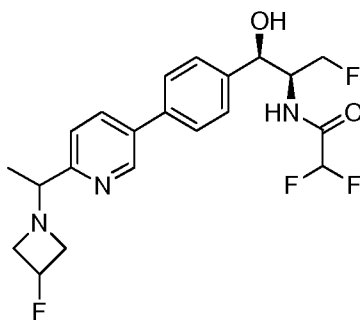
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.30 (d, J = 6.68Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.54-2.67 (m, 2H), 3.83-3.86 (m, 1H), 4.36-4.39 (m, 1H), 4.48-4.51 (m, 1H), 4.56-4.58 (m, 0.5H), 4.68-4.70 (m, 1H), 4.80-4.83 (m, 0.5H), 4.89-4.93 (m, 1H), 5.26 (d, J = 3.96Hz, 1H), 6.64 (t, J = 52.2Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.12Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.08Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.12Hz, 2H), 8.05-8.08 (dd, J_1 = 8.04Hz, J_2 = 2.2Hz, 1H), 8.2 (d, J = 2.12Hz, 1H). LC-MS (m/z): 454 [M+H].

Step 2 Preparation of 2,2-Difluoro-N-[(1S,2R)-2-(4-{6-[1-(2-fluoroethylamino)-ethyl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl]-acetamide



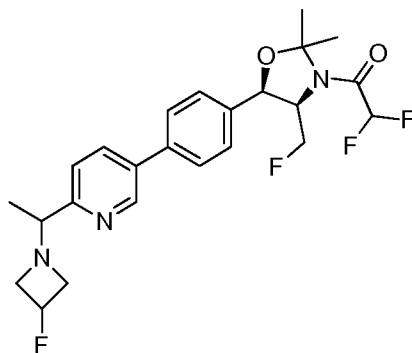
5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.29 (d, *J* = 6.72Hz, 3H), 2.36-2.38 (m, 1H), 2.60-2.61 (m, 1H), 3.84 (bs, 1H), 4.29-4.32 (m, 1.5H), 4.35-4.38 (m, 1H), 4.39-4.42 (m, 0.5H), 4.49-4.50 (m, 1H), 4.55-4.58 (m, 0.5H), 4.65-4.70 (m, 0.5H), 4.88 (bs, 1H), 5.93 (bs, 1H), 6.20 (t, *J* = 53.76Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.24Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.12Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.28Hz, 2H), 8.03-8.06 (dd, *J*₁ = 2.4Hz, *J*₂ = 8.2Hz, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.2Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 8.64Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 414.2.

Example 63 2,2-Difluoro-N-[(1S,2R)-2-(4-{6-[1-(3-fluoro-azetidin-1-yl)-ethyl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl]-acetamide



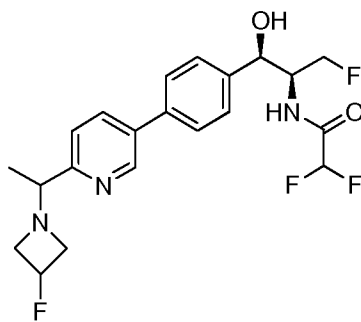
This compound is prepared by using procedure same as in Example 60.

20 2,2-Difluoro-1-[(4S,5R)-5-(4-{6-[1-(3-fluoro-azetidin-1-yl)-ethyl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl]-ethanone



LC-MS (m/z): 426 [M+H].

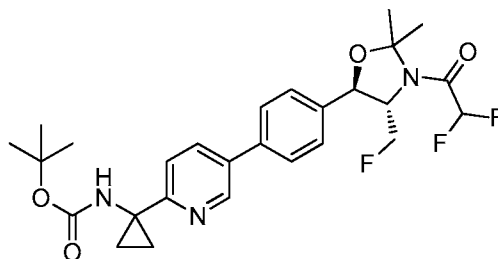
2,2-Difluoro-N-[(1S,2R)-2-(4-{6-[1-(3-fluoroazetidin-1-yl)ethyl]pyridin-3-yl}-
5 phenyl)-1-fluoromethyl-2-hydroxyethyl]-acetamide



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.19 (d, J = 6.52Hz, 3H), 3.03-3.31 (m, 2H),
3.52-3.60 (m, 2H), 4.28-4.38 (m, 1.5H), 4.40-4.44 (m, 0.5H), 4.54-4.55 (m, 0.5H),
4.64-4.67 (m, 0.5H), 4.87 (m, 1H), 5.08-5.10 (m, 0.5H), 5.22-5.25 (m, 0.5H), 5.93
10 (bs, 1H), 6.20 (t, J = 53.68Hz, 1H), 7.43-7.46 (m, 3H), 7.68 (d, J = 8.24Hz, 2H),
8.03-8.05 (dd, J₁ = 2.36Hz, J₂ = 8.12Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.04Hz, 2H), 8.87(d, J
= 8.68Hz, 1H). LC-MS (m/z): 426.2 [M+H].

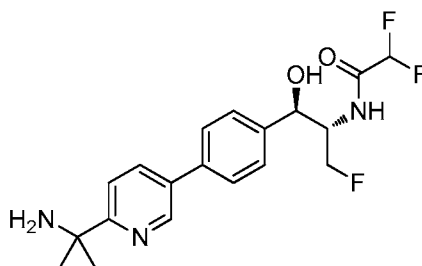
Example 64 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-
15 yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide

Step 1 Preparation of tert-butyl (1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(
(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)cyclopropyl)-
carbamate



Following the general procedure of Example 22, Step 1 and making non-critical variations but using tert-butyl (1-(5-bromopyridin-2-yl)cyclopropyl)carbamate (Previously described in WO 2012/076063, Description 11, p.41) the title compound is obtained (535mg) m/z (CI) 520 [M+H].

Step 2 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide



Following the general procedure of Example 2, Step 2 and making non-critical variations but using tert-butyl (1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)cyclopropyl)-carbamate the title compound is obtained (323mg) ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.9-1.05 (m, 2H), 1.2-1.3 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 4.2-4.4 (m, 1.5H), 4.4-4.6 (m, 1H), 4.6-4.7 (m, 0.5H), 4.85 (t, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.2 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.8 (d, 1H). m/z (CI) 380 [M+H].

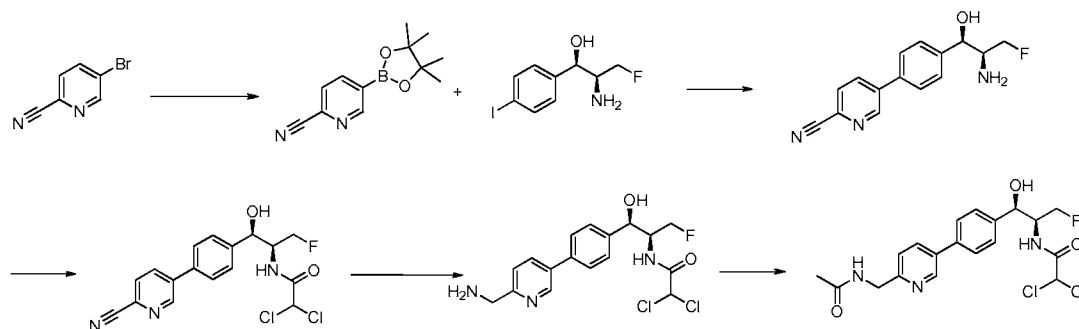
The following derivatives of the title compound of Example 64 can be prepared by methods known in the art, including those described in Example 95 A below:

N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide;
 (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium;
 (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;

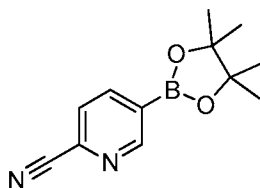
(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium; and
(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate.

5

Example 65 Preparation of N-((1S,2R)-2-{4-[6-(Acetylamino-methyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl)-2,2-dichloro-acetamide

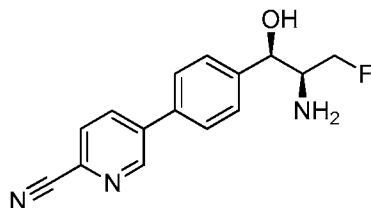


10 Step 1 Preparation of 5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine-2-carbonitrile



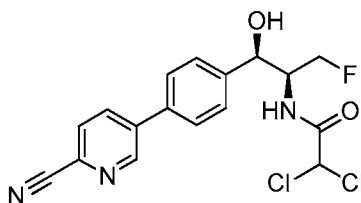
To a solution of 5-Bromo-pyridine-2-carbonitrile (2 g, 10.92 mmol) in Dioxane (60mL) is added bispinacolato diborane (3.33 g, 13.11 mmol) and Potassium acetate (1.6 g, 16.39 mmol) and reaction mixture is degassed and added
15 tricyclohexyl phosphine (0.4g, 1.42mmol), and $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.5g, 0.546mmol) and heated to 90°C for overnight. Diluted with water and ethyl acetate. The organic layer was separated, dried over sodium sulphate and solvent is evaporated *in vacuo* to give crude material, which is purified by column chromatography eluting
20 in 6-8% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (1.0g): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.35(s, 12H), 7.66 (d, $J=7.76\text{Hz}$, 1H), 8.17 (d, $J=8.88\text{Hz}$, 1H), 9.00 (s, 1H).

25 Step 2 Preparation of 5-[4-((1R,2S)-2-Amino-3-fluoro-1-hydroxy-propyl)-phenyl]-pyridine-2-carbonitrile



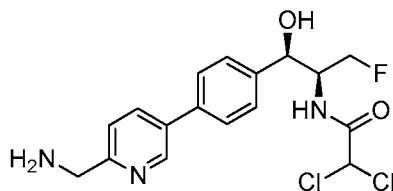
To a solution of 5-(4,4,5,5-Tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridine-2-carbonitrile (0.5g, 2.17mmol) in dimethoxyethane (10 mL) and water (3mL) is added (1R,2S)-2-Amino-3-fluoro-1-(4-iodo-phenyl)-propan-1-ol (0.65g, 2.20 mmol) and Cs₂CO₃ (2.15g, 6.59mmol), and degassed with nitrogen followed by addition of Pd(PPh₃)₄ (0.25g, 0.21mmol) and heated the reaction mixture to 90°C for 1.5 hours. Solvent is evaporated *in vacuo*, to get crude material purified by column chromatography eluting in 2.5 to 3% methanol in CH₂Cl₂ to afford the title compound (0.3g) as impure. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.09-3.18 (m, 1H), 3.48 (s, 1H), 4.24 – 4.28 (m, 0.5H), 4.36 – 4.41 (m, 1H), 4.49 – 4.52 (m, 0.5H), 4.64 (d, J = 6.16Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.16Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.24Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.2, 1H), 8.0 (dd, J₁ = 8.16Hz, J₂ = 2.32Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.76Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 272.00.

Step 3 Preparation of 2,2-Dichloro-N-{(1S,2R)-2-[4-(6-cyano-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl}-acetamide



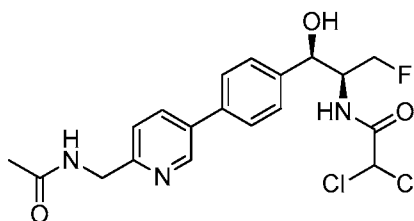
To the solution of 5-(4-((1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-hydroxypropyl)phenyl)pyridine-2-carbonitrile (0.5g, 1.1mmol) in methanol (5 mL) is added triethylamine (0.22g, 2.2mmol) and ethyl dichloro acetate (0.34g, 2.2mmol) and reaction mixture is stirred at room temperature for 16 hours. The solvent is evaporated *in vacuo* and the crude material purified by column chromatography on silica gel using methanol/CH₂Cl₂ to afford the title compound (200mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.26 – 4.35 (m, 1H), 4.36 – 4.37 (m, 0.5H), 4.45 – 4.51 (m, 1H), 4.59 – 4.63 (m, 0.5H), 5.02 (d, J = 3.28Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.2Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.04Hz, 1H), 7.96 (dd, J₁ = 8.08Hz, J₂ = 2.2Hz, 1H), 8.85 (d, J = 1.64Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 379.70.

Step 4 Preparation of N-((1S,2R)-2-[4-(6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl)-2,2-dichloro-acetamide



- 5 To an ice cold solution of lithium aluminum hydride (0.048g, 1.33mmol, 4.0eq) in tetrahydrofuran (10mL) to -40°C is added a solution of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-1-(4-(6-cyanopyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)acetamide (0.13g, 0.34mmol) in tetrahydrofuran (5mL) at -40°C. Further lithium aluminum hydride is added (0.012g, 0.33mmol) three times and reaction mixture is stirred
- 10 at -40°C for 4 hours. The reaction mixture is quenched with saturated aqueous sodium sulphate and stirred for 15 minutes followed by filtration. The filtrate is evaporated *in vacuo* and the crude material purified by column chromatography on silica gel using methanol/ CH₂Cl₂ and ammonia to afford title compound (43mg): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 4.20 – 4.24 (m, 2H), 4.27 – 4.29 (m,
- 15 0.5H), 4.39 – 4.43 (m, 0.5H), 4.56 – 4.59 (m, 1H), 4.67 – 4.69 (m, 0.5H), 4.89 – 4.90 (m, 1H), 5.99 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.46 – 7.48 (m, 3H), 7.64 – 7.69 (m, 3H), 8.06 – 8.10 (m, 1H), 8.63 (d, J= 8.76Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 386.10.

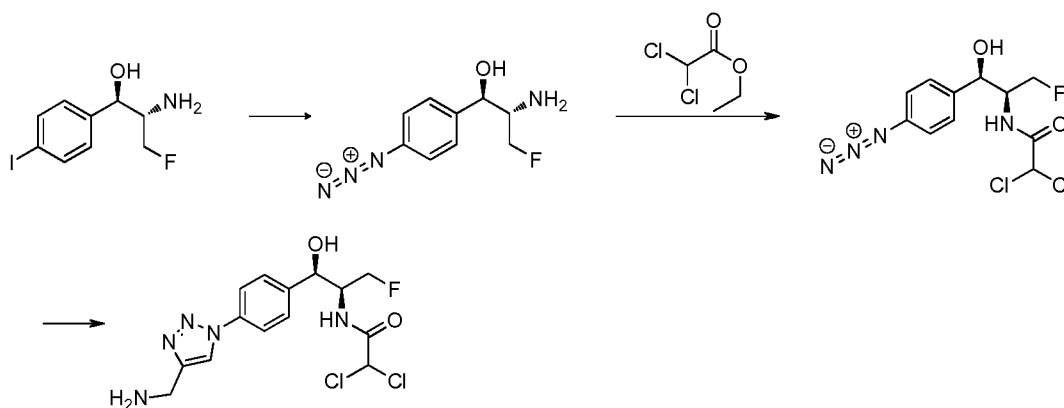
- 20 Step 5 Preparation of N-((1S,2R)-2-[4-[6-(Acetylamino-methyl)-pyridin-3-yl]-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl)-2,2-dichloro-acetamide



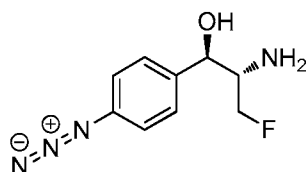
- To a stirred solution of crude N-((1S,2R)-2-[4-(6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl)-2,2-dichloro-acetamide (30mg,
- 25 0.077mmol) in CH₂Cl₂ (2mL) is added triethyl amine (8mg, 0.078mmol) and acetic anhydride (20mg, 0.198) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 6h. Diluted with water and extracted with CH₂Cl₂ dried over

sodium sulphate and solvent is evaporated *in vacuo* to give crude, which is purified by silica gel prep TLC using the mobile phase 10% methanol in CH₂Cl₂ to afford title compound (5mg): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: (s, 3H), 4.30-4.34 (m, 1H), 4.45 (d, J= 5.96Hz, 2H), 4.48-4.51 (m, 1H), 4.55-4.58 (m, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 6.99 (bs, 1H), 7.34-7.36 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.62-7.67(m, 2H), 7.96 (dd, J1=8.2Hz, J2=2.4Hz, 1H), 8.76 (d, J=2.2Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 428.10.

Example 66 Preparation of N-[(1S, 2R)-2-[4-(4-Aminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl]-2,2-dichloro-acetamide



Step 1 Preparation of (1R,2R)-2-Amino-1-(4-azido-phenyl)-3-fluoro-propan-1-ol

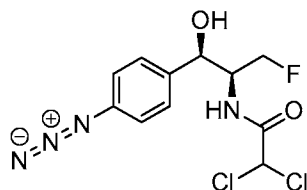


15

To the stirred solution of (1R,2R)-2-Amino-3-fluoro-1-(4-iodo-phenyl)-propan-1-ol (1g, 3.38mmol) in dimethylsulfoxide: water (9:1, 10mL) is added NaN₃ (0.26g, 3.99mmol), Na-ascorbate (0.1g, 0.50mmol), CuSO₄·5H₂O (0.17g, 0.68mmol), L-proline (78mg, 0.67mmol), K₂CO₃ (93mg 0.67mmol) and resulting reaction mixture heated to 60 °C for 5 hours. Diluted with cold water and extracted with ethylacetate and washed with excess of water and brine. Organic layer dried over sodium sulphate and solvent is evaporated *in vacuo* to get the crude title compound (0.6g, crude), used as such in next step. LC-MS (*m/z*): [M+H] = 211.2.

20

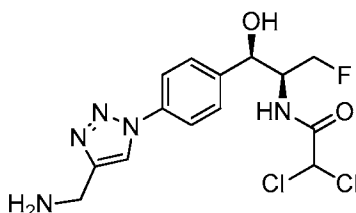
Step 2 Preparation of ((N-[(1S, 2R)-2-(4-Azido-phenyl)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl]-2, 2-dichloro-acetamide



To the stirred solution of (1R,2R)-2-Amino-1-(4-azido-phenyl)-3-fluoro-propan-1-ol (600mg, 2.83mmol) in methanol (6.5 mL) is added triethyl amine (0.57g, 5.64mmol) and ethyl dichloroacetate (0.88g, 5.60mmol). Resulting reaction mixture is stirred under nitrogen at room temperature for 16 hours. Solvent is evaporated *in vacuo* to get the crude material purified by column chromatography eluting in 0.5% methanol in dichloromethane to afford the title compound (150mg). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.40-4.41 (m, 1H), 4.24-4.26 (m, 0.5H), 4.36-4.38 (m, 0.5H), 4.52-4.54 (m, 0.5H), 4.64-4.66 (m, 0.5H), 4.84 (t, 1H, *J*= 3.64 Hz), 5.96 (d, 1H, *J*= 4.24 Hz), 6.49 (s, 1H), 7.05 (d, 2H, *J*= 8.48Hz), 7.38 (d, 2H, *J*= 8.44 Hz), 8.58 (d, 1H, *J*= 8.98 Hz). LC-MS (*m/z*): [M-H] = 318.8.

15

Step 3 Preparation of (N-[(1S, 2R)-2-[4-(4-Aminomethyl-[1,2,3]triazol-1-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl]-2,2-dichloroacetamide)

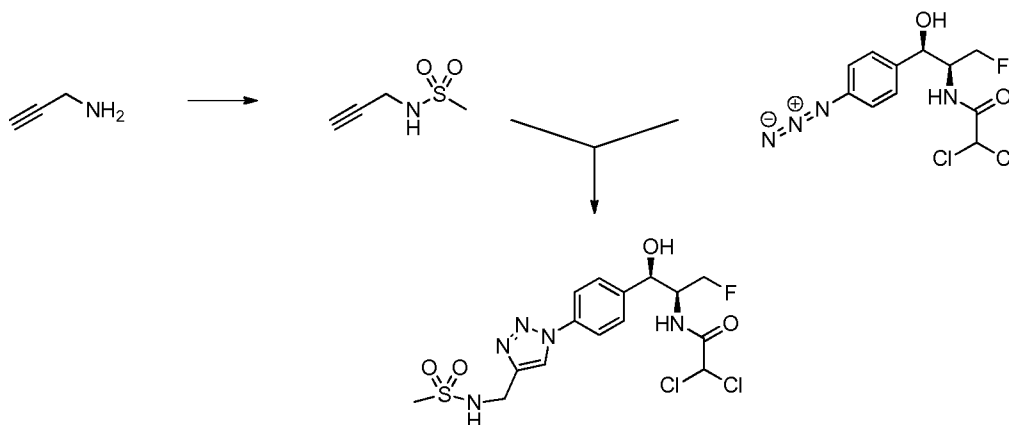


To the solution of ((N-[(1S, 2R)-2-(4-Azido-phenyl)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl]-2, 2-dichloro-acetamide (150mg, 0.465mmol) in tert-butylalcohol: water (1:1, 3mL) is added Na-ascorbate (12mg, 0.060mmol), CuSO₄·5H₂O (3mg, 0.012mmol), propargyl amine (26mg, 0.472mmol) resulting reaction mixture stirred at room temperature for 16 hours. Solvent is evaporated *in vacuo* to get the crude material purified by column chromatography eluting in 25-40% methanol in dichloromethane and washed with diethyl ether and dried under vacuum to afford the title compound (25mg). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.84 (s, 2H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.30-4.34 (m, 0.5H), 4.42-4.46 (m, 0.5H), 4.58-

25

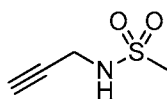
4.61 (m, 0.5H), 4.69-4.73 (m, 0.5H), 4.93 (bs, 1H), 6.07 (d, 1H, $J = 4.28$ Hz), 6.49 (s, 1H), 7.54 (d, 2H, $J = 8.48$ Hz), 7.81 (d, 2H, $J = 8.52$ Hz), 8.57 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, $J = 5.6$ Hz). LC-MS (m/z): $[M+H]^+ = 376.2$.

- 5 Example 67 Preparation of 2,2-Dichloro-N-((1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-{4-[4-(methanesulfonylamino-methyl)-[1,2,3]triazol-1-yl]-phenyl}-ethyl)-acetamide



Step 1 Preparation of N-Prop-2-ynyl-methanesulfonamide

10

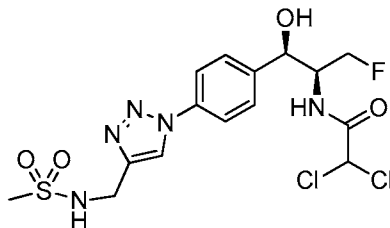


To a stirred solution of prop-2-ynylamine (1g, 18.18mmol) in pyridine (1.5 mL) is added mesyl chloride drop-wise at 0 °C. Resulting reaction mixture stirred at room temperature for 2 hours. Solvent is evaporated *in vacuo* to get the crude which is washed with pentane and dried completely to afford the crude title compound (3.0g). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.36 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 3.32 (t, 1H, $J = 2.56$ Hz), 3.78 (d, $J = 2.48$ Hz, 2H), LC-Ms (m/z): $[M-H]^+ = 131.7$.

15

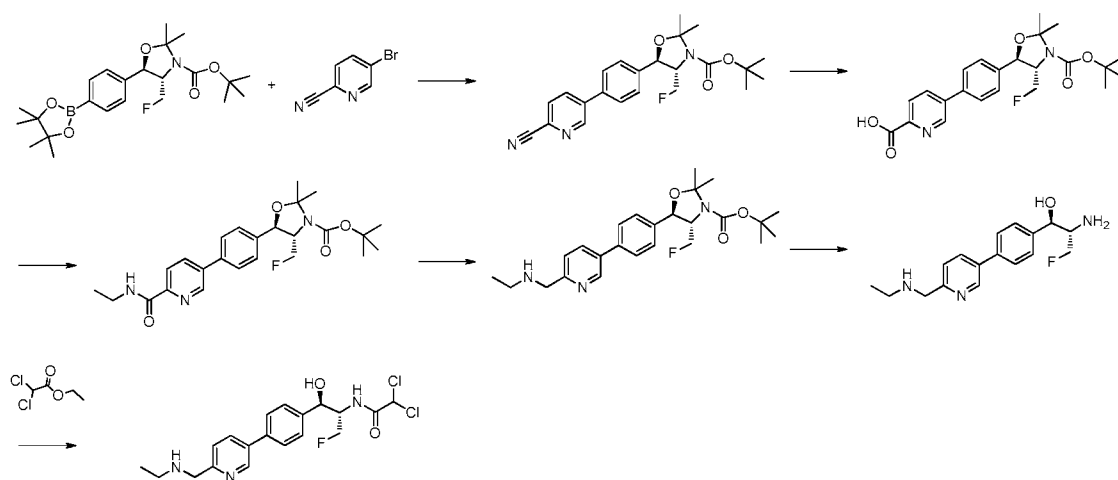
Step 2 Preparation of 2, 2-dichloro-N-((1R, 2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(4-(methyl sulfonamidomethyl)-1H-1, 2, 3-triazol-1-yl) phenyl) propan-2-yl)

20 acetamide

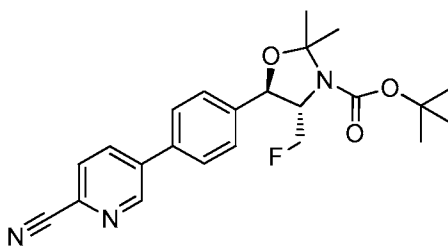


Following the general procedure of Example 66, Step 3 and making non-critical variations but using the product of step 1, Example 67 with the product of Example 66, Step 2 the title compound is obtained (45mg). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.95 (s, 3H), 4.25-4.26 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.33-4.34 (m, 0.5H),
 5 4.42-4.46 (m, 0.5H), 4.58-4.61 (m, 0.5H), 4.69-4.73 (m, 0.5H), 4.95 (t, 1H, J= 3.3 Hz), 6.08 (d, 1H, J= 3.92 Hz), 6.49 (s, 1H), 7.55 (d, 2H, J= 8.56 Hz), 7.84 (d, 2H, J= 8.6 Hz), 8.64 (d, 1H, J= 9.04 Hz), 8.70 (s, 1H). LC-MS (m/z): [M+H]⁺ = 453.9.

Example 68 Preparation of 2, 2-Dichloro-N-[(1S, 2R)-2-[4-(6-ethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl]-acetamide
 10



Step 1 (4S,5R)-5-[4-(6-Cyano-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

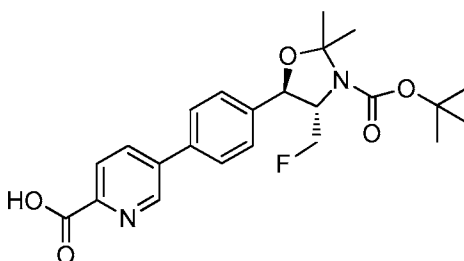


15

To stirred solution of (4S,5R)-4-Fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (0.75g, 1.72 mmol) in dimethoxyethane:water (8:2, 10mL) is added Cs₂CO₃ (1.12g, 3.44mmol) and 5-Bromo-pyridine-2-carbonitrile (0.347g, 1.89
 20 mmol). Reaction mixture is degassed with nitrogen for 30 minutes, followed by addition of Pd(PPh₃)₄ (0.199g, 0.172mmol). The resulting reaction mixture

heated to 90°C for 3 hours. Diluted with water (20mL) and ethyl acetate (40mL). The organic layer is separated, dried over sodium sulphate and solvent is evaporated *in vacuo* to get crude material purified by column chromatography eluting in 15% ethyl acetate in hexane to afford title compound (0.3g). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):δ: 1.43(s,9H) , 1.51 (s,3H), 1.63 (s,3H), 3.83-3.90 (m, 1H), 4.47-4.58 (m, 2H), 4.75-4.93 (m, 2H), 5.15 (d, 1H, *J* = 7.2Hz), 7.64 (d, 2H, *J* = 8.28 Hz), 7.87 (d, 2H, *J* = 8.24 Hz), 8.15 (d, 1H, *J* = 8.16 Hz), 8.36 (dd, 1H, *J* = 8.2 Hz, *J* = 2.2 Hz), 9.12 (d, 1H, *J* = 2.24Hz), LC-MS (*m/z*): [M+H] = 412.1.

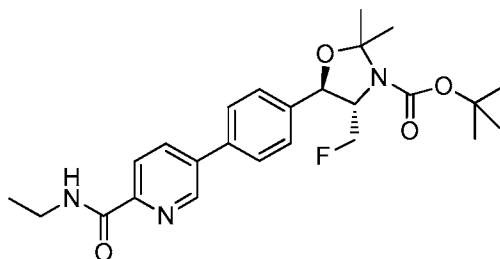
- 10 Step 2 Preparation of 5-[4-((4S,5R)-3-tert-Butoxycarbonyl-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl)-phenyl]-pyridine-2-carboxylic acid



- To the solution of (4S,5R)-5-[4-(6-Cyano-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (0.3g, 0.729 mmol) in methanol (3mL) is added KOH (0.409g, 7.29 mmol) at room temperature. Resulting reaction mixture heated at 65°C for 48 hours. Solvent is evaporated *in vacuo*, water (10mL) is added and aqueous layer is washed with CH₂Cl₂. Aqueous layer is acidified with saturated citric acid solution and extracted with CH₂Cl₂. Organic layer dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* to afford title compound (0.22g): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):δ: 1.43(s,9H) , 1.51 (s,3H), 1.64 (s,3H) , 3.84-3.90 (m, 2H), 4.45-4.59 (m, 2H), 4.77-5.0 (m, 2H), 5.14 (d, 1H, *J* = 7.2Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.08 Hz), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.12 Hz), 8.08 (d, 1H, *J* = 8.32 Hz), 8.23 (d, 1H, *J* = 8.68 Hz), 9.0 (s, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 431.2.

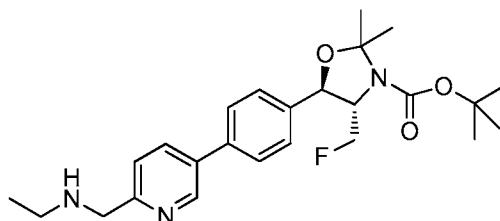
25

- Step 3 Preparation of (4S,5R)-5-[4-(6-Ethylcarbamoyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester



To a stirred solution of 5-[4-((4S,5R)-3-tert-butoxycarbonyl-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl)-phenyl]-pyridine-2-carboxylic acid (0.3g, 0.697 mmol) in dry tetrahydrofuran (5mL) is added ethyl amine (0.038g, 0.837mmol),
 5 diisopropylamine (0.27g, 2.092mmol) and 50% solution of triphenyl phosphine in ethyl acetate (0.332g, 0.66mL, 1.046mmol) and stirred at room temperature for 14 hours. Diluted with water and ethyl acetate, organic layer is separated and aqueous layer is extracted with ethyl acetate. Combined organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* to obtained crude material
 10 purified by column chromatography eluting in 3% methanol in CH₂Cl₂ to afford title compound (0.21g): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):δ: 1.13 (t, 3H, *J* = 6.98Hz), 1.44 (s,9H), 1.51 (s,3H), 1.64 (s, 3H), 3.34-3.37 (m, 2H), 3.84-3.91 (m, 1H), 4.47-4.59 (m, 1H), 4.76-4.95 (m, 2H), 5.15 (d, 1H, *J* = 7.24 Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.28 Hz), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.24 Hz), 8.09 (d, 1H, *J* = 8.20Hz), 8.29 (dd, 1H, *J* = 8.08 Hz, *J* = 2.2 Hz), 8.84 (t, 1H, *J* = 5.68Hz), 8.93 (d, 1H, *J* = 1.88Hz) LC-MS
 15 (*m/z*): [M+H] = 458.1.

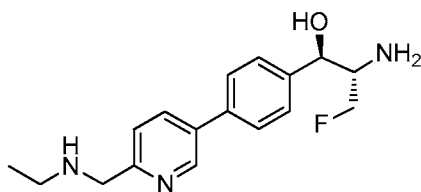
Step 4 Preparation of (4S,5R)-5-[4-(6-Ethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester



20 To a stirred solution of (4S,5R)-5-[4-(6-Ethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (0.21g, 0.459mmol) in dry tetrahydrofuran (5.25mL) is added 2 M toluene solution of BH₃.dimethylsulfide (0.104g, 1.378mmol) at 0°C. Reaction heated to 65°C for 16
 25 hours. Quenched with Methanol (2mL). Volatiles were removed under reduced pressure to obtain crude material purified by column chromatography eluting in 6

% methanol in CH₂Cl₂ to afford title compound (0.05g): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆):δ: 1.09 (t, 3H, *J* = 7.15Hz) , 1.43 (s, 9H), 1.51 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.82-3.89 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 2H), 5.12 (d, 1H, *J* = 7.24Hz), 7.52 (d, 1H, *J* = 8.20 Hz), 7.57 (d, 2H, *J* = 8.20 Hz), 7.75 (d, 2H, *J* = 8.24Hz), 8.09 (dd, 1H, *J* = 7.88 Hz, *J* = 2.08 Hz), 8.84 (d, 1H, *J* = 1.92Hz). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 444.

Step 5 Preparation of (1S,2S)-2-Amino-1-[4-(6-ethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-propan-1-ol



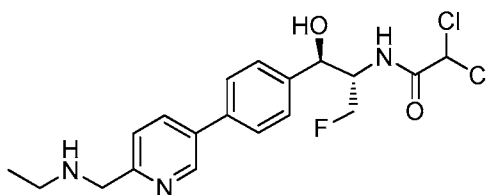
10

To a stirred solution of (4S,5R)-5-[4-(6-Ethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (0.05g, 0.112mmol) in CH₂Cl₂ (0.2mL) is added trifluoroacetic acid (0.2mL) at 0°C. Reaction mixture allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. The volatiles were removed under reduced pressure to obtain crude material purified by column chromatography eluting in 10% methanol in CH₂Cl₂ to afford crude title compound (0.04g, crude). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 304.2.

15

Step 6 Preparation of 2, 2-Dichloro-N-{(1S, 2R)-2-[4-(6-ethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl}-acetamide

20

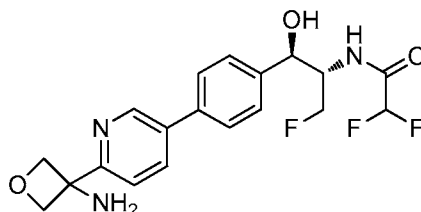


25

To a stirred solution of (1S,2S)-2-Amino-1-[4-(6-ethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-propan-1-ol (0.04g, 0.095mmol, crude) in dry methanol (0.17mL) is added ethyl dichloro acetate (0.03g, 0.191mmol) and triethylamine (0.0194g, 0.191mmol) at room temperature and resulting reaction mixture stirred for 16 hours. The volatiles removed under reduced pressure to obtain crude material purified by column chromatography eluting in 7% methanol in CH₂Cl₂ to afford

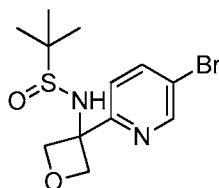
title compound (0.016g): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.04 (t, 3H, J = 7.09Hz), 2.54-2.58 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 4.19-4.22 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 0.5H), 4.39-4.43 (m, 0.5H), 4.56-4.59 (m, 0.5H), 4.67-4.71 (m, 0.5H), 4.89-4.90 (m, 1H), 5.99 (d, 1H, J = 4.2Hz), 6.52 (s, 1H), 7.45-7.50 (m, 3H), 7.65 (d, 2H, J = 8.2Hz), 8.02 (dd, 1H, J = 8.2Hz, J = 2.4Hz), 8.62 (d, 1H, J = 8.72Hz), 8.77 (d, 1H, J = 2.2Hz). LC-S (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 414$.

Example 69 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide



10

Step 1 Preparation of N-(3-(5-bromopyridin-2-yl)oxetan-3-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide



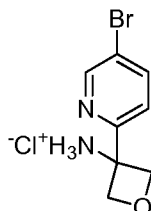
To a toluene (20 ml) solution of 2,5-dibromopyridine (1.93 g, 8.16 mmol) that is cooled to -78°C in an atmosphere of nitrogen is added n-butyllithium (2.5 M in hexanes, 3.6 ml, 8.98 mmol) dropwise via syringe over a period of five minutes. The reaction mixture is stirred at -78°C for ten minutes more before 2-methyl-N-(oxetan-3-ylidene)propane-2-sulfinamide (1.43 g, 8.16 mmol) is added all at once as a concentrated solution in toluene. The reaction is stirred for 30 minutes at -78°C and for 20 minutes at 0°C before it is quenched with saturated aqueous ammonium chloride (5 ml). The volatiles were removed by rotary evaporation at reduced pressure. The residual material is partitioned between water (20 ml) and methylene chloride (50 ml). The aqueous is extracted once more with methylene chloride (30 ml). The combined extracts were concentrated and the residual material is subjected to flash column chromatography using a gradient of acetone in hexanes (20% to 75% over 5 column volumes) to provide N-(3-(5-bromopyridin-2-yl)oxetan-3-yl)-2-methylpropane-2-sulfinamide (850 mg): ^1H

20

25

NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.32 (s, 9 H) 4.91 - 4.97 (m, 2 H) 5.13 (d, 1 H) 5.34 (d, 1 H) 7.78 (d, 1 H) 8.04 (m, 1 H) 8.68 (d, 1 H); *m/z* (CI) 333, 335 [M+H]⁺.

Step 2 Preparation of 3-(5-bromopyridin-2-yl)oxetan-3-aminium chloride

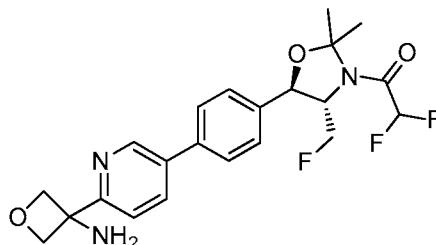


5

To a methanol (15 ml) solution of N-(3-(5-bromopyridin-2-yl)oxetan-3-yl)-2-methylpropane-2-sulfonamide (850 mg, 2.55 mmol) that had been cooled to 0°C is added 4N HCl in dioxane (1.3 ml, 5.2 mmol). The solution is stirred for 1 hour at 0°C. The volatiles were removed by rotary evaporation at low pressure. After several evaporation cycles using acetonitrile (3 x 10 ml) the title product is obtained (584 mg): *m/z* (CI) 229, 231 [M+H]⁺.

10

Step 3 Preparation of 1-((4S,5R)-5-(4-(6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-yl)-2,2-difluoroethanone



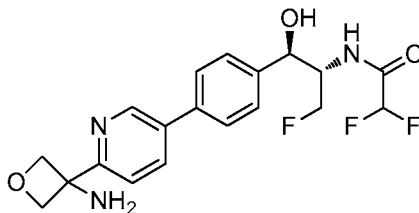
15

To a toluene/ethanol (15 ml toluene, 12 ml ethanol) solution of 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)oxazolidin-3-yl)ethanone (594mg, 1.44 mmol) is added 3-(5-bromopyridin-2-yl)oxetan-3-aminium chloride (434 mg, 1.44 mmols), sodium bicarbonate (3mL of a 2M solution) and Pd(dppf)₂Cl₂ (150 mg, 0.2 mmol)). The reaction mixture is heated to 80 °C while stirring under nitrogen for two hours. The reaction is cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate (60 ml). The mixture is washed water (2 x 10 ml). The organic phase is dried over sodium sulfate and concentrated. The residual material is purified on silica gel (mobile phase 6% methanol in methylene chloride) to give the title compound (436 mg, 70%): *m/z* (CI) 436 [M+H]⁺.

20

25

Step 4 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide

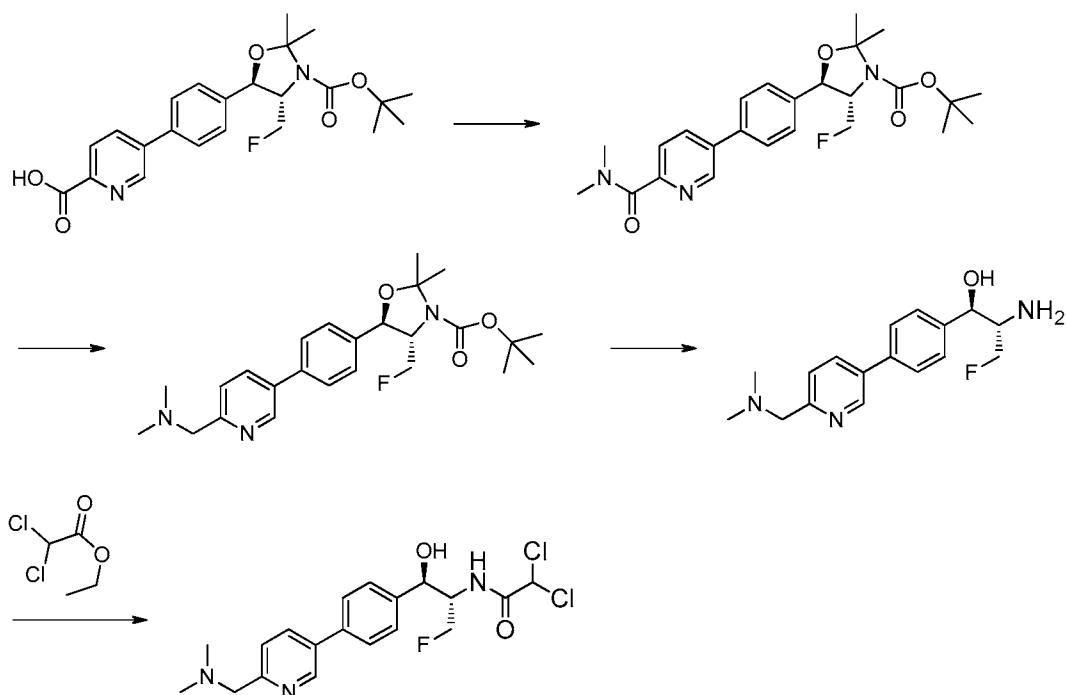


5 Following the general procedure of Example 2, Step 2 and making non-critical variations but using the product of Step 3, Example 69 the title compound is obtained (132 mg): ^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) 4.30 - 4.37 (m, 0.5 H) 4.38 - 4.49 (m, 1.5 H) 4.55 (0.5 H) 4.62 - 4.70 (m, 0.5 H) 4.82 (d, $J=6.57$ Hz, 2 H) 5.00 (d, $J=4.29$ Hz, 1 H) 5.04 (d, $J=6.57$ Hz, 2 H) 5.86 - 6.16 (m, 1 H) 7.54 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.68 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.78 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.11 (dd, $J=8.21$, 2.40 Hz, 1 H) 8.85 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H); m/z (CI) 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

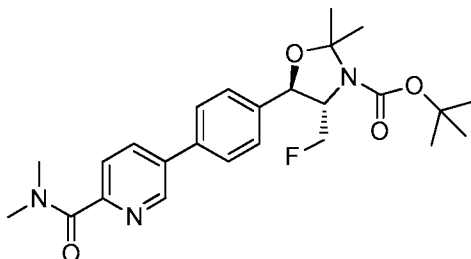
The following derivatives of the title compound of Example 69 can be prepared by methods known in the art:

15 (1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
 (1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate; and
 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide.

Example 70 Preparation of 2, 2-Dichloro-N-((1S, 2R)-2-[4-(6-dimethylamino-methyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl)-acetamide



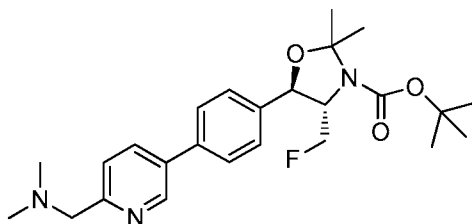
Step 1 Preparation of (4S,5R)-5-[4-(6-Dimethylcarbamoyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester



- 5 To a stirred solution of 5-[4-((4S,5R)-3-tert-Butoxycarbonyl-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl)-phenyl]-pyridine-2-carboxylic acid (220mg, 0.511 mmol) in dry tetrahydrofuran (6mL) is added solution of N,N-dimethyl amine, 2 M in tetrahydrofuran (28mg, 0.31mL, 0.61mmol), diisopropylamine (198mg, 1.534mmol) and 50% solution of triphenylphosphine in ethyl acetate (244mg, 0.49mL, 0.767mmol) at room temperature. Resulting reaction mixture stirred at
- 10 same temperature for 14 hours. Diluted with water and ethyl acetate, organic layer is separated and aqueous layer is extracted with ethyl acetate. Combined organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* under reduced pressure to obtain crude material purified by column
- 15 chromatography eluting in 3% methanol in CH₂Cl₂ to afford title compound (100mg): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.44 (s,9H) , 1.51 (s,3H), 1.64 (s,3H), 3.00 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.60-3.61 (m, 0.5H), 3.84-3.90 (m, 1.5H), 4.00-4.05

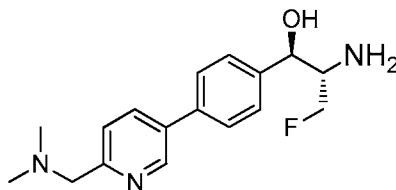
(m, 0.5H), 4.08-4.12 (m, 0.5H), 5.13 (d, 1H, $J = 7.24$ Hz), 7.60 (d, 2H, $J = 8.24$ Hz), 7.64 (d, 1H, $J = 8.20$ Hz), 7.81 (d, 2H, $J = 8.32$ Hz), 8.22 (dd, 1H, $J = 8.16$ Hz, $J = 2.32$ Hz), 8.91 (d, 1H, $J = 1.88$ Hz), LC-MS (m/z): $[M+H] = 458.2$.

- 5 Step 2 Preparation of (4S,5R)-5-[4-(6-Dimethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2, 2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester



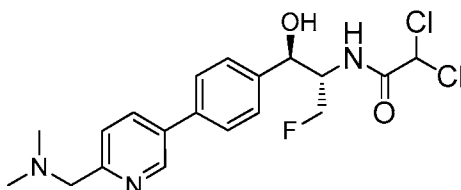
- To a stirred solution of (4S,5R)-5-[4-(6-Dimethylcarbamoyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (260mg, 0.569mmol) in dry tetrahydrofuran (6.5mL) is added 2M toluene solution $BH_3 \cdot DMS$ (130mg, 1.708mmol) at $0^\circ C$. Reaction heated to $65^\circ C$ for 16 hours. Methanol is added to reaction mixture and heated at $65^\circ C$ for 2 hours. Volatiles are removed under reduced pressure to obtain crude material purified by column chromatography eluting in 5% methanol in CH_2Cl_2 to afford the title compound (50mg); LC-MS (m/z): $[M+H] = 444$.

- Step 3 Preparation of (1S,2S)-2-Amino-1-[4-(6-dimethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-propan-1-ol



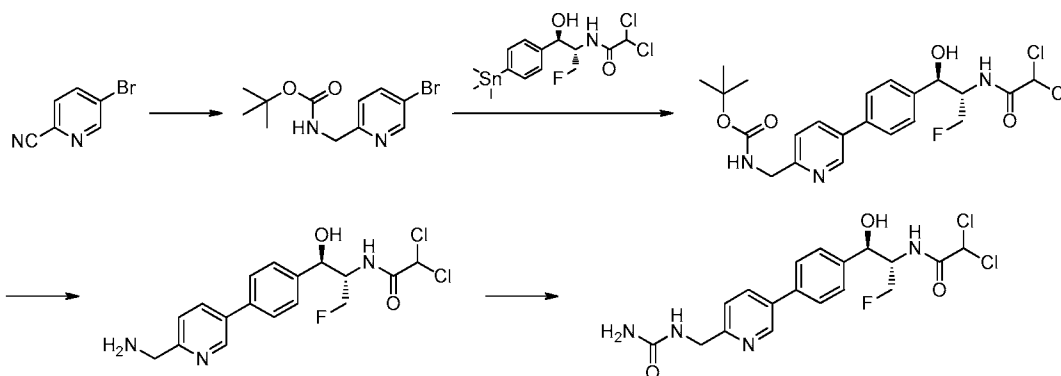
- To a stirred solution of (4S, 5R)-5-[4-(6-Dimethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2, 2-dimethyl-oxazolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (80mg, 0.180mmol) in CH_2Cl_2 (0.32mL) is added trifluoroacetic acid (0.32mL). Reaction mixture allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. The volatiles are removed under reduced pressure to obtain crude material purified by column chromatography eluting in 40% methanol in CH_2Cl_2 to afford the title compound (60mg). LC-MS (m/z): $[M+H] = 304.1$.

Step 4 Preparation of 2, 2-Dichloro-N-{(1S, 2R)-2-[4-(6-dimethylamino-methyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl}-acetamide

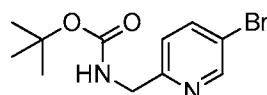


To a stirred solution of (1S,2S)-2-Amino-1-[4-(6-dimethylaminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-3-fluoro-propan-1-ol (60mg, 0.143mmol) in dry methanol (0.26mL) is added ethyl dichloroacetate (45mg, 0.287mmol) and triethylamine (29mg, 0.287mmol) at room temperature and reaction mixture stirred for 24 hours. Solvent is evaporated *in vacuo* and the crude material purified by column chromatography eluting in 6% methanol in CH₂Cl₂ to afford title compound (13mg): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.20 (s, 6H) , 3.54 (s, 2H), 4.17-4.24 (m, 1H) , 4.27-4.31 (m, 0.5H), 4.39-4.41 (m, 0.5H), 4.56-4.58 (m, 0.5H), 4.59-4.71 (m, 0.5H), 4.89 (m, 1H), 4.99 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 6.52 (s, 1H), 7.45-7.49 (m, 3H), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.24 Hz), 8.03 (dd, 1H, *J*₁ = 8.08 Hz, *J*₂ = 2.4 Hz), 8.64 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz), 8.77 (d, 1H, *J* = 2.04 Hz). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 414.

Example 71 Preparation of 2, 2-Dichloro-N-{(1S, 2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-[4-(6-ureidomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-ethyl}-acetamide



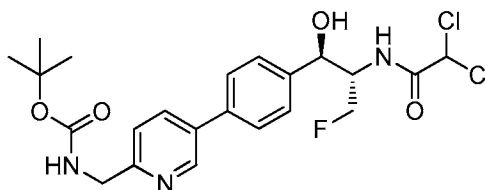
Step 1 Preparation of (5-Bromo-pyridin-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester



To a solution of 5-Bromo-pyridine-2-carbonitrile (2g, 10.92mmol, 1eq) in methanol (20.0 mL) is added NiCl₂·6H₂O (0.259g, 1.09mmol, 0.1eq) and di-tert-

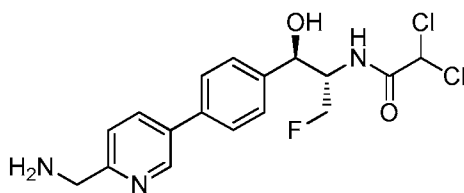
butyldicarbonate (4.76g, 21.85mmol, 2eq). To this resulting mixture is added NaBH₄ (0.830g, 21.57mmol, 2eq) at 0°C (NaBH₄ is added in portions). The resulting reaction mixture is stirred at room temperature for 16 hours. Solvent is evaporated *in vacuo* and the residue diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer is dried over Na₂SO₄ and solvent is evaporated *in vacuo* to give crude material which is purified by column chromatography eluting in 10% ethyl acetate/n-Hexane to afford the title compound (1.2g): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.44(s, 9H), 4.37(d, 2H, J=5.52 Hz), 5.41 – 5.44(bs, 1H), 7.18(d, 1H, J=8.32 Hz), 7.76 (dd, 1H, J₁=2.26 Hz, J₂=8.30 Hz), 8.58 (d, 1H, J=4 Hz). LC-
 10 Ms (m/z): [M+H] = 286.9.

Step 2 Preparation of (5-{4-[(1R, 2S)-2-(2,2-Dichloro-acetyl-amino)-3-fluoro-1-hydroxy-propyl]-phenyl}-pyridin-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester



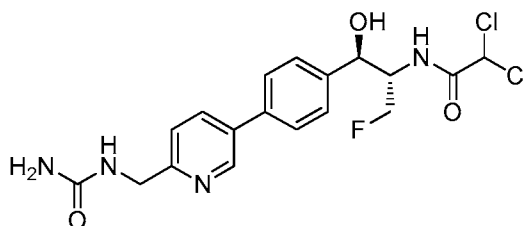
To a solution of the product of Step 1, Example 71 (1.4g, 3.16mmol) in N-Methyl-2-pyrrolidone (70.0 mL) is added (5-Bromo-pyridin-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (0.905g, 3.16 mmol) and lithium chloride (0.399g, 9.501mmol). The resulting solution bubbled with nitrogen gas for 15 minutes and
 20 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.222g, 0.316mmol) is added. The resulting reaction mixture heated to 60 °C for 9 hours. The reaction mixture is cooled, diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic layer dried over sodium sulfate and solvent is evaporated *in vacuo* to give a crude material, which is further purified using column chromatography eluting in 10% methanol in CH₂Cl₂ to afford the
 25 title compound (220mg): LC-MS (m/z): [M+H] = 483.8.

Step 3 Preparation of N-[(1S,2R)-2-[4-(6-Aminomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl]-2,2-dichloro-acetamide trifluoro acetic acid salt



To a solution of (5-{4-[(1R,2S)-2-(2,2-Dichloro-acetylamino)-3-fluoro-1-hydroxy-propyl]-phenyl}-pyridin-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (0.212g, 0.437mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) is added triethylamine (1.0 mL) in drop wise manner at 0°C . The resulting reaction mixture is stirred for 2 hours at room temperature. Solvent is evaporated *in vacuo* to give a residue, which is stripped with toluene (2 x 5 mL) to afford title compound (0.250g): LC-MS (*m/z*): $\text{M}+\text{H} = 386.1$.

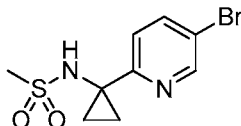
Step 4 Preparation of 2, 2-Dichloro-N-[(1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-[4-(6-ureidomethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-ethyl]-acetamide



To a solution of the product of step 3, Example 71 (0.250g, 0.649 mmol) in mixture of 1,4-dioxane (16.0 mL) and water (4.0 mL) is added potassium isocyanate (0.057g, 0.714mmol). The resulting reaction mixture heated to 90°C for 2 hours. The reaction mixture is cooled and diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer is washed with water and brine, dried over sodium sulfate and solvent is evaporated *in vacuo* to give a crude material which is purified using column chromatography eluting in 2% methanol in CH_2Cl_2 to afford the title compound (0.018g): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 4.20-4.22(m, 1H), 4.22-4.24(m, 0.5H), 4.30(d, 2H, $J = 6$ Hz), 4.39-4.43(m, 0.5H), 4.56-4.59(m, 0.5H), 4.67-4.71(m, 0.5H), 4.89(t, 1H, $J = 3.6$ Hz), 5.65(s, 2H), 6.00(d, 1H, $J = 3.1$ Hz), 6.52(s, 1H), 6.56(t, 1H, $J = 5.68$ Hz), 7.35(d, 1H, $J = 8.16$ Hz), 7.46(d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.66(d, 2H, $J = 8.24$ Hz), 8.02-8.05(dd, 1H, $J_1 = 2.32$ Hz, $J_2 = 8.16$ Hz), 8.65(d, 1H, $J = 8.84$ Hz), 8.78(d, 1H, $J = 2.08$ Hz). LC-MS (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}] = 429.0$.

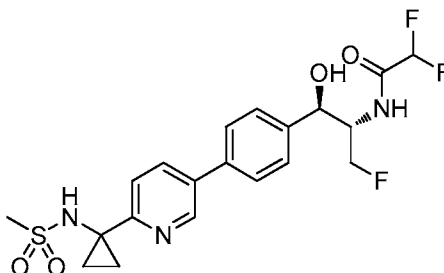
Example 72 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(1-(methylsulfonamido)cyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

Step 1 Preparation of N-(1-(5-bromopyridin-2-yl)cyclopropyl)methanesulfonamide



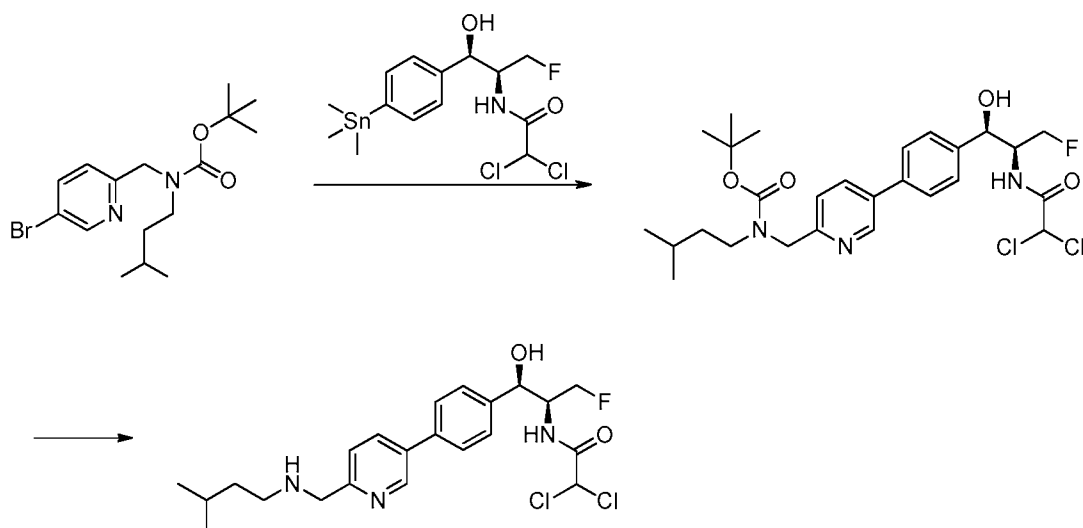
Commercially available 1-(5-bromopyridin-2-yl)cyclopropanamine dihydrochloric acid salt (494mg, 1.73mmol) is dissolved in CH₂Cl₂ (11.5mL, 0.15M) and had 3.1eq. of triethylamine (543mg, 5.36mmol) added to it. 1.1eq. of methanesulfonyl chloride (218mg, 1.9mmol) is then added and the mixture stirred for 16 hours. Dichloromethane (20mL) is added and washed with NaHCO₃ (sat, aq). The solvent is evaporated to give the title compound (310mg): *m/z* (CI) 293 [M+H].

Step 2 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(1-(methylsulfonamido)cyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

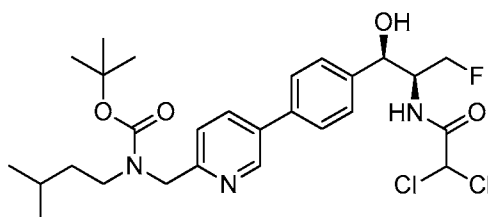


Following the general procedure of Example 9 - Step 2 and making non-critical variations but using the product of Example 72 – Step 1 and Example 17 – Step 3 the title compound is obtained (310mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.4-1.45 (m, 2H), 1.45-1.5 (m, 2H), 2.9 (s, 3H), 4.2-4.35 (m, 1.5H), 4.35-4.45 (m, 0.5H), 4.45-4.6 (m, 0.5H), 4.6-4.7 (m, 0.5H), 4.85 (t, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.2 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.8 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.8 (d, 1H). *m/z* (CI) 458 [M+H].

Example 73 Preparation of 2, 2-Dichloro-N-[(1S, 2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-(4-{6-[(3-methyl-butylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-acetamide

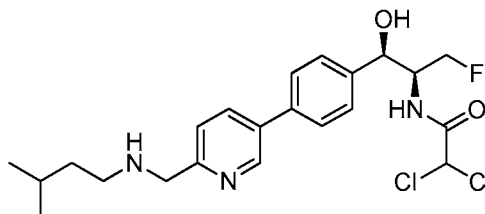


Step 1 Preparation of (5-{4-[(1R, 2S)-2-(2, 2-Dichloro-acetylamino)-3-fluoro-1-hydroxy-propyl]-phenyl}-pyridin-2-ylmethyl)-(3-methyl-butyl)-carbamic acid tert-butyl ester



To a solution 2,2-Dichloro-N-[(1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-(4-trimethyl stannanyl-phenyl)-ethyl]-acetamide (100mg, 0.226mmol) in *N*-Methyl-2-pyrrolidone (1.5 mL) is added (5-Bromo-pyridin-2-ylmethyl)-(3-methyl-butyl)-carbamic acid tert-butyl ester (81mg, 0.226mmol) and resulting solution bubbled with nitrogen gas for 15 minutes. To this reaction mixture is added $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21mg, 0.022mmol) and $\text{P}(2\text{-fur})_3$ (11mg, 0.045mmol) under nitrogen atmosphere. The resulting reaction mixture heated to 80°C for 18 hours. Cooled, diluted with water and extracted with ethyl acetate. The organic layer dried over sodium sulfate and solvent is evaporated *in vacuo* to give a crude material purified using column chromatography eluting in 2.4% methanol in CH_2Cl_2 to afford the title compound (10mg). LC-MS (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}] = 556.1$.

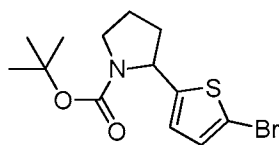
Step 2 Preparation of 2, 2-Dichloro-N-[(1S, 2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-(4-{6-[(3-methyl-butylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-acetamide



To a solution of (5-{4-[(1R, 2S)-2-(2, 2-Dichloro-acetyl-amino)-3-fluoro-1-hydroxy-propyl]-phenyl}-pyridin-2-ylmethyl)-(3-methyl-butyl)-carbamic acid tert-butyl ester (8mg, 0.014mmol) in dry CH₂Cl₂ (0.04 mL) is added trifluoroacetic acid (0.04mL) and resulting reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours. Solvent is evaporated *in vacuo* to get brown crude, which is washed with diethyl ether: pentane (1:9), to give the title compound (8mg): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.89 (d, 6H, J= 6.40 Hz), 1.52-1.58 (m, 2H), 1.60-1.65 (m, 1H), 3.01 (bs, 1H), 4.20-4.23 (m, 2H), 4.29-4.31 (m, 0.5H), 4.36-4.38 (m, 2H), 4.40-4.44 (m, 0.5H), 4.57-4.59 (m, 0.5H), 4.70-4.71 (m, 0.5H), 4.91-4.93 (m, 1H), 6.02 (d, 1H, J= 4.28 Hz), 6.52 (s, 1H), 7.49 (d, 2H, J= 8.24), 7.57 (d, 1H, J= 8.16 Hz), 7.73 (d, 2H, J= 8.28 Hz), 8.19 (dd, 1H, J₁= 8.16 Hz, J₂= 2.32 Hz), 8.65 (d, 1H, J= 8.96 Hz), 8.96 (d, 1H, J= 1.96 Hz), 9.00 (bs, 2H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 456.1.

Example 74 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(5-(pyrrolidin-2-yl)thiophen-2-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

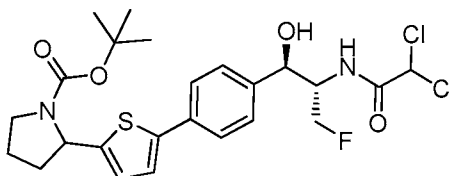
Step 1 Preparation of *tert*-butyl 2-(5-bromothiophen-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate



To a stirred solution of commercially available 2-(5-bromothiophen-2-yl)-pyrrolidine (0.986 g, 4.25 mmol) in 1,4-dioxane (20 mL) is added K₂CO₃ (1.21 g, 8.49 mmol) and water (10 mL). The mixture is cooled to 0°C, and di-*tert*-butyl dicarbonate (1.02 g, 2.40 mmol) is added. The reaction mixture is allowed to warm to ambient and stirred for 16 h. The reaction mixture is concentrated *in vacuo*. The crude material is diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic layer is filtered through fine silica gel and concentrated to yield the title compound (1.48g): ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32 – 1.52 (m, 9H), 1.86 –

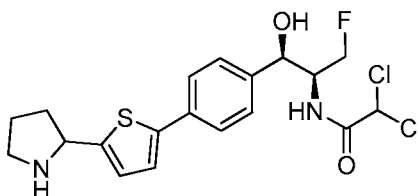
2.06 (m, 3H), 2.16 – 2.31 (m, 1H), 3.35 – 3.58 (m, 2H), 4.91 - 5.15 (m, 1H), 6.61 (bs, 1H), 6.85 (d, $J=3.5$ Hz, 1H). m/z (CI) $M+H$ 332.0.

Step 2 Preparation of *tert*-butyl 2-(5-(4-((1*R*,2*S*)-2-(2,2-dichloro-
5 acetamido)-3-fluoro-1-hydroxypropyl)phenyl)thiophen-2-yl)pyrrolidine-1-
carboxylate



To a stirred solution of *tert*-butyl 2-(5-bromothiophen-2-yl)pyrrolidine-1-
carboxylate (0.750g, 2.26mmol), 2,2-dichloro-*N*-((1*R*,2*S*)-3-fluoro-1-hydroxy-1-
10 (4-(trimethylstannyl)phenyl)propan-2-yl)acetamide (1.0 g, 2.26 mmol), and
tri(furan-2-yl)phosphine (105 mg, 0.452 mmol) in *N*-Methyl-2-pyrrolidone (10 mL)
degassed with nitrogen is added $Pd_2(dba)_3$ (207 mg, 0.226 mmol). The reaction
mixture is heated to 80°C for 5 hours then left at ambient 70 hours. Reaction
mixture partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL). Organic
15 phase is isolated and concentrated *in vacuo* to give the crude material, which is
purified by column chromatography on silica gel eluting in 0 - 100% ethyl acetate
in heptane to give the title compound (559 mg): ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ
1.32 – 1.52 (m, 9H), 1.89 - 2.15 (m, 3H), 2.21 – 2.37 (m, 1H), 2.59 - 2.78 (m,
1H), 3.40 - 3.66 (m, 2H), 4.25-4.38 (m, 1H), 4.43-4.49 (m, 0.5H), 4.54-4.62 (m,
20 1H), 4.66-4.73 (m, 0.5H), 5.01-5.25 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 6.83 (bs, 1H), 7.06 (d,
 $J=8.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=3.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=8.1$
Hz, 2H). m/z (CI) M -*boc*+ H 431.0.

Step 3 Preparation of 2,2-dichloro-*N*-((1*R*,2*S*)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(5-
25 (pyrrolidin-2-yl)thiophen-2-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

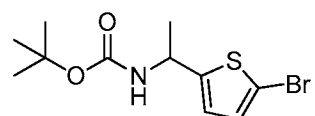


Following the general procedure of Example 2, Step 2 and making non-critical
variations but using the product of step 3, Example 74 the title compound is

obtained (257mg): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.60-2.01 (m, 3H), 2.18 - 2.33 (m, 1H), 2.89 - 3.21 (m, 2H), 3.31 - 3.6 (m, 2H), 4.09 - 4.33 (m, 2H), 4.37 - 4.44 (m, 0.5H), 4.52 - 4.62 (m, 1H), 4.64 - 4.71 (m, 0.5H), 4.83 - 4.89 (m, 1H), 5.96 (bs, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.92 - 7.12 (m, 1H), 7.26 - 7.41 (m, 2H), 7.50 - 7.59 (m, 2H), 8.55 - 8.62 (m, 1H): m/z (CI) $M+H$ 431.0.

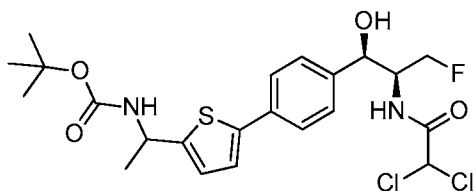
Example 75 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(5-(1-aminoethyl)thiophen-2-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide

Step 1 Preparation of tert-butyl (1-(5-bromothiophen-2-yl)ethyl)carbamate



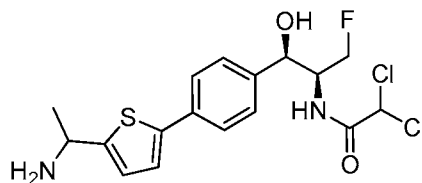
The compound is prepared from commercially available 1-(5-bromothiophen-2-yl)ethanamine (992 mg, 4.09 mmol) in a manner analogous to Example 74 Step 1 to give the title compound (1.25g): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (s, 9H), 1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 4.78 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 6.70 (dd, $J = 3.8$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=3.5$ Hz, 1H).

Step 2 Preparation of tert-butyl (1-(5-(4-(((1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-hydroxypropyl)phenyl)thiophen-2-yl)ethyl)carbamate



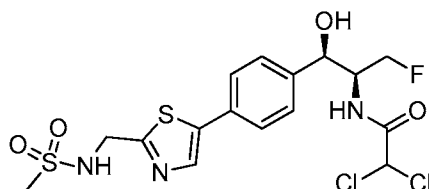
The compound is prepared from tert-butyl (1-(5-bromothiophen-2-yl)ethyl)carbamate (138 mg, 0.45 mmol) and 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(trimethylstannyl)phenyl)propan-2-yl)acetamide (200 mg, 0.45 mmol) in a manner analogous to Example 74, Step 2 to give the title compound (70 mg): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (s, 9H), 1.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 2.68 (bs, 1H), 4.25 - 4.38 (m, 1H), 4.42 - 4.48 (m, 0.5H), 4.53 - 4.60 (m, 1H), 4.65 - 4.72 (m, 0.5H), 4.77 - 4.89 (m, 1H), 4.98 - 5.09 (m, 1H), 5.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.90 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.55 (m, 2H).

Step 3 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(5-(1-aminoethyl)thiophen-2-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide



- 5 Following the general procedure of Example 2, Step 2 and making non-critical variations but using the product of step 2, Example 75 the title compound is obtained (8.3 mg): m/z (CI) $M+H$ 406.0.

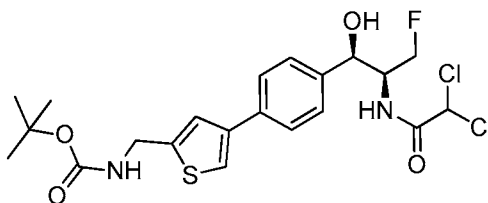
Example 76 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(2-(methanesulfonamidomethyl)thiazol-5-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



- The compound is prepared from N-((1R,2S)-1-(4-(2-(aminomethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide (30 mg, 0.06 mmol) in a manner analogous to Example 3 to give the title compound (6.5 mg):
15 m/z (CI) $M+$ 470.

Example 77 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(5-(aminomethyl)thiophen-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide

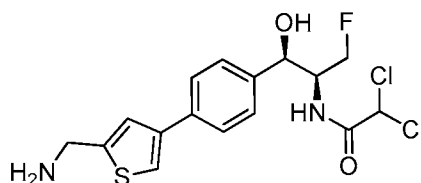
- 20 Step 1 Preparation of tert-butyl ((4-(4-((1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-hydroxypropyl)phenyl)thiophen-2-yl)methyl)carbamate



- The compound is prepared from tert-butyl ((4-bromothiophen-2-yl)methyl)-
carbamate (132mg, 0.45mmol) and 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-
25 1-(4-(trimethylstannyl)phenyl)propan-2-yl)acetamide (200 mg, 0.45 mmol) in a

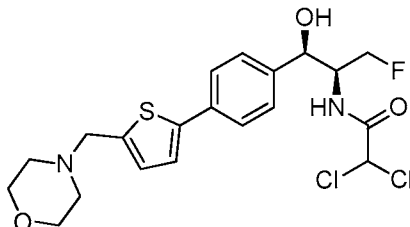
manner analogous to Example 2 to give the title compound (45mg): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 1.47 (s, 9H), 2.73 (bs, 1H), 4.26 - 4.38 (m, 1H), 4.39 - 4.52 (m, 2.5H), 4.53 - 4.61 (m, 1H), 4.65 - 4.72 (m, 0.5H), 4.87 - 5.03 (m, 1H), 5.12 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.54 (m, 2H).

Step 2 Preparation of *N*-((1*R*,2*S*)-1-(4-(5-(aminomethyl)thiophen-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide



Following the general procedure of Example 2, Step 2 and making non-critical variations but using the product of Step1, Example 77, the title compound is obtained (25.8mg): m/z (Cl) M-OH+H 374.0.

Example 78 2,2-dichloro-*N*-((1*R*,2*S*)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(5-(morpholinomethyl)thiophen-2-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



Following the general procedure of Example 22, Step 1 and making non-critical variations but using 2,2-dichloro-*N*-((1*R*,2*S*)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-iodophenyl)propan-2-yl)acetamide (150 mg, 0.34 mmol) and 4-((5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophen-2-yl)methyl)morpholine (114 mg, 0.37 mmol), followed by the general procedure from Example 2, step 2, the title compound is obtained (50mg): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.66 (bs, 1H), 2.53 (t, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.75 (t, 4H), 4.25 - 4.38 (m, 1H), 4.42 - 4.48 (m, 0.5H), 4.53-4.60 (m, 1H), 4.65 - 4.71 (m, 0.5H), 5.11 (d, 1H), 5.87 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.59 (m, 2H).

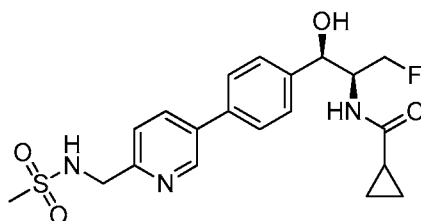
Example 79 Preparation of N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)cyclopropane-carboxamide

Step 1 Preparation of N-((5-(4-((1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-hydroxypropyl) phenyl) pyridin-2-yl) methyl)methanesulfonamide

(4S,5R)-tert-butyl 4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)oxazolidine-3-carboxylate (1800 mg, 3.64 mmol) is dissolved in dichloromethane (20 mL), and treated with trifluoroacetic acid (5.4 mL), for 4 h at room temperature. The reaction mixture is diluted with toluene (30 mL) and concentrated to a syrup. Obtained crude compound is basified with aqueous sodium bicarbonate, extracted with ethyl acetate. Extracts are dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated to give the title compound (1110 mg): *m/z* (CI) M+H 354.

15

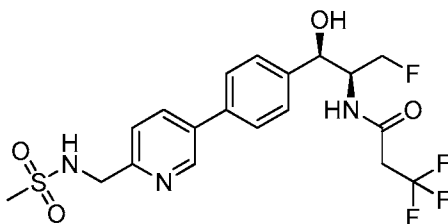
Step 2 Preparation of N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl) pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)cyclopropanecarboxamide



A mixture of amino alcohol (100 mg, 0.28 mmol), cyclopropanecarboxylic acid (25 mg, 0.28 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (118 mg, 0.31 mmol) and diisopropylethylamine (0.150 mL, 0.85 mmol) in dimethylformamide (1 mL) is stirred at room temperature for 16 hours. Reaction mixture is filtered and purified using HPLC to give the title compound (30 mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (0.5-0.7 (m, 4H), 1.67-1.80 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 4.16-4.41 (m, 4H), 4.45-4.70 (m, 1H), 4.81-4.94 (m, 1H), 5.84 (dd, 1H), 7.43-7.62 (m, 3H), 7.66-7.79 (m, 3H), 8.05-8.19 (m, 2H), 8.85 (d, 1H). *m/z* (CI) M+H 422.

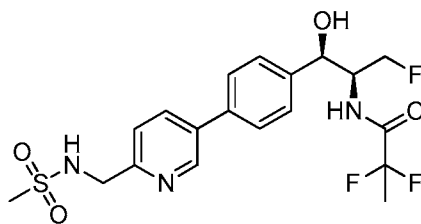
Example 80 Preparation of 3,3,3-trifluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)propanamide

30



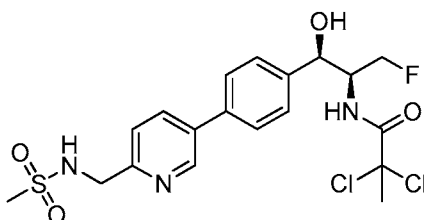
Following the general procedure of Example 1 - Step 2 and making non-critical variations but using 3,3,3-trifluoropropanoic acid the title compound is obtained (40 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.95 (s, 3H), 4.19-4.39(m, 3.5H), 4.49-4.57 9m,0.5H), 4.60-4.69 (m, 0.5H), 4.82-4.91 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 7.47(d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.66-7.79 (m, 3H), 8.10 (dd, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.82 (d, 1H). *m/z* (Cl) M+H 578.

Example 81 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)propanamide



Following the general procedure of Example 1 - Step 2 and making non-critical variations but using 2,2-difluoropropanoic acid the title compound is obtained (40 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.63 (t, 3H), 2.95 (s, 3H), 4.27-4.39 (m, 3.5H), 4.44-4.51 (m, 0.5H), 4.52-4.59 9m, 0.5H), 4.64-4.70 (m, 0.5H), 4.86-4.92 (m, 1H), 5.80 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.66-7.74 (m, 3H), 8.11 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.83 (d, 1H). *m/z* (Cl) M+H 446.

Example 82 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)propanamide

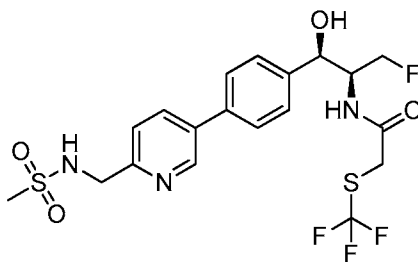


Following the general procedure of Example 1 - Step 2 and making non-critical variations but using 2,2-dichloropropanoic acid the title compound is obtained

(33 mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 2.95 (s, 3H), 4.23-4.36 (m, 3.5H), 4.37-4.44 (m, 0.5H), 4.48-4.63 (m, 1H), 4.67-4.75 (m, 0.5H), 4.90-4.97 (m, 1H), 5.90-5.97 (m, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.66-7.74 (m, 3H), 8.06-8.16 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.83 (d, 1H). m/z (CI) $\text{M}+\text{H}$ 478.

5

Example 83 Preparation of N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)-2-((trifluoromethyl)thio)acetamide

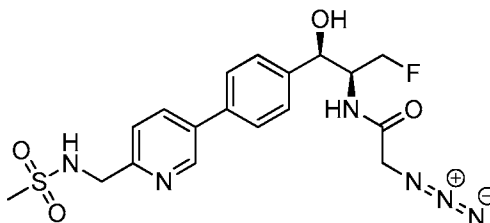


10

Following the general procedure of Example 1 - Step 2 and making non-critical variations but using 2-((trifluoromethyl)thio)acetic acid the title compound is obtained (35mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 2.95 (s, 3H), 3.72-3.83 (ABq, 2H), 4.18-4.38 (m, 4H), 4.48-4.55 (m, 0.5H), 4.60-4.67 (m, 0.5H), 4.85-4.92 (m, 1H), 5.90-5.92 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.64-7.74 (m, 3H), 8.10 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.82 (d, 1H). m/z (CI) $\text{M}+\text{H}$ 496.

15

Example 84 Preparation of 2-azido-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



20

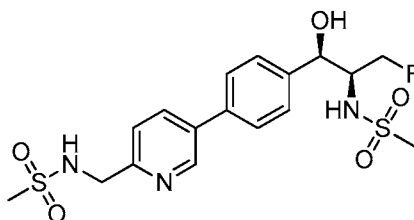
To a slurry of N-((5-(4-((1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-hydroxypropyl) phenyl)pyridin-2-yl) methyl)methanesulfonamide (800 mg, 2.26 mmol) in ethylacetate/aqueous NaHCO_3 (1:1) (10 mL) is slowly added bromoacetyl bromide (900 mg, 4.5 mmol) over a period of 20 minutes. Organic layer is separated and aqueous layer extracted with ethyl acetate (3x 10 mL). Combined

25

extract is dried over Na₂SO₄ and concentrated to get crude product. *m/z* (CI) M+H 474. A mixture of crude bromide (500 mg) and sodium azide (470 mg, 7.0 mmol) in dimethylformamide (6 mL) is heated for 30 min at 50°C. Reaction is cooled, diluted with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3x 15 mL).

- 5 Combined extract is dried over Na₂SO₄, concentrated under vacuum and then obtained crude product purified on silica gel column using 0 to 5% methanol/CH₂Cl₂ to give the title compound (300 mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.95 (s, 3H), 3.71-3.87 (m, 2H), 4.22-4.42 (m, 4H), 4.47-4.58 (m, 0.5H), 4.50-4.70 (m, 0.5H), 4.83-4.93 (m, 1H), 5.83-5.93 (m, 1H), 7.47 (d, 2H),
10 7.54 (d, 1H), 7.64-7.77 (m, 3H), 8.06-8.20 (m, 2H), 8.83 (d, 1H). *m/z* (CI) M+H 437.

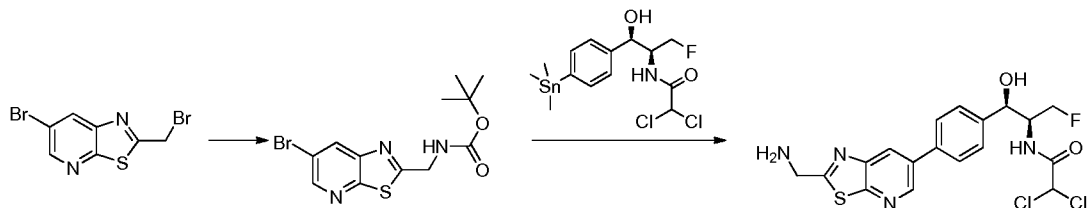
Example 85 Preparation of N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)methanesulfonamide



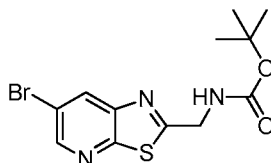
15

To a slurry of N-((5-(4-((1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-hydroxypropyl) phenyl)pyridin-2-yl) methyl)methanesulfonamide (100 mg, 0.28 mmol) in ethylacetate/aqueous NaHCO₃ (1:1) (2 mL) is slowly added methanesulfonyl chloride (50 mg, 0.42 mmol) over a period of 20 minutes. Reaction is diluted
20 with water (2 mL) and extracted with ethylacetate (3x 5 mL). Combined organic solution is dried over Na₂SO₄ and concentrated. Crude product is purified using HPLC to give the title compound (60 mg): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.55 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.67-3.80 (m, 1H), 4.18-4.26 (m, 0.5H), 4.31-4.40 (m, 2.5H), 4.48-4.55 (m, 0.5H), 4.60-4.67 (m, 0.5H), 4.80-4.87 (m, 1H), 5.83-5.93 (m, 1H),
25 7.27 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.70-7.79 (m, 3H), 8.20-8.26 (m, 1H), 8.90 (d, 1H). *m/z* (CI) M+H 432.

Example 86 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(2-(aminomethyl)thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide



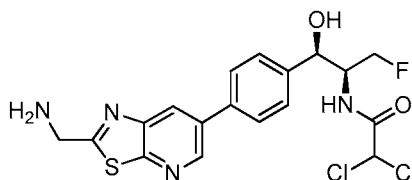
Step 1 Preparation of tert-butyl ((6-bromothiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)methyl)carbamate



5

To a solution 6-bromo-2-(bromomethyl)thiazolo[5,4-b]pyridine (800 mg, 2.60 mmol) (Journal of Medicinal Chemistry, 53(10), 3927-3936; 2010) in tetrahydrofuran (10 mL) is added ammonium hydroxide (2 mL) and stirred at room temperature for 16 hours. Reaction is concentrated, diluted with water (5 mL) and extracted using ethyl acetate (3x 10 mL). Extracts are dried over Na₂SO₄ and concentrated to get crude product (650 mg). *m/z* (CI) M+ 244. To a solution of crude amine (350 mg, 1.43 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and aqueous NaHCO₃ (2 mL) is added boc anhydride and resulting mixture stirred at room temperature for over night. Organic solution is separated and aqueous layer extracted with ethyl acetate (5 mL). Combined organic solution is dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum to give the title compound (400 mg): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.50 (s, 9H), 4.74 (d, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.62 (s, 1H). *m/z* (CI) M+2 346.

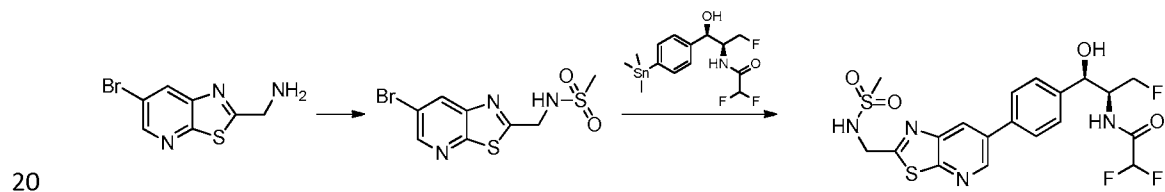
Step 2 Preparation of tert-butyl ((6-((4-((1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-hydroxypropyl)phenyl)thiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)methyl)carbamate



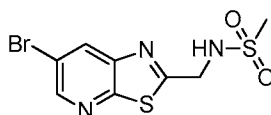
A mixture of tert-butyl ((6-bromothiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)methyl)carbamate (156 mg, 0.45 mmol), 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(trimethylstannyl)phenyl)propan-2-yl)acetamide (200 mg, 0.45 mmol) and tris(2-

furyl)phosphine (21mg, 0.090 mmol) Tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0) (41 mg, 0.045 mmol) in dimethylformamide (2.5 mL) is heated at 65°C for 3 hours under nitrogen. The mixture is then cooled, diluted with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3x 10 mL). Extracts are dried over Na₂SO₄ and concentrated to get crude title compound. *m/z* (CI) M+1 543. To a solution of crude *tert*-butylcarbamate (200 mg, 0.452 mmol) in DCM (3 mL) is added trifluoroacetic acid (0.5 mL) and stirred at room temperature for 3 hours. Reaction is diluted with toluene (10 mL), concentrated under vacuum, basified with saturated aq NaHCO₃ and extracted using ethyl acetate (3 x 10 mL). Extracts are dried over Na₂SO₄, concentrated and crude compound adsorbed on celite and purified on silica gel column using 0 to 20% methanol in ethyl acetate to give the title compound (40 mg). ¹HNMR (DMSO-d₆): 4.17 (m, 2H). 4.27 (m, 1.5H), 4.43 (m, 0.5H), 4.59 (m, 0.5H), 4.70 (m, 0.5H), 4.93 (m, 1H), 6.01 (m, 1H), 6.54 (1H), 7.50 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.51 (m, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), *m/z* (CI) M+H 443.

Example 87 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(2-(methylsulfonamidomethyl)thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



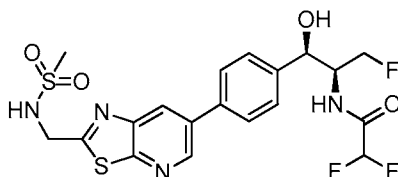
Step 1 Preparation of N-((6-bromothiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)methyl)-methanesulfonamide



To a cooled (ice-water) solution of (6-bromothiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)methanamine (800 mg, 3.28 mmol) and pyridine (800 mg, 9.85 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) is slowly added methanesulfonyl chloride (380 mg, 3.28) and stirred at room temperature for 3 hours. Reaction mixture is washed with water

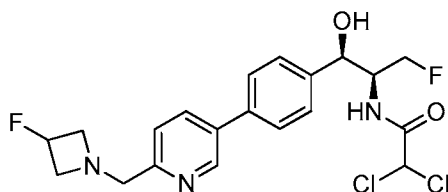
(2x 10 mL) dried over Na₂SO₄ and concentrated. Obtained crude product purified on silica gel column using 0 to 5% methanol/CH₂Cl₂ to give the title compound (800 mg): *m/z* (CI) M+2 324.

- 5 Step 2 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(2-(methylsulfonamidomethyl)thiazolo[5,4-b]pyridin-6-yl)phenyl)propan-2-yl)-acetamide



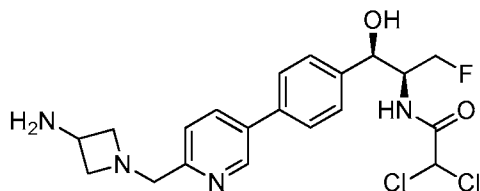
- A mixture of N-((6-bromothiazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)methyl)methanesulfonamide (236 mg, 0.732 mmol), 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(trimethylstannyl)phenyl)propan-2-yl)acetamide (300 mg, 0.0732 mmol) and tris(2-furyl)phosphine (34 mg, 0.146 mmol) and Tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0) (68 mg, 0.0732 mmol) in dimethylformamide (3 mL) is heated at 70°C for 5 hours under nitrogen. The mixture is then cooled, diluted with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3x 15 mL). Extracts are dried over Na₂SO₄ and concentrated to get crude product. Obtained product purified by HPLC to give the title compound (90 mg): ¹HNMR (DMSO-d₆): 3.07 (s, 3H), 4.27-4.39 (m, 1.5H), 4.40-4.48 (m, 0.5H), 4.52-4.60 (m, 0.5H), 4.64-4.71 (m, 2.5H) 4.88-4.94 (m, 1H), 6.22 (t, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.83(d, 2H), 8.22-8.33(m, 1H), 8.62 (bs, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.94 (s, 1H). *m/z* (CI) M+H 489.

Example 88 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(6-((3-fluoroazetidin-1-yl)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)-1-hydroxypropan-2-yl)acetamide



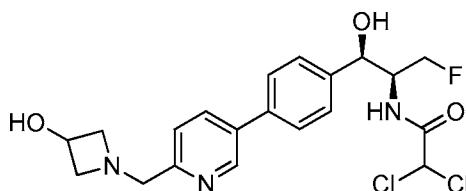
- Following the general procedure of Example 20 - Step 2 and 3 and making non-critical variations but using 3-fluoroazetidine the HCl salt title compound is obtained (5mg). *m/z* (CI) M+H 444.

Example 89 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-((3-aminoazetidin-1-yl)methyl)-pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide



- 5 Following the general procedure of Example 20 - Step 2 and 3 and making non-critical variations but using tert-butyl azetidin-3-ylcarbamate the title compound is obtained (24 mg): m/z (CI) M+H 441.

Example 90 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((3-hydroxyazetidin-1-yl)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



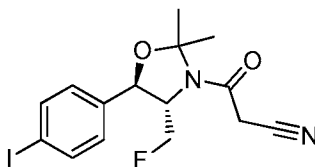
Following the general procedure of Example 20 - Step 2 and 3 and making non-critical variations but using azetidin-3-ol HCl salt the title compound is obtained (15 mg): m/z (CI) M+H 442.

15

Example 91 Preparation of 2-cyano-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

Step 1 Preparation of 3-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-5-(4-iodophenyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-yl)-3-oxopropanenitrile

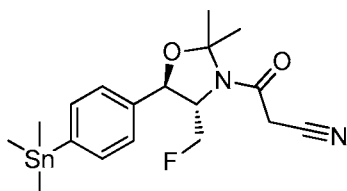
20



To a mixture of (4S,5R)-4-(fluoromethyl)-5-(4-iodophenyl)-2,2-dimethyloxazolidine (3.5 g, 10.50 mmol), 2-cyanoacetic acid (1.34 g, 15.8 mmol) and O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate

(6.11 g, 15.8 mmol) in dimethylformamide (21 mL) is added triethylamine (2.12 g, 21 mmol) and stirred at room temperature for overnight. The mixture is partitioned between ethylacetate and brine. The organic solution is separated, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to give a yellow residue, which is
 5 purified on silica gel column using heptane to neat ethylacetate to give the title compound (2.75 g): ^1H NMR (DMSO-d_6): 1.48 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 3.96-4.24 (m, 2H), 4.47-4.84 (m, 3H), 5.11 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.77 (d, 2H).

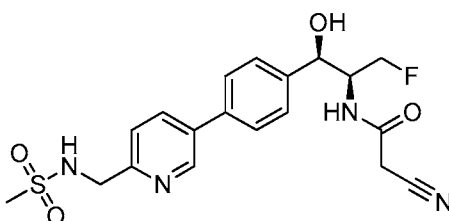
Step 2 Preparation of 3-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(trimethylstannyl) phenyl) oxazolidin-3-yl)-3-oxopropanenitrile



10

To a solution of 3-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-5-(4-iodophenyl)-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-3-oxopropanenitrile (2.57 g, 6.39 mmol) in dioxane is added hexamethylditin (2.24 g, 6.84 mmol) and then the mixture purged with nitrogen. Palladium (II) bis(triphenylphosphine) dichloride (90 mg, 0.128 mmol) is added
 15 and then content of the reaction mass heated to 80°C under nitrogen. After 1.5 hours, reaction is cooled, solvent removed and the black oil filtered through silica (eluting with ethylacetate) and evaporated. Crude compound purified on silica gel column using 0-100% ethylacetate in heptane to give the title compound (2.48 g): ^1H NMR (DMSO-d_6): 0.7 (s, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 3.78-4.05
 20 (m, 2H), 4.30-4.60 (m, 3H), 5.11 (d, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.77 (d, 2H).

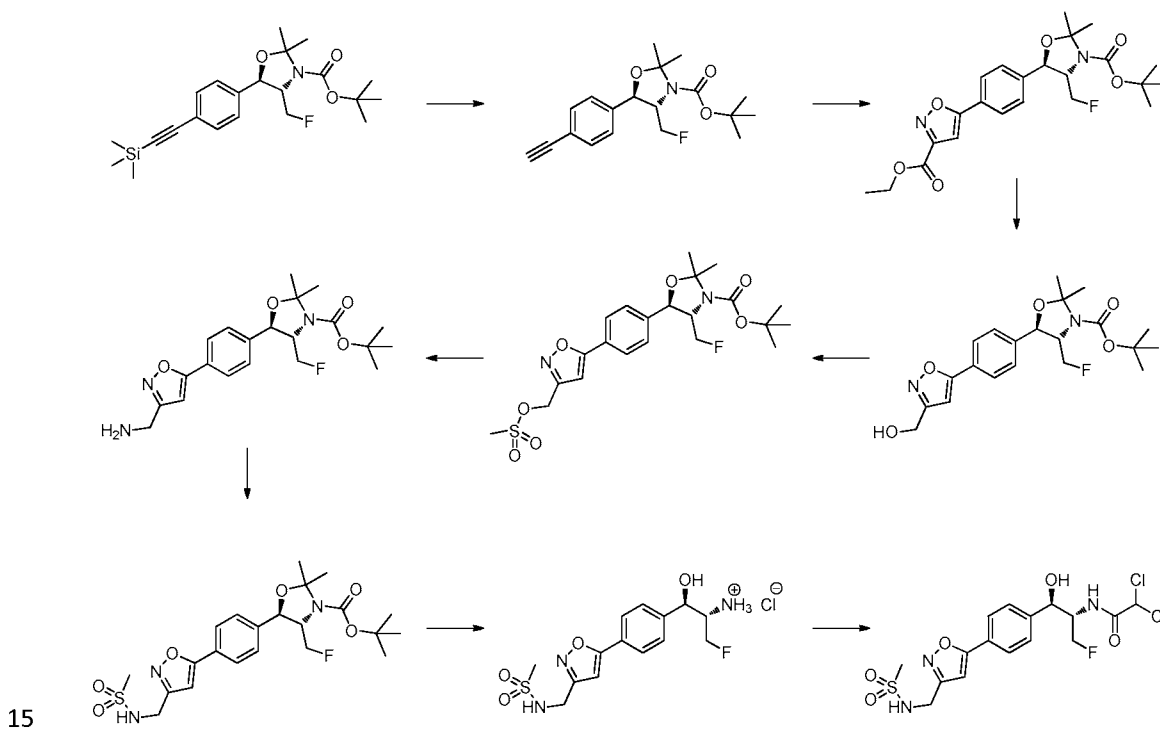
Step 3 Preparation of 2-cyano-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methylsulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



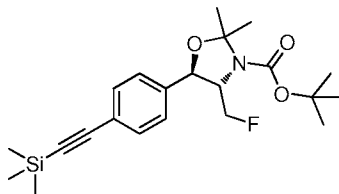
25 A mixture of 3-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(trimethylstannyl)-phenyl)oxazolidin-3-yl)-3-oxopropanenitrile (150 mg, 0.342 mmol), N-((5-

bromopyridin-2-yl)methyl) methanesulfonamide (90 mg, 0.342 mmol), tris(2-furyl)phosphine (16 mg, 0.068 mmol) and tris(dibenzylideneacetone) dipalladium(0) (32 mg, 0.034 mmol) in dimethylformamide (3 mL) is heated at 70°C for 4 h under nitrogen. The mixture is then cooled, diluted with water (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3x 15 mL). Extracts are dried over Na₂SO₄ and concentrated to get crude product *m/z* (CI) *M*+*H* 461. Obtained product is dissolved in CH₂Cl₂ (3 mL) and treated with trifluoroacetic acid (0.5 mL) for 3 hours at room temperature. Reaction is diluted with toluene (10 mL) and concentrated to syrup. Obtained crude product dissolved in dimethylformamide (2 mL) and purified using HPLC to give the title product (4mg): *m/z* (CI) *M*+*H* 421.

Example 92 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1*R*,2*S*)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(3-(methylsulfonamidomethyl)isoxazol-5-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

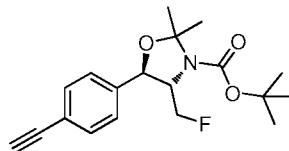


Step 1 Preparation of (4*S*,5*R*)-tert-butyl 4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)oxazolidine-3-carboxylate



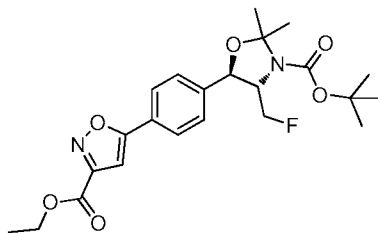
To a toluene (40 ml) solution of (4S,5R)-tert-butyl 4-(fluoromethyl)-5-(4-iodophenyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (2.0 g, 4.6 mmols) is added ethynyltrimethylsilane (451 mg, 4.6 mmols), copper (I)iodide (88 mg, 0.46 mmols, 0.1 equivs), Bis(triphenylphosphine)palladium(II) dichloride (165 mg, 0.23 mmols, 0.05 equivs) and piperidine (782 mg, 9.2 mmols, 2 equivs). The mixture is heated in an atmosphere of nitrogen at 35°C for six hours. The mixture is filtered through a pad of Celite. The pad of Celite is washed with ethylacetate (2 x 15 ml). The combined organic filtrates were concentrated using rotary evaporation at reduced pressure to give a crude viscous oil. The oil is purified by flash column chromatography (grading from 100% hexanes to 15% EtOAc) to give the title compound (1.65g): m/z (CI) 306 ([M+H]⁺ - Boc).

Step 2 Preparation of (4S,5R)-tert-butyl 5-(4-ethynylphenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate



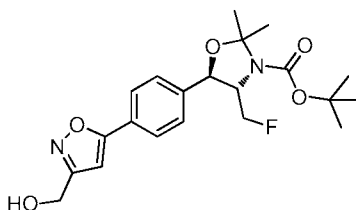
To a THF (20 ml) solution of (4S,5R)-tert-butyl 4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)oxazolidine-3-carboxylate (1.65 g, 4.1 mmol) that had been cooled to -78 °C (dry ice/acetone) is added tetra-n-butyl-ammonium fluoride (5 ml of 1M solution in tetrahydrofuran, 5 mmol). The reaction is stirred at -78°C for 1 hour. The reaction mixture is quenched (while at -78°C) by the addition of of saturated aqueous ammonium chloride solution (2 ml). The reaction mixture is warmed to room temperature and diluted with ethyl acetate (50 ml). The organic phase is washed with water (3 x 25 ml), dried over sodium sulfate and the volatiles removed by evaporation to give the title product (1.35g).

Step 3 Preparation of ethyl 5-(4-((4S,5R)-3-(tert-butoxycarbonyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)isoxazole-3-carboxylate



To an ethyl acetate (20 ml) solution of (4S,5R)-tert-butyl 5-(4-ethynylphenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (1.35 g, 4.0 mmol) is added a dimethylformamide solution of (E)-ethyl 2-chloro-2-(hydroxyimino)-acetate (12.5 ml, 1.5 g, 2.5 equiv). Sodium hydrogen carbonate (3.5 g) is added to the solution and it is allowed to stir overnight at room temperature. The mixture is filtered and diluted with ethyl acetate (100 ml). After washing with water (4 x 25 ml) the organic phase is concentrated to give the crude product, which is purified on silica gel using a gradient of ethyl acetate in hexanes (0% to 20% ethyl acetate) to give the title compound (567mg): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.43 - 1.56 (m, 14 H) 1.62 (s, 3 H) 1.74 (br. s., 3 H) 4.50 (q, *J*=7.24 Hz, 3 H) 5.20 (d, *J*=7.33 Hz, 1 H) 6.96 (s, 1 H) 7.60 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.86 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), *m/z* (CI) 449 ([M+H]⁺).

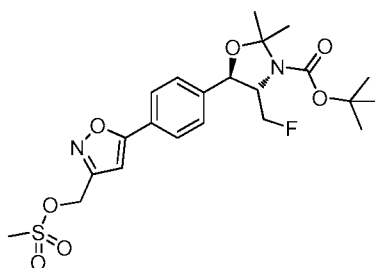
Step 4 Preparation of (4S,5R)-tert-butyl 4-(fluoromethyl)-5-(4-(3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl)phenyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate



To a cooled (0°C) THF (25 ml) solution of ethyl 5-(4-((4S,5R)-3-(tert-butoxycarbonyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)isoxazole-3-carboxylate (1.0 g, 2.2 mmol) is added sodium borohydride (0.25 g, 6.7 mmol) followed by methanol (3 ml added slowly). The reaction is stirred for 30 minutes at 0°C and for one hour at room temperature. The excess sodium borohydride is quenched by the addition of saturated aqueous ammonium chloride (5 ml). The reaction mixture is diluted with ethyl acetate (50 ml) and water (25 ml). The

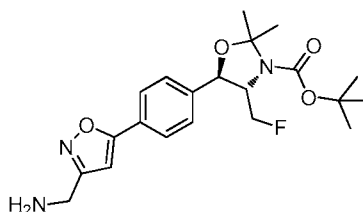
layers were mixed and allowed to separate. The organic phase is collected, dried over sodium sulfate and concentrated to give the product, (4S,5R)-tert-butyl 4-(fluoromethyl)-5-(4-(3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl)phenyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (875 mg, 96%), as a viscous oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.52 (s, 9 H) 1.59 (s, 3 H) 1.74 (br. s., 3 H) 2.03 - 2.08 (m, 1 H) 3.83 - 3.96 (m, 1 H) 4.40 - 4.60 (m, 2 H) 4.85 (d, *J*=6.06 Hz, 2 H) 5.19 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 6.63 (s, 1 H) 7.57 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.82 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H); *m/z* (CI) 407 ([M+H]⁺).

Step 5 Preparation of (4S,5R)-tert-butyl 4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(3-((methylsulfonyloxy)methyl)isoxazol-5-yl)phenyl)oxazolidine-3-carboxylate



A methylene chloride solution (20 ml) of (4S,5R)-tert-butyl 4-(fluoromethyl)-5-(4-(3-(hydroxymethyl)isoxazol-5-yl)phenyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (876 mg, 2.16 mmol) is cooled to 0°C and methanesulfonyl chloride (250 mg, 2.16 mmol) is added followed by diisopropylethylamine (278 mg, 2.16 mmol). The reaction is stirred for one hour at 0°C. The reaction is diluted with methylene chloride (20 ml) and washed with water (2 x 10 ml). The organic phase is dried over sodium sulfate and concentrated to give the title compound (987 mg): *m/z* (CI) 485 ([M+H]⁺).

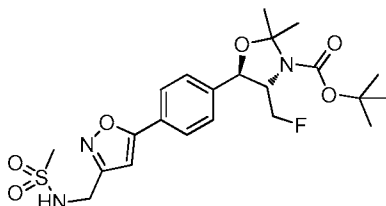
Step 6 Preparation of (4S,5R)-tert-butyl 5-(4-(3-(aminomethyl)isoxazol-5-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate



To a dioxane (10 ml) solution of (4S,5R)-tert-butyl 4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(3-((methylsulfonyloxy)methyl)isoxazol-5-yl)phenyl)oxazolidine-3-

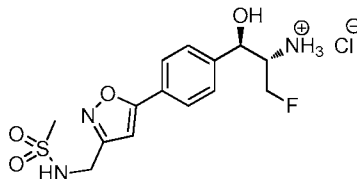
carboxylate (1.0 g, 2.1 mmol) is added 30% aqueous ammonium hydroxide solution (5 ml). The mixture is stirred at 35°C for 12 hours. The product is partitioned between water (50 ml) and methylene chloride (25 ml). The organic phase is dried (sodium sulfate) and concentrated to give the title compound (685mg): m/z (CI) 406 ($[M+H]^+$).

Step 7 Preparation of (4S,5R)-tert-butyl 4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(3-(methylsulfonamidomethyl)isoxazol-5-yl)phenyl)oxazolidine-3-carboxylate



To a methylene chloride (10 ml) solution of (4S,5R)-tert-butyl 5-(4-(3-(aminomethyl)isoxazol-5-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (270 mg, 0.66 mmol) that had been cooled to 0°C is added mesyl chloride (83 mg, 0.73 mmol) and diisopropylethylamine (94 mg, 0.73 mmol) sequentially. The reaction is stirred at 0°C for thirty minutes then quenched with water (2 ml). The quenched reaction is stirred for thirty minutes at room temperature. The organic phase is dried over sodium sulfate and concentrated to give the title compound (310mg): m/z (CI) 484 ($[M+H]^+$).

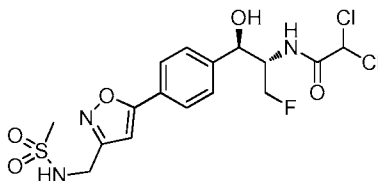
Step 8 Preparation of (1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(3-(methylsulfonamidomethyl)isoxazol-5-yl)phenyl)propan-2-aminium chloride



To (4S,5R)-tert-butyl 4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(3-(methylsulfonamidomethyl)isoxazol-5-yl)phenyl)oxazolidine-3-carboxylate (300 mg, 0.62 mmol) is added 4N HCl in dioxane (4 ml) at room temperature. The solution is then cooled to 0°C and water (0.5 ml) is added. The ice bath is removed after ten minutes and the reaction is stirred at room temperature for one hour. The volatiles were then removed by rotary evaporation. Several evaporation cycles

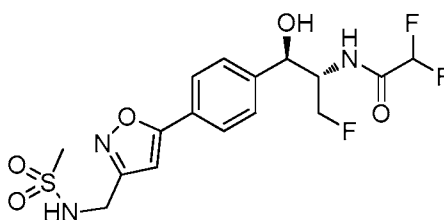
were performed using acetonitrile to ensure complete removal of water and excess HCl gave the title compound (234 mg): m/z (CI) 344 ($[M+H]^+$).

Step 9 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(3-(methylsulfonamidomethyl)isoxazol-5-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



To a dimethylformamide (3 ml) solution of (1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(3-(methylsulfonamidomethyl)isoxazol-5-yl)phenyl)propan-2-aminium chloride (150 mg, 0.40 mmol) is added diisopropylethylamine (0.255 g, 2 mmol). After cooling the reaction mixture to 0°C dichloroacetyl chloride (62 mg, 0.42 mmol) is added. The reaction is stirred at 0°C for twenty minutes then quenched by the addition of water (1 ml). The reaction mixture is concentrated to a volume of approximately two milliliters and subjected to reverse phase HPLC purification to give the title compound (95mg): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 3.06 (s, 3 H) 4.30 - 4.43 (m, 1 H) 4.49 (d, $J=6.32$ Hz, 2 H) 4.56 - 4.67 (m, 2 H) 4.93 (m, br, 1 H) 5.19-5.24 (m, 1 H) 5.87 (s, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.03 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.79 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H); m/z (CI) 454, 456, 458 ($[M+H]^+$).

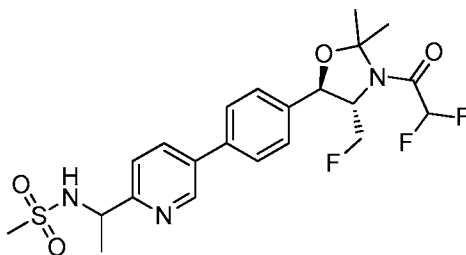
Example 93 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(3-(methylsulfonamidomethyl)isoxazol-5-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



Prepared as described in Step 9, Example 92 but using difluoroacetyl chloride. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 3.06 (s, 3 H) 4.35 - 4.75 (m, 6 H) 4.93 (m, br, 1 H) 5.20 (d, 1 H) 5.87 (t, 1 H) 6.61 (s, 1 H) 7.52 (d, 2 H) 7.79 (d, 2 H); m/z (CI) 422 ($[M+H]^+$).

Example 94 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-
((RS)-1-(methylsulfonamido)ethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

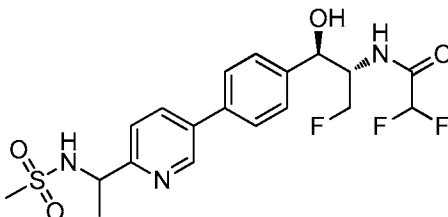
Step 1 Preparation of N-(1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-
5 (fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)ethyl)(RS)-
methanesulfonamide



Following the general procedure of Example 11 and making non-critical
variations but using the product of Step 1 - Example 11 and 2,2-difluoro-1-
10 ((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-
dioxaborolan-2-yl)phenyl)oxazolidin-3-yl)ethanone, the title compound is
obtained (919mg): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.6-1.9 (m, 9H), 2.8 (s, 3H), 4.5-
4.9 (m, 3H), 5.2-5.3 (m, 1H), 5.8-5.9 (m, 1H), 6.15 (t, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.55 (d,
2H), 7.65 (d, 2H), 7.9 (d, 1H), 8.8 (s, 1H).

15

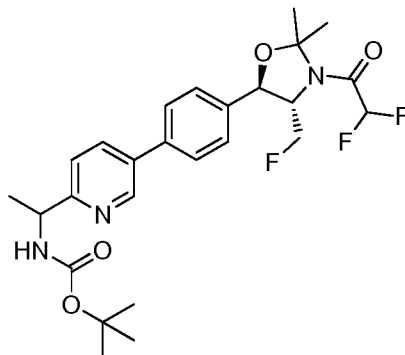
Step 2 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-
((RS)-1-(methylsulfonamido)ethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



Following the general procedure of Example 2, Step 2 and using the product of
20 Step 1, Example 94, the title compound is obtained (782mg): ^1H NMR (400 MHz,
 $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.45 (d, 3H), 2.8 (s, 3H), 4.25-4.35 (m, 1.5H), 4.4-4.5 (m, 0.5H), 4.5-
4.7 (m, 2H), 4.9 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 6.2 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.65-
7.75 (m, 3H), 8.1 (d, 1H), 8.8 (s, 2H). m/z (CI) 446 $[\text{M}+\text{H}]$.

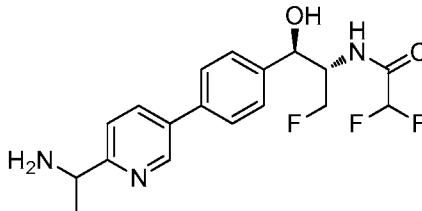
25 Example 95 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-((RS)-1-aminoethyl)pyridin-3-
yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide

Step 1 Preparation of tert-butyl (1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)ethyl)carbamate



5 Following the general procedure of Example 22 and making non-critical variations but using tert-butyl (1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl)carbamate (Previously described in WO 2011/138751) the title compound is obtained (910mg): *m/z* (CI) 508 [M+H].

10 Step 2 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-((RS)-1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide



Following the general procedure of Example 2, Step 2 and using the product of Step 1, Example 95, the title compound is obtained (970mg): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.3 (d, 3H), 4.0-4.15 (m, 1H), 4.25-4.4 (m, 1.5H), 4.4-4.6 (m, 1H), 4.65-4.75 (m, 0.5H), 4.9 (t, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.2 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.5-7.6 (m, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.05 (d, 1H), 8.80 (d, 2H). *m/z* (CI) 368 [M+H].

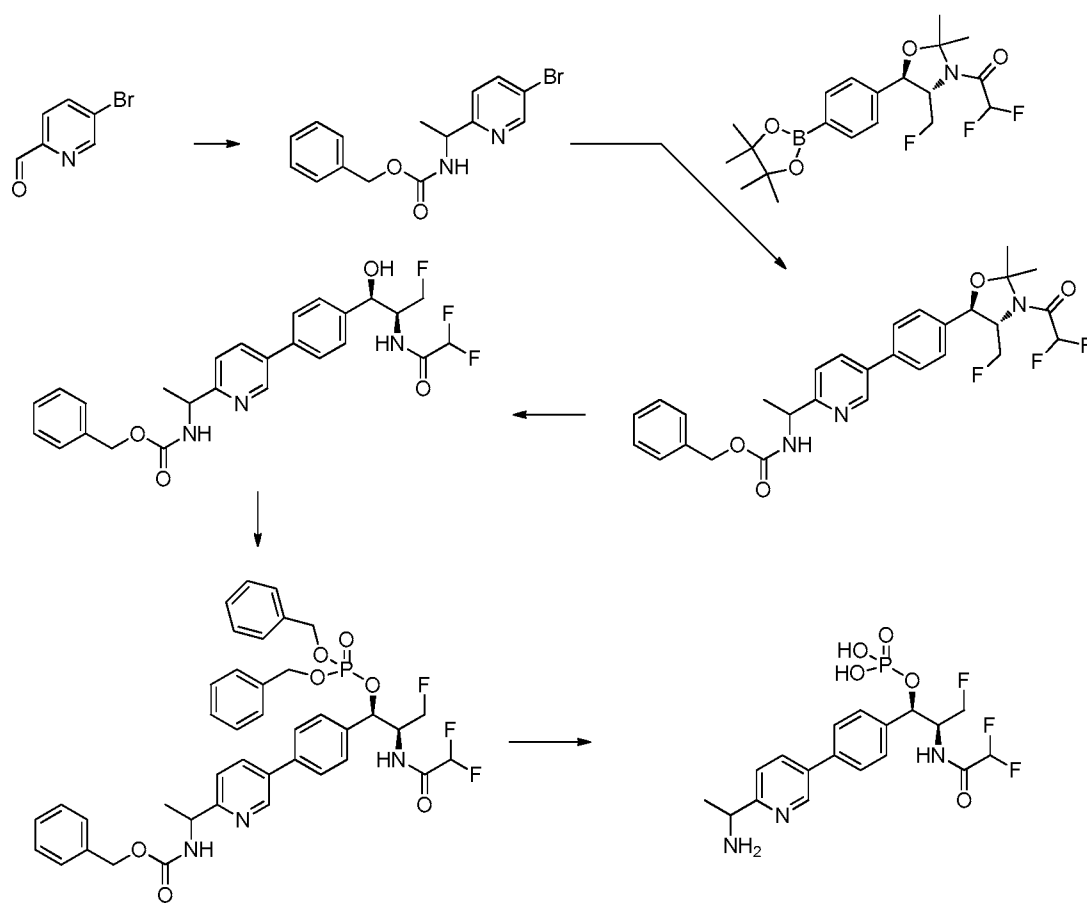
The following derivatives of the title compound of Example 95 can be prepared by methods known in the art:

20 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide;

(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium;

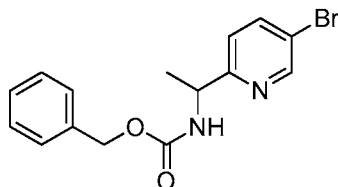
- (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
 (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium; and
 5 (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate. This derivative has been prepared as described below:

Example 95A



10

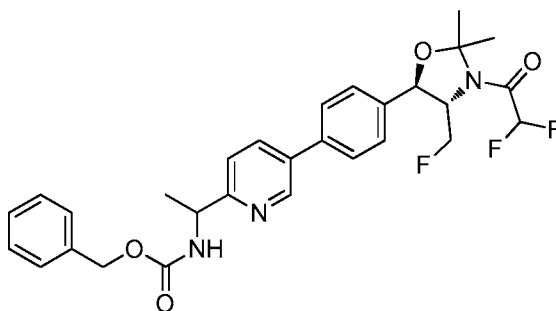
Step 1 Preparation of benzyl (1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl)carbamate



- Lithium hexamethyldisilazide is added to commercially available 5-bromo-pyridine-2-carbaldehyde (2.00g, 10.8mmol) in THF (20mL) at -20°C. After 30
 15 minutes the mixture is cooled to -70°C and methylmagnesium bromide (4.8mL,

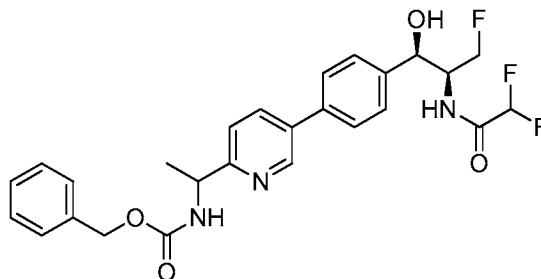
14.5mmol) is added. The mixture is warmed to room temperature and quenched with saturated aqueous ammonium chloride (15mL). The mixture is partitioned between water and ethylacetate. The organic layer is separated, washed with brine, dried over MgSO_4 , filtered and evaporated to give an intermediate residue (1.90g). The residue is dissolved in CH_2Cl_2 (40mL) and 1.0M sodium hydroxide (24mL, 24 mmol) added. The mixture is cooled to 0°C and benzyl chloroformate added (1,69mL, 11.8mmol) dropwise. After stirring for 4 hours the organic phased is separated, washed with water (30mL), followed by brine (20mL), dried over sodium sulfate and the solvent removed under reduced pressure to give the crude product, which is purified by silica chromatography eluting with 20% ethylacetate/heptanes to give the title product (1.17g): m/z: 334.03.

Step 2 Preparation of benzyl (1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)ethyl)carbamate



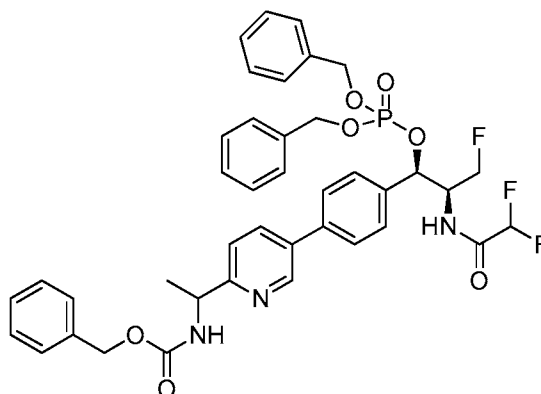
A mixture of the product of Example 22, Step 3, benzyl (1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl)carbamate, 2.0M sodium carbonate in water (3.1 mL, 6.2 mmol) in dioxane is degassed with nitrogen. 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene dichloropalladium(ii)complex with dichloromethane (169mg, 0.21mmol) is added and the mixture heated to 80°C overnight. After cooling to room temperature the reaction mixture is diluted with water (25mL) and extracted with ethylacetate. The organic phase is separated, dried over MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The crude material is purified using silica chromatography eluting from 25% ethylacetate/heptane to 35% ethylacetate/heptane to give the title product (1.00g): m/z: 541.22.

Step 3 Preparation of benzyl (1-(5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoro-1-hydroxypropyl)phenyl)pyridin-2-yl)ethyl)carbamate



Trifluoroacetic acid (2.2mL) is added to the product of step 2, Example 95A (1.05g, 1.94mmol) in CH₂Cl₂ (39mL) at 0°C. After 30 minutes the ice bath is removed and the mixture stirred at room temperature for 8 hours. Saturated NaHCO₃ (60mL) is added and the mixture extracted with CH₂Cl₂ (40mL). The combined organics are dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give the title product (850mg): m/z: 501.19.

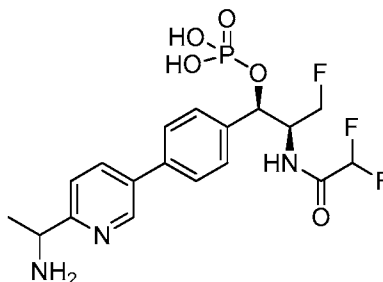
Step 4 Preparation of benzyl (1-(5-(4-((1R,2S)-1-((bis(benzyloxy)-phosphoryl)oxy)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl)phenyl)pyridin-2-yl)ethyl)carbamate



Trifluoroacetic acid (51.6μL) is added to the product of step 3, Example 95A (0.168g, 0.335mmol) and pyridine (54.2μL, 0.67mmol) in THF (4.4mL, 54mmol) at 0°C. After 5 minutes, bis(benzyloxy)(diisopropylamino)phosphine (0.219mL, 0.586mmol) is added. After allowing to warm to room temperature the mixture is stirred for 1 hour. 30% hydrogen peroxide/water (30:70, 60μL, 0.586mmol) is added. After 1 hour sodium bisulfate (4mL) is added and water (10mL) is added. The reaction mixture is extracted with ethylacetate (2 x 15 mL). The combined organics are dried over MgSO₄, filtered and evaporated to give the crude product, which is purified by silica chromatography eluting from 25%

ethylacetate/heptanes to neat ethylacetate to give the title product (241mg): m/z: 761.25.

Step 5 Preparation of (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate

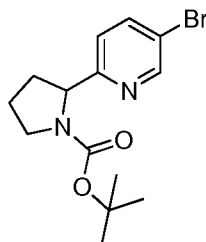


Palladium on carbon (1:9, 23mg, 0.022mmol) is added to the product of step 4, Example 95A (235mg, 0.308mmol) in ethanol (5mL) and water (1mL). The mixture is evacuated with nitrogen three times and stirred under hydrogen for 5 hours. The reaction mixture is filtered through a 4mL pad of solka flock and rinsed with alternating 4 mL rinses of ethanol and water ten times. The solvent is removed under reduced pressure to give the crude product, which is taken up in water (5mL) and filtered through a 0.45um filter disk, rinsing with water (2mL). The filtrate is freeze dried to give the title product (126mg): ¹H NMR δ 8.75 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.63 (2H, d), 7.52-7.48 (4H, m), 6.00 (1H, t), 5.42 (1H, d), 4.82 (1H, dd), 4.64-4.43 (4H, m), 1.62 (3H, d); m/z: 447.12.

Example 96 Preparation of 2,2-Difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-[4-(6-pyrrolidin-2-yl-pyridin-3-yl)-phenyl]-ethyl]-acetamide

20

Step 1 Preparation of 2-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

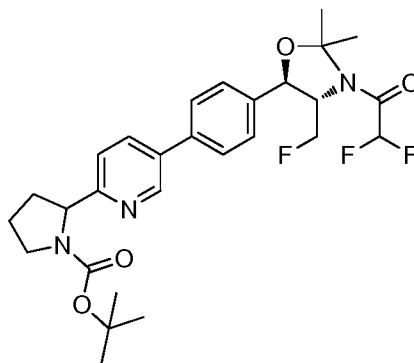


A solution of 5-Bromo-2-pyrrolidin-2-yl-pyridine (611mg, 2.69mmol) (previously described in WO200853319) in CH₂Cl₂ (20ml) is treated with di-tert-butyl

25

dicarbonate (881mg, 4.04mmol) and triethylamine (0.562ml, 4.04mmol), and stirred at ambient temperature for 16 hours. The reaction mixture is washed with 10% aqueous citric acid solution (25ml). The organic phase is concentrated on to silica gel (5g) and purified by column chromatography (40g silica gel, ethyl acetate/heptane 0-50%) to afford the title compound (500mg): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.23 (s,5H), 1.4 5 (s,4H), 1.82-2.09 (m, 3H), 2.24-2.43 (m, 1H), 3.47-3.74 (m, 2H), 4.67-4.99 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 8.59 (dd, 1H). *m/z* M+H 327.

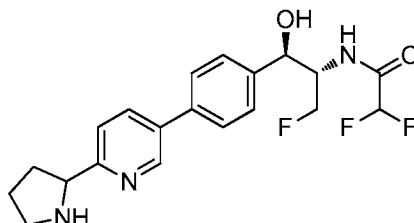
Step 2 Preparation of: 2-(5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-Difluoro-acetyl)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl]-phenyl}-pyridin-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester



To a solution of 2,2-Difluoro-1-{(4S,5R)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazolidin-3-yl}-ethanone (634mg, 1.53mmol) in a mixture of toluene (12ml) and ethanol (9ml) is added 2-(5-Bromo-pyridin-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (500mg, 1.53mmol), aqueous sodium bicarbonate solution (2M, 6mmol, 3ml), and 1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium (II) (57mg, 0.08mmol). The stirred reaction mixture is heated at 80°C under a blanket of nitrogen for 1 hour. The reaction is concentrated to 1/3 its volume and partitioned between ethyl acetate (25ml) and water (25ml). The organic phase is washed with saturated brine (25ml) and concentrated on to silica gel (3g). Purification by column chromatography (40g silica gel, ethyl acetate/heptane 0-100%) affords the title compound (500mg): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.25 (s, 5H) 1.48 (s, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.85-1.98 (m, 2H), 1.99-2.1 (1H), 2.3-2.48 (m, 1H), 3.5-3.74 (m, 2H), 4.54- 5.1 (m, 4H), 5.23-5.33 (m, 1H), 6.13 (t, 1H),.7.23-7.31

(m, 1H) 7.5-7.57 (m, 2H), 7.57-7.67 (m, 2H), 7.78-7.87 (m, 1H), 8.77 (s, 1H). *m/z* M+H 534.2.

Step 3 2,2-Difluoro-N-((1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-[4-(6-pyrrolidin-
5 2-yl-pyridin-3-yl)-phenyl]-ethyl)-acetamide



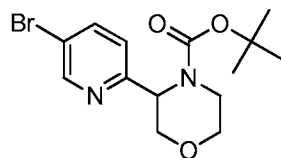
To a stirred solution of 2-(5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-Difluoro-acetyl)-4-fluoromethyl-
2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl]-phenyl}-pyridin-2-yl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid
tert-butyl ester (500mg, 0.94mmol) and CH₂Cl₂ (20mL), cooled to 0°C, is added
10 trifluoroacetic acid (3mL) and water (100ul). The reaction is allowed to warm to
ambient temperature, and is stirred for a further 2 hours. Toluene (20mL) is
added and the reaction mixture concentrated under vacuum to give the crude
product. Purification by preparative HPLC gave the title compound (217mg): ¹H
NMR (400MHz, CDCl₃), 1.88-2.06 (m, 3H), 2.38-2.48 (m, 1H), 3.22-3.40 (m, 3H),
15 4.25-4.37 (m, 1.5H), 4.4-4.47 (m, 0.5H), 4.52-4.59 (m, 0.5H), 4.63-4.70 (m,
0.5H), 4.71-4.78 (m, 1H), 4.86-4.94 (m, 1H), 5.89-6.01 (m, 1H), 6.20 (t, 1H),
7.43-7.53 (m, 2H), 7.58-7.63 (1H, m), 7.71-7.77 (m, 2H), 8.15-8.24 (m, 1H),
8.82-8.88 (m, 1H), 8.9-8.94 (m, 1H). *m/z* M+H 394.

20 The following derivative of the title compound of Example 96 can be
prepared by methods known in the art:

(1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(pyrrolidin-2-yl)pyridin-3-
yl)phenyl)propyl dihydrogen phosphate.

25 Example 97 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-
(morpholin-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide

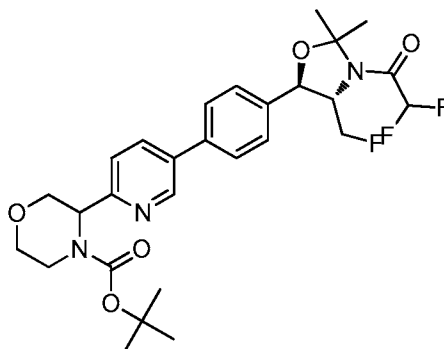
Step 1 Preparation of tert-butyl 3-(5-bromopyridin-2-yl)morpholine-4-
carboxylate



To a stirred suspension of commercially available 3-(5-bromopyridin-2-yl)-morpholine di-hydrochloride salt (615mg, 1.95mmol) in 1,4-dioxane (10mL, 0.2M) is added 10% K₂CO₃ aqueous solution (11.1mL, 7.78mol, 4eq.). Di-*tert*-butyl dicarbonate (637mg, 2.92mmol, 1.5eq.) is added and allowed to stir at room temperature overnight. The reaction mixture is left for a further 3 hours before it is diluted with water and extracted with DCM (50mL). The organic layer is separated and concentrated to give a light yellow oil (580mg, 87%). m/z (CI) 343 [M+H].

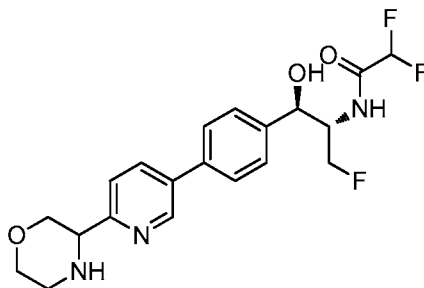
10

Step 2 Preparation of tert-butyl 3-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)morpholine-4-carboxylate



15 Following the general procedure of Example 22, Step 1 and making non-critical variations but using tert-butyl 3-(5-bromopyridin-2-yl)morpholine-4-carboxylate the title compound is obtained (510mg): m/z (CI) 550 [M+H].

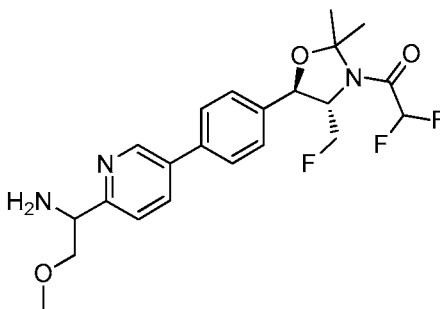
20 Step 3 Preparation of 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(morpholin-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide



Following the general procedure of Example 2, Step 2 and making non-critical variations but using the product of Step 2, Example 97 the title compound is obtained (251mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.95 (d, 2H), 3.35 (d, 2H), 3.4-3.6 (m, 1H), 3.8 (d, 1H), 4.0 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.25-4.4 (m, 1.5H), 4.4-4.5 (t, 0.5H), 4.5-4.6 (m, 0.5H), 4.6-4.7 (m, 0.5H), 4.9 (t, 1H), 5.9 (d, 1H), 6.2 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.65 (d, 2H), 8.1 (dd, 1H), 8.8-8.9 (m, 2H). m/z (CI) 410 [M+H].

Example 98 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-amino-2-methoxyethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide

Step 1 Preparation of 1-((4S,5R)-5-(4-(6-(1-amino-2-methoxyethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-yl)-2,2-difluoroethanone

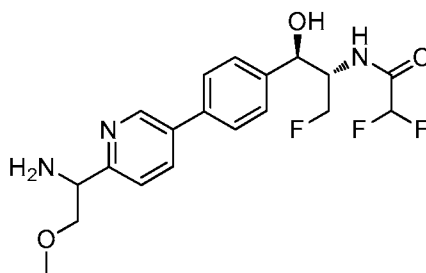


To a solution of toluene/ethanol (8 ml:6ml, respectively) is added sequentially 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyl-5-(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)oxazolidin-3-yl)ethanone (300 mg, 0.73 mmols), 1-(5-bromopyridin-2-yl)-2-methoxyethanamine (168 mg, 0.73 mmols), 1,1'-BisS(diphenylphosphino)ferrocenedichloro palladium (II) (53 mg, 0.07 mmols), and sodium hydrogen carbonate (2 ml, 2.0M (aq), 4 mmols). The reaction is heated with stirring in an atmosphere of nitrogen for two hours. The deep red reaction mixture is concentrated to dryness using rotary evaporation at low

pressure. The residual material is slurried using ethanol (2 x 20 ml). The ethanol is decanted each time. The decanted solutions are combined and concentrated using rotary evaporation at low pressure to provide the crude product. The crude product, 1-((4S,5R)-5-(4-(6-(1-amino-2-methoxyethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-yl)-2,2-difluoroethanone, a

5 1:1 mixture of diastereomers was taken directly to the next step.

Step 2 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-amino-2-methoxyethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide



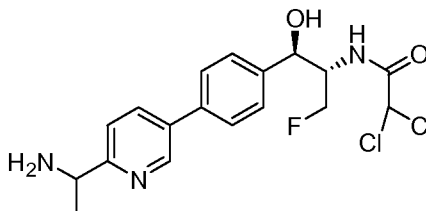
10

A solution 7:3 CH₂Cl₂/trifluoroacetic acid (total volume 10 ml), respectively, is added to neat 1-((4S,5R)-5-(4-(6-(1-amino-2-methoxyethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-yl)-2,2-difluoroethanone. Water (0.2 ml) is added to the reaction mixture. The solution is stirred for two hours at room

15 temperature. The volatiles are removed using rotary evaporation at low pressure to give the crude product that is purified by reverse phase HPLC (water with 0.1 %TFA /acetonitrile) to give the TFA salt of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-amino-2-methoxyethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide (17 mg) after lyophilization: (m/z (CI) 398 [M+H]⁺.

20

Example 99 Preparation of N-[(1S,2R)-2-{4-[6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(fluoromethyl)-2-hydroxyethyl]-2,2-dichloroacetamide



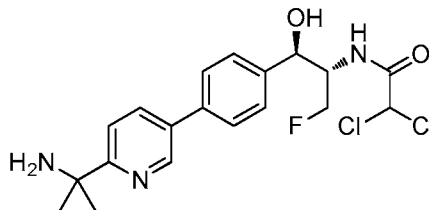
Following the general procedures of Example 22 and Example 2 and making

25 non-critical variations but using tert-butyl [1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]carbamate the title compound is obtained (140mg): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (d,

3H), 2.16 (s, br, 2H), 4.02 (q, 1H), 4.20-4.28 (m, 1.5H), 4.41-4.46 (m, 0.5H), 4.54-4.57 (m, 0.5H), 4.69-4.72 (m, 0.5H), 4.72-4.91 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 8.00-8.03 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.77 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 400.1 / 402.0 [M+H].

5

Example 100 Preparation of N-[(1S,2R)-2-{4-[6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(fluoromethyl)-2-hydroxyethyl]-2,2-dichloroacetamide

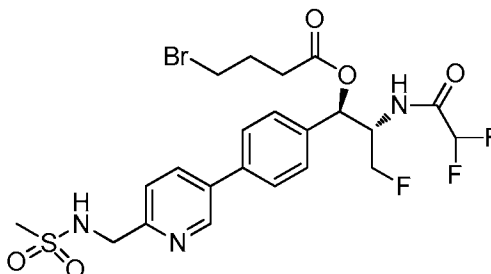


Following the general procedures of Example 22 and Example 2 and making non-critical variations but using tert-butyl [1-(5-bromopyridin-2-yl)ethyl]carbamate the title compound is obtained (60mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.99 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 4.25 (m, 1.5H), 4.41 (m, 0.5H), 4.58 (m, 0.5H), 4.70 (m, 0.5H), 4.90 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.67 (bd, 1H), 8.71 (m, 1H). MS (ESI+) m/z 412 [M+H].

15

Example 101 Preparation of 4-({(1R,2S)-2-[(difluoroacetyl)amino]-3-fluoro-1-[4-(6-[(methylsulfonyl)amino]methyl)pyridin-3-yl]phenyl]propyl}oxy)-N,N,N-trimethyl-4-oxobutan-1-aminium bromide

Step 1 Preparation of (1R,2S)-2-[(difluoroacetyl)amino]-3-fluoro-1-[4-(6-[(methylsulfonyl)amino]methyl)pyridin-3-yl]phenyl]propyl 4-bromobutanoate

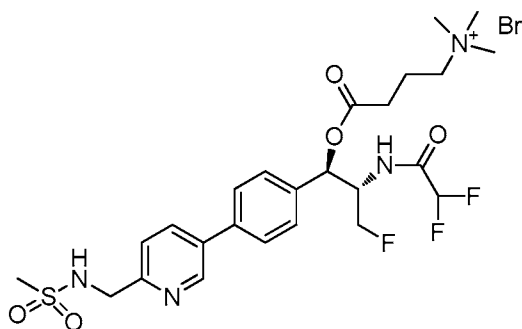


4-Bromobutanoyl chloride (29.6 μL , 0.255 mmol) is added dropwise to a stirred solution of 2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-1-(fluoromethyl)-2-hydroxy-2-[4-(6-[(methylsulfonyl)amino]methyl)pyridin-3-yl]phenyl]ethyl]acetamide (100.0 mg,

25

0.232 mmol), N,N-diisopropylethylamine (48.4 μ L, 0.278 mmol), and 4-dimethylaminopyridine (11.3 mg, 0.093 mmol) in N,N-dimethylformamide (1.00 mL) at rt. The reaction mixture is stirred for 1 hour before being concentrated. The residue was purified by CombiFlash (4 g column) eluting with 0-100% ethyl acetate to yield the title compound (80.0 mg, 59%) as a yellow foam. MS (ESI+) m/z 581.7 [M+H].

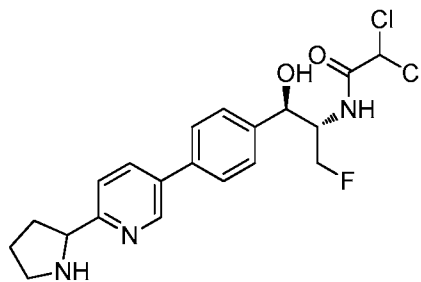
Step 2 Preparation of 4-((1R,2S)-2-[(difluoroacetyl)amino]-3-fluoro-1-[4-(6-((methylsulfonyl)amino)methyl)pyridin-3-yl)phenyl]propyl)oxy)-N,N,N-trimethyl-4-oxobutan-1-aminium bromide



In a sealed tube 4.2 M trimethylamine in ethanol (1.42 mL, 5.98 mmol) is added to a stirred solution of (1R,2S)-2-[(difluoroacetyl)amino]-3-fluoro-1-[4-(6-((methylsulfonyl)amino)methyl)pyridin-3-yl)phenyl]propyl 4-bromobutanoate (Step 1, 570.0 mg, 0.982 mmol) in tetrahydrofuran (11.0 mL) at room temperature and the reaction mixture was heated at 50°C overnight. After stirring overnight the reaction mixture was concentrated and the residue was taken up in water. The aqueous layer was extracted with methylene chloride (3x) to remove all the impurities. The aqueous layer was then lyophilized overnight to afford the title compound (375 mg): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.94-1.97 (m, 2H), 2.73-2.77 (t, 2H), 3.05 (s, 9H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 4.27-4.33 (m, 1.5H), 4.43-4.53 (m, 1H), 4.67-4.71 (m, 0.5H), 4.89-4.91 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 5.91 (d, 1H), 6.20 (t, 1H), 7.45-7.48 (m, 3H), 7.71 (d, 2H), 8.10-8.14 (dd, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.86 (d, 1H). MS (ESI+) m/z 559.1 [M].

25

Example 102 Preparation of 2,2-dichloro-N-((1S,2R)-1-(fluoromethyl)-2-hydroxy-2-[4-(6-pyrrolidin-2-ylpyridin-3-yl)phenyl]ethyl)acetamide

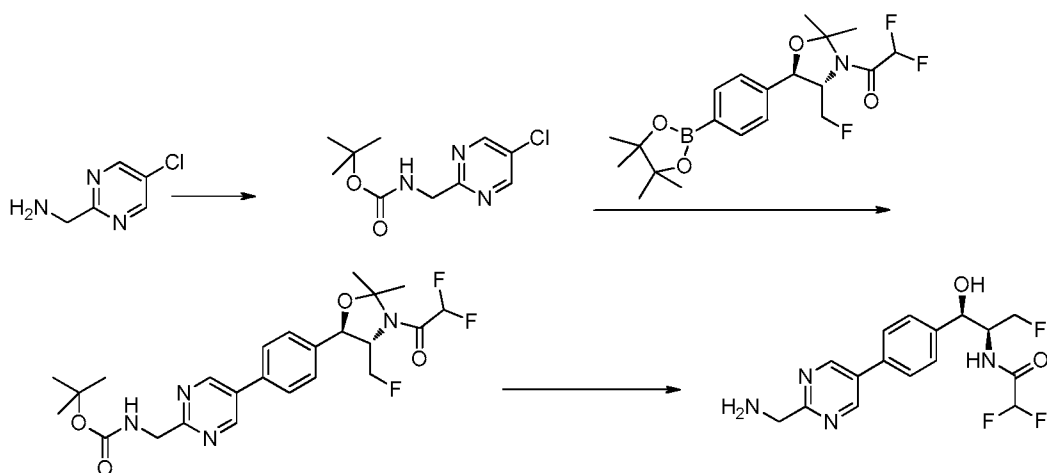


Following the general procedure of Example 96 but using tert-butyl 2-(5-bromopyridin-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylate the title compound is obtained (380mg): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.66-1.79 (m, 3H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.86-2.92 (m, 1H), 3.00-3.05 (m, 1H), 3.32 (s, br, 1H), 4.17-4.28 (m, 2.5H), 4.42-4.44 (m, 0.5H), 4.54-4.57 (m, 0.5H), 4.69-4.74 (m, 0.5H), 4.89-4.91 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.99-8.02 (dd, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.77 (d, 1H). MS (ESI+) m/z 426.0, 428.0 (M+H).

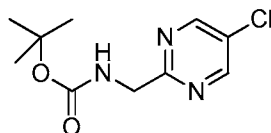
The following derivative of the title compound of Example 102 can be prepared by methods known in the art:

(1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(pyrrolidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)propyl dihydrogen phosphate.

Example 103 Preparation of N-{(1S, 2R)-2-[4-(2-Aminomethyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl}-2, 2-difluoro-acetamide trifluoroacetic acid salt

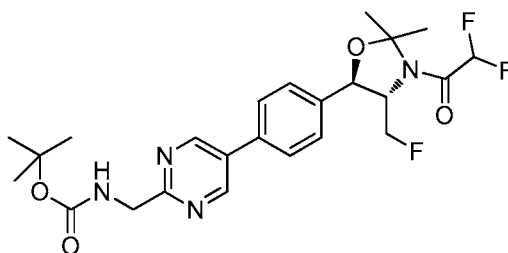


Step 1 Preparation of (5-Chloro-pyrimidin-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester



To a stirred solution of C-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)-methylamine (0.1g, 0.532 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) is added triethyl amine (0.153mL, 1.064 mmol) at room temperature followed by addition of di-*tert*-butyl dicarbonate (0.134mL, 84.50 mmol). Reaction mixture is stirred at room temperature for 2 hours. Solvent is evaporated, and the crude material is purified by combi-flash eluting with 12% methanol in CH_2Cl_2 to afford the title compound (0.1 g): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.37(s, 9H), 4.27 (d, 6.16Hz, 2H), 7.33 (t, $J_1 = 5.92\text{Hz}$, 1H), 8.94 (s, 2H). LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 288.2$.

Step 2 Preparation of (5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-Difluoro-acetyl)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl]-phenyl}-pyrimidin-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester

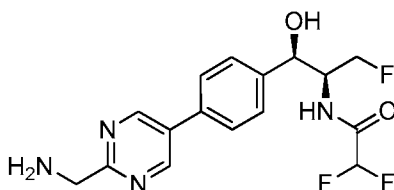


To a stirred solution of 2,2-Difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazolidin-3-yl]-ethanone (0.286g, 0.694 mmol) and (5-Chloro-pyrimidin-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (0.2g, 0.694 mmol) in isopropylalcohol:water (2:1, 6 mL) is added K_2CO_3 (0.287g, 2.083mmol) at room temperature. Resulting reaction mixture is degassed with nitrogen for 20 minutes followed by addition of $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.028 g, 0.035 mmol). The resulting reaction mixture is heated to 140°C for 20 minutes in a microwave. Solvent is evaporated *in vacuo* and the crude material is diluted using water and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, concentrated and purified by column chromatography using Combi-flash eluting with 75% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (0.125 g): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ :

1.40 (s, 9H), 1.52 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 4.36 (d, J = 6.16 Hz, 2H), 4.54-4.58 (m, 0.5H), 4.66-4.73 (m, 1H), 4.82-4.85 (m, 0.5H), 4.91-4.95 (m, 1H), 5.28 (d, J=3.52 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 52.44 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 6.04 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.04 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.04 Hz, 2H), 9.10 (s, 2H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 495.

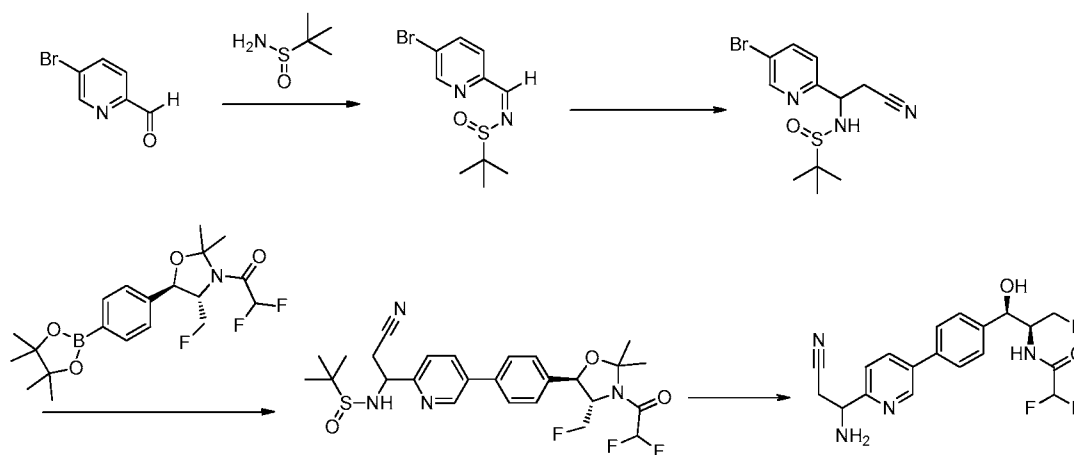
5

Step 3 Preparation of N-((1S, 2R)-2-[4-(2-Aminomethyl-pyrimidin-5-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl)-2,2-difluoro-acetamide trifluoroacetic acid salt

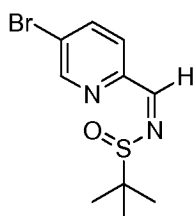


- 10 To a stirred solution of (5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-Difluoro-acetyl)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl]-phenyl}-pyrimidin-2-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (0.125g, 0.253mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) is added trifluoroacetic acid (1.0 mL) at room temperature. Resulting reaction mixture is allowed to stir at room temperature for 5 hours. The solvent evaporated *in vacuo* and the crude material
- 15 is stripped out with CH₂Cl₂ followed by washing with diethyl ether and dried in lipholiser to afford title compound (0.1g): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4.31-4.33 (m, 1.5H), 4.36 (d, J = 8.84 Hz, 2H), 4.42-4.46 (m, 0.5H), 4.56-4.57 (m, 0.5H), 4.66-4.70 (m, 0.5H), 4.92 (t, J = 3.76 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 53.72 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.24 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.24 Hz, 2H),
- 20 8.36 (bs, 2H), 7.86 (d, J = 8.84 Hz, 1H), 9.24 (s, 2H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 354.9.

Example 104 Preparation of N-((1S, 2R)-2-{4-[6-(1-Amino-2-cyano-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl)-2, 2-difluoro-acetamide



Step 1 Preparation of 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid 5-bromo-pyridin-2-ylmethyleneamide

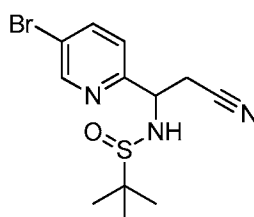


5

To a stirred solution of 5-Bromo-pyridine-2-carbaldehyde (2.0 g, 10.753 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) and 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid amide (2.602 g, 21.505 mmol) is added CuSO_4 (5.589 g, 21.505 mmol) at room temperature. Resulting reaction mixture is stirred at room temperature for 3 hours. Reaction mixture is filter through celite. Diluted with water and extracted with CH_2Cl_2 . Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by combi-flash chromatography using 5% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (2.5g): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.19 (s, 9H), 8.03 (d, J = 8.52Hz, 1H), 8.25-8.27 (dd, J = 2.32Hz, J = 8.32Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.90 (d, J = 1.84 Hz, 1H). LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 291.1$.

15

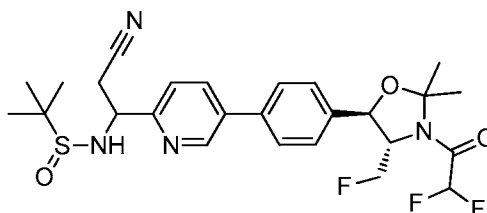
Step 2 Preparation of 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-2-cyano-ethyl]-amide



164

To a solution of Acetonitrile (0.142g, 3.472mmol) in dry tetrahydrofuran (10mL) is added n-butyl lithium (0.222g, 3.472mmol) at -78°C and stir for 30 minutes at same temperature followed by drop wise addition of solution of 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid 5-bromo-pyridin-2-ylmethyleneamide (0.5g, 1.736mmol) in dry tetrahydrofuran (10 mL) and stirred the reaction at -78°C for 1h. Reaction mixture is diluted with aqueous ammonium chloride solution and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by combi-flash chromatography using 80% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (0.25g): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.17 (s, 9H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.11-3.16 (m, 1H), , 4.72-4.78 (m, 1H), 6.09 (d, J = 9.24, 1H), 7.64 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 8.12-8.14 (dd, J₁ = 2.36 Hz, J₂ = 8.4 Hz, 1H), 8.674 (d, 2.24Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 330.0.

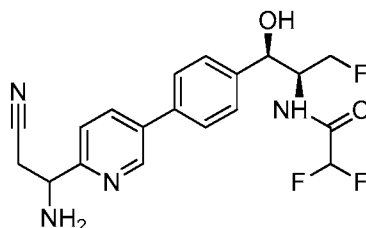
Step 3 Preparation of 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [2-cyano-1-(5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-difluoro-acetyl)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl]-phenyl}-pyridin-2-yl)-ethyl]-amide



To a stirred solution of 2,2-Difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazolidin-3-yl]-ethanone (0.312g, 0.758mmol) and 2-Methyl-propane-2-sulfinic acid [1-(5-bromo-pyridin-2-yl)-2-cyano-ethyl]-amide (0.25g, .758mmol) in toluene:Ethanol:water (10:10:10 mL) is added Na₂CO₃ (0.16g, 1.515mmol) at room temperature. Resulting reaction mixture is degassed with nitrogen for 15 minutes followed by addition of Pd(PPh₃)₄ (0.087g, 0.076mmol). Resulting reaction mixture is heated to 80°C for 3 hours. Solvent is evaporated *in vacuo* then diluted with water and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, solvent is evaporated *in vacuo* and purified by combi-flash chromatography using 50% ethyl acetate in hexane to afford the title compound (0.21g): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.19 (s, 9H), 1.53 (s, 3H), 1.60 (S, 3H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 1H), 4.54-4.58 (m, 0.5H), 4.66-4.70 (m, 1H), 4.78-4.84 (m, 1.5H), 4.89-

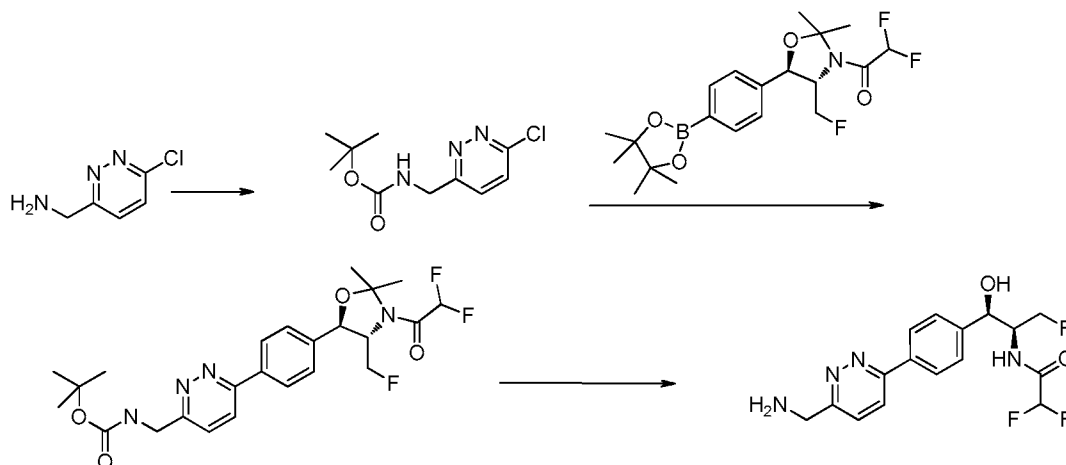
4.95 (m, 1H), 5.26-5.27 (m, 1H), 6.12 (d, J = 9 Hz, 1H), 6.64 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 7.53-7.64 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.12 Hz, 2H), 8.89 (d, J = 1.84 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.08 Hz, 1H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 537.2.

- 5 Step 4 Preparation of N-((1S, 2R)-2-{4-[6-(1-Amino-2-cyano-ethyl)-pyridin-3-yl]-phenyl}-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl)-2,2-difluoro-acetamide

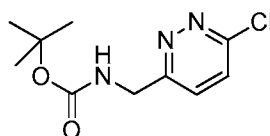


- To a solution of 2-methyl-propane-2-sulfinic acid [2-cyano-1-(5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-difluoro-acetyl)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl]-phenyl}-pyridin-2-yl)-ethyl]-amide (0.21g, 0.392mmol) in Ethyl acetate (2mL) is added HCl in dioxane (2.0mL) at 0°C. The resulting reaction mixture is stirred at room temperature for 3 hours. Solvent is evaporated *in vacuo* to get the crude residue and diluted with aqueous ammonia solution and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, concentrated and purified by combi-
 15 flash chromatography using 7-8% methanol in CH₂Cl₂ to afford the title compound (0.032g): ¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.85-2.99 (m, 2H), 4.24-4.35 (m, 2.5H), 4.40-4.44 (m, 0.5H), 4.54-4.55 (m, 0.5H), 4.64-4.67 (m, 0.5H), 4.87-4.88 (m, 2H), 5.92 (d, J = 4.44 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 53.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.22 Hz, 2H), 8.09-8.12 (dd, J₁ = 2.32 Hz, J₂ = 8.2 Hz, 1H), 8.84-8.87 (m, 2H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 393.0.
 20

Example 105 Preparation of N-((1S, 2R)-2-[4-(6-Aminomethyl-pyridazin-3-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl)-2, 2-difluoro-acetamide trifluoroacetic acid salt



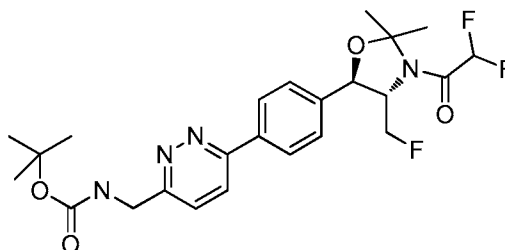
Step 1 Preparation of (6-Chloro-pyridazin-3-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester



- 5 To a stirred solution of C-(6-Chloro-pyridazin-3-yl)-methanamine hydrochloride salt (0.05g, 0.279 mmol) in acetonitrile (2 mL) is added triethyl amine (0.08mL, 0.557 mmol) at room temperature followed by addition of di-*tert*-butyl dicarbonate (0.076mL, 0.334 mmol). Reaction mixture is heated to 60°C for 2 hours. Solvent is evaporated, and the crude material is purified by combi-flash
- 10 eluting with 14% methanol in CH₂Cl₂ to afford the title compound (0.025 g: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) 1.39 (s, 9H), 4.40 (d, 6.08 Hz, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.04 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.88Hz, 2H). LC-MS (*m/z*): [M+H] = 244.2.

Step 2 Preparation of (6-{4-[(4*S*,5*R*)-3-(2,2-Difluoro-acetyl)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-5-yl]-phenyl}-pyridazin-3-ylmethyl)-carbamic acid tert-

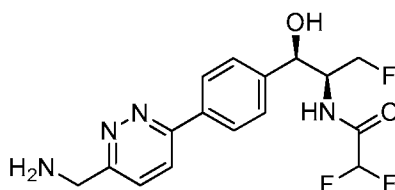
15 butyl ester



To a stirred solution of 2,2-difluoro-1-{(4*S*,5*R*)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazolidin-3-yl}-ethanone

(0.849g, 2.058 mmol) and (6-Chloro-pyridazin-3-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (0.5g, 2.058 mmol) in toluene:ethanol:water (20:10:5 mL) is added Na_2CO_3 (0.436g, 4.115mmol) at room temperature. Resulting reaction mixture is degassed with nitrogen for 20 minutes followed by addition of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.237g, 0.206 mmol). The resulting reaction mixture is heated to 80°C for 16h. Solvent is evaporated *in vacuo* and the crude material is diluted using water and extracted with ethyl acetate. Organic layer is dried over sodium sulphate, concentrated and purified by using Combi-flash eluting with 20% MeOH in DCM to afford the title compound (0.250g): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 1.40 (s, 9H), 1.53 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 3.94 (s, 1H), 4.47 (d, $J = 6.08$ Hz, 2H), 4.58-4.59 (m, 0.5H), 4.70-4.71 (m, 1H), 4.83-4.84 (m, 0.5H), 4.94-4.97 (m, 1H), 5.30 (d, $J = 3.32$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J = 52.32$ Hz, 1H), 7.61-7.67 (m, 4H), 8.18 (d, $J = 8.12$ Hz, 2H), 8.24 (d, $J = 8.84$ Hz, 1H). LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 495.2$.

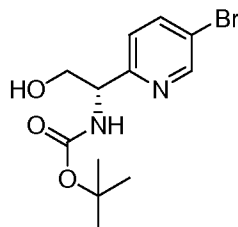
Step 3 Preparation of N-{(1S, 2R)-2-[4-(6-Aminomethyl-pyridazin-3-yl)-phenyl]-1-fluoromethyl-2-hydroxy-ethyl}-2,2-difluoro-acetamide trifluoroacetic acid salt



To a stirred solution of (6-{4-[(4S, 5R)-3-(2, 2-Difluoro-acetyl)-4-fluoromethyl-2, 2-dimethyl-oxazolidin-5-yl]-phenyl}-pyridazin-3-ylmethyl)-carbamic acid tert-butyl ester (0.25g, 0.506mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) is added trifluoroacetic acid (1.5 mL) at room temperature. Resulting reaction mixture is allowed to stir at room temperature for 5h. The solvent evaporated *in vacuo* and the crude material is striped out with CH_2Cl_2 followed by washing with n-pentane and diethyl ether and dried to afford title compound (0.181g): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 4.32-4.39 (m, 1.5H), 4.46 (m, 2.5H), 4.55-4.58 (m, 0.5H), 4.68-4.71 (m, 0.5H), 4.94 (bs, 1H), 5.99 (bs, 1H), 6.19 (t, $J = 53.76$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.28$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.92$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.32$ Hz, 2H), 8.36 (d, $J = 10$ HZ, 1H), 8.51 (bs, 2H), 8.87 (d, $J = 8.72$ Hz, 1H). LC-MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 355$.

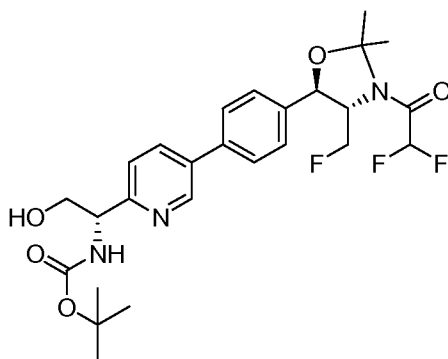
Example 106 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-((S)-1-amino-2-hydroxyethyl)-pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide

Step 1 Preparation of (S)-tert-butyl 1-(5-bromopyridin-2-yl)-2-hydroxyethylcarbamate



A solution of (S)-2-amino-2-(5-bromopyridin-2-yl)ethanol (250mg, 0.99) in CH₂Cl₂ (10ml) is treated with di-tert-butyl dicarbonate (237mg, 1.08mmol) and triethylamine (0.275ml, 1.97), and stirred at ambient temperature for 16 hours. The reaction mixture is washed with 10% aqueous citric acid solution (25ml). The organic phase is dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated to afford the title compound (262mg): *m/z* M+H 317. Retention time 2.50 min.

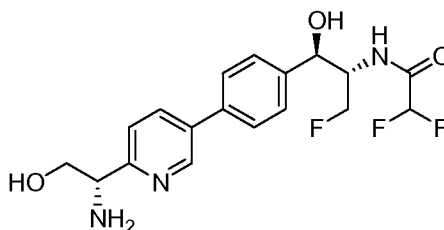
Step 2 Preparation of tert-butyl (S)-1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)-2-hydroxyethylcarbamate



To a solution of 2,2-Difluoro-1-((4S,5R)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazolidin-3-yl)-ethanone (339mg, 0.820mmol) in a mixture of toluene (5ml) and ethanol (3ml) is added (S)-tert-butyl 1-(5-bromopyridin-2-yl)-2-hydroxyethylcarbamate (260mg, 0.82mmol), aqueous sodium bicarbonate solution (2M, 3.28mmol, 1.64ml), and [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium (II) (30mg, 0.04mmol).

The stirred reaction mixture is heated at 80 °C under a blanket of nitrogen for 1 hour. The reaction is concentrated to dryness and partitioned between methylene chloride (25ml) and water (25ml). The organic phase is washed with saturated brine (25ml) and concentrated on to silica gel (1g). Purification by column chromatography (12g silica gel, ethyl acetate / heptane 0-100%, 16cvs) affords the title compound (260mg): *m/z* M+H 524.2. Retention time 2.73 min.

Step 3 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-((S)-1-amino-2-hydroxyethyl)-pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide

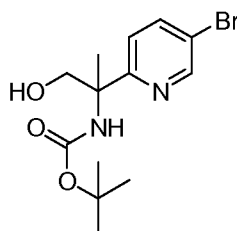


10

To a stirred solution of tert-butyl (S)-1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)-2-hydroxyethylcarbamate (260mg, 0.49mmol) and methylene chloride (25mL), cooled to 0°C, is added trifluoroacetic acid (2.5mL) and water (50ul). The reaction is allowed to warm to ambient temperature, and is stirred for a further 1h. Toluene (20mL) is added and the reaction mixture concentrated under vacuum to give the crude product as a bis trifluoroacetate salt. 400mg. *m/z* M+H 384.1. Retention time 1.69 min.

Example 107 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-amino-1-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide

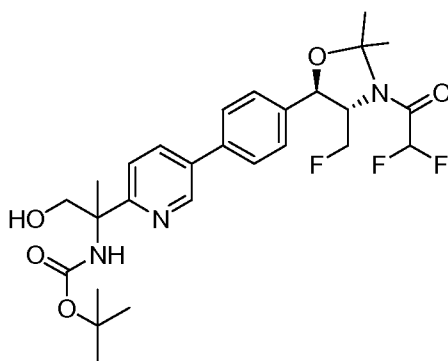
Step 1 Preparation of tert-butyl 2-(5-bromopyridin-2-yl)-1-hydroxypropan-2-ylcarbamate



25

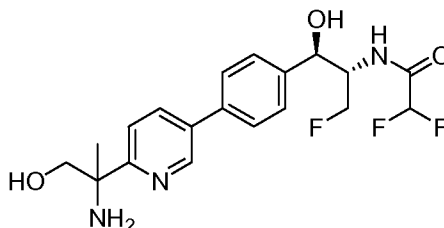
A solution of 2-amino-2-(5-bromopyridin-2-yl)propan-1-ol (264mg, 0.99mmol) in DCM (10ml) is treated with di-tert-butyl dicarbonate (237mg, 1.08mmol) and triethylamine (0.275ml, 1.97), and stirred at ambient temperature for 16h. The reaction mixture is washed with 10% aqueous citric acid solution (25ml). The organic phase is dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated to afford the title compound (165mg): m/z M+H 332.1. Retention time 2.61 min.

Step 2 Preparation of tert-butyl 2-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)-1-hydroxypropan-2-ylcarbamate



To a solution of 2,2-Difluoro-1-((4S,5R)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazolidin-3-yl)-ethanone (200mg, 0.48mmol) in a mixture of toluene (3ml) and ethanol (2ml) is added tert-butyl 2-(5-bromopyridin-2-yl)-1-hydroxypropan-2-ylcarbamate (160mg, 0.48mmol), aqueous sodium bicarbonate solution (2M, 2mmol, 1ml), and [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium (II) (18mg, 0.024mmol). The stirred reaction mixture is heated at 80°C under a blanket of nitrogen for 1 hour. The reaction is concentrated to dryness and partitioned between methylene chloride (25ml) and water (25ml). The organic phase is washed with saturated brine (25ml) and concentrated on to silica gel (1g). Purification by column chromatography (12g silica gel, ethyl acetate/heptane 0-100%, 16cvs) affords the title compound (62mg): m/z M+H 538.2. Retention time 2.75 min.

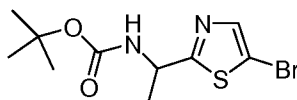
Step 3 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-amino-1-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide



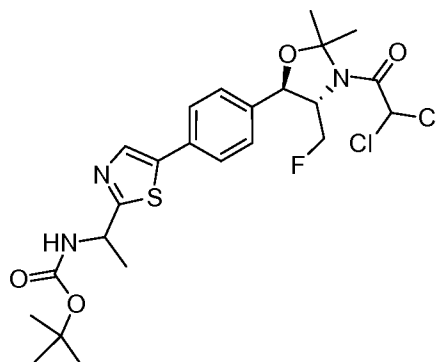
To a stirred solution of tert-butyl 2-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)pyridin-2-yl)-1-hydroxypropan-2-ylcarbamate (62mg, 0.11mmol) and methylene chloride (10mL), cooled to 0°C, is added trifluoroacetic acid (1mL) and water (20ul). The reaction is allowed to warm to ambient temperature, and is stirred for a further 1h. Toluene (10mL) is added and the reaction mixture concentrated under vacuum to give the crude product as a bis-trifluoroacetate salt. 100mg. *m/z* M+H 398.1. Retention time 1.83 min.

Example 108 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide

Step 1 Preparation of tert-butyl 1-(5-bromothiazol-2-yl)ethylcarbamate

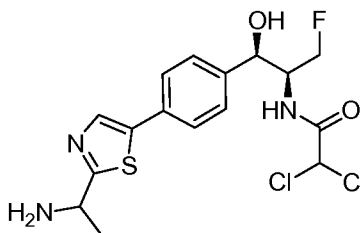


Following the procedure previously described in WO2011053542 (p 47-49), but using racemic 2-methyl-2-propanesulfonamide the title compound is obtained (2.06g): *m/z* (Cl) M+H 311+313.



Following the general procedure of Example 21 - Step 2 and making non-critical variations but using tert-butyl 1-(5-bromothiazol-2-yl)ethylcarbamate the title compound is obtained (1030mg): m/z (CI) 546 [M+H].

- 5 Step 3 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)-phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide

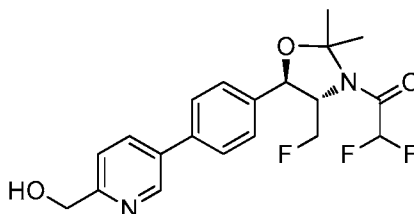


- Following the general procedure of Example 2 - Step 2 and making non-critical variations but using tert-butyl 1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-dichloroacetyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phenyl)thiazol-2-yl)ethylcarbamate the title compound is obtained (55mg): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.42 (d, 3H), 3.75 (m, 2H), 4.15–4.35 (m, 2.5H), 4.39–4.43 (m, 0.5H), 4.55–4.59 (m, 0.5H), 4.67–4.70 (m, 0.5H), 4.87 (t, 1H), 5.98 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.59 (d, 1H); m/z (CI) 406 [M+H].

15

Example 109 Preparation of 2,2-Difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-(4-{6[(1-methyl-1H-imidazol-2-ylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-acetamide

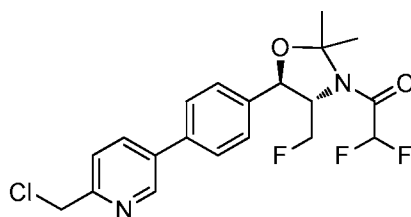
- 20 Step 1 Preparation of 2,2-Difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluoromethyl-5-[4-(6-hydroxymethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl]-ethanone



- To a solution of 2,2-Difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-5-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-oxazolidin-3-yl]-ethanone (200mg, 0.48mmol) in toluene (3.2ml) and ethanol (2.4ml) is added (5-Bromopyridin-2-yl)-methanol (91mg, 0.48mmol); aqueous sodium bicarbonate solution

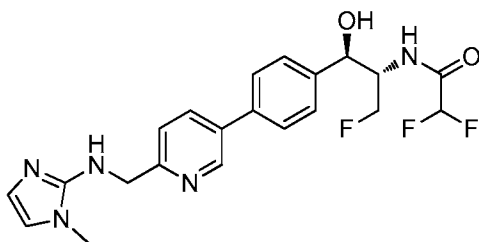
(1.94mmol, 2M, 1ml) and [1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloro-palladium (II) (18mg, 0.02mmol). The reaction is heated at 80°C, under nitrogen, for 45 minutes. The reaction mixture is concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography (40g silica gel, 0-100% ethyl acetate/heptane) to give the title compound (92mg): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.61-1.79(m, 6H), 3.7-3.81(m, 1H), 4.50-4.88(m, 5H), 5.24-5.31(m, 1H), 6.13(t, 1H), 7.36(d, 1H), 7.55(d, 2H), 7.63(d, 2H), 7.87-7.92(m, 1H), 8.78-8.82(m, 1H). *m/z* M+H 395.

- 10 Step 2 Preparation of 1-((4S,5R)-5-[4-(6-Chloromethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-2,2-difluoro-ethanone



- A stirred solution of 2,2-Difluoro-1-((4S,5R)-4-fluoromethyl-5-[4-(6-hydroxymethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-ethanone (1660mg, 4.2mmol) and triethylamine (0.88ml, 6.31mmol) in CH₂Cl₂ (30ml) is treated with methanesulfonyl chloride (0.49ml, 6.31mmol) and stirred at ambient temperature for 16 hours. The reaction mixture is concentrated to dryness to afford the title compound as a red oil (1.53g): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 1.60-1.77(m, 6H), 4.53-4.84(m, 5H), 5.25-5.31(m, 1H), 6.12(t, 1H), 7.58(d, 2H), 7.65(d, 2H), 7.68(d, 1H), 8.03-8.07(m, 1H), 8.86-8.90(m, 1H). *m/z* M+H 413.

- Step 3 Preparation of 2,2-Difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-(4-{6-[(1-methyl-1H-imidazol-2-ylamino)-methyl]-pyridin-3-yl}-phenyl)-ethyl]-acetamide

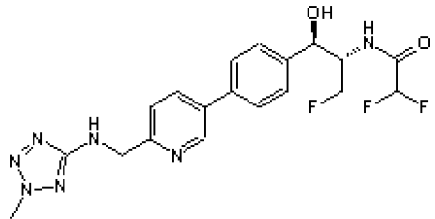
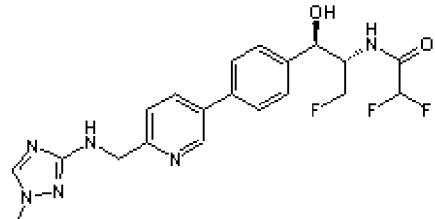
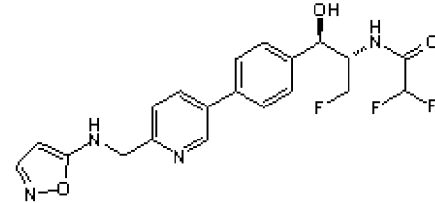
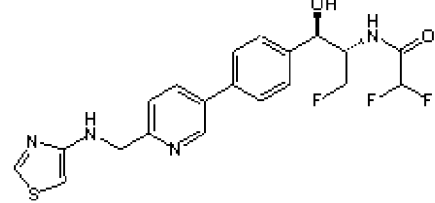
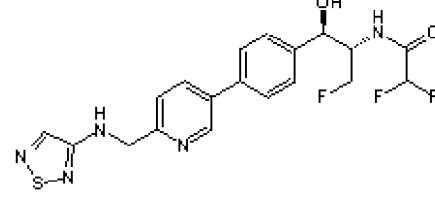


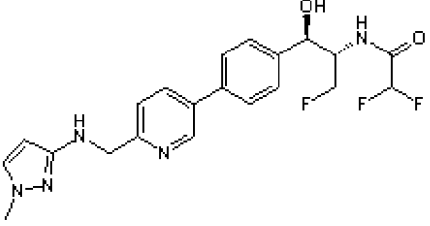
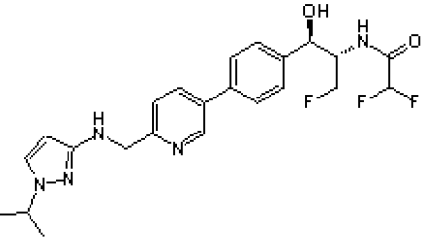
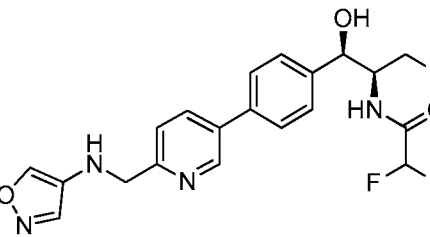
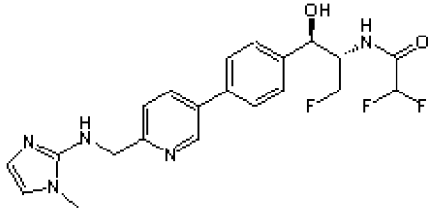
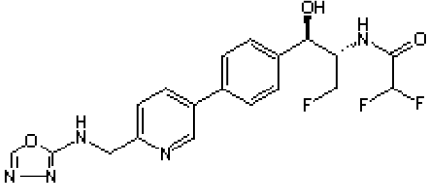
A solution of 1-[(4S,5R)-5-[4-(6-chloromethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoro-methyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl]-2,2-difluoro-ethanone (25mg, 0.06mmol) and 1-Methyl-1H-imidazol-2-ylamine (30mg, 0.3mmol) in dimethyl formamide (2ml) is heated at 75°C for 16h. The reaction mixture is concentrated to dryness, dissolved in CH₂Cl₂ (1ml) and treated with trifluoroacetic acid (0.5ml) and water (0.1ml). The mixture is shaken at ambient temperature for 2 hours and then concentrated to dryness. The crude product is purified by preparative HPLC to give the title compound (7mg): ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 2.50(s, 3H), 3.51(s, 2H), 4.24-4.36(m, 1.5H), 4.37-4.46(m, 0.5H), 4.51-4.59(m, 0.5H), 4.63-4.71(m, 0.5H), 4.87-4.92(m, 1H), 5.31(s, 2H), 6.22(t, 1H), 7.05-7.10(m, 2H), 7.40-7.52(m, 3H), 7.66-7.74(m, 2H), 8.09-8.16(m, 1H), 8.86(s, 1H), 9.63-9.69(m, 1H). *m/z* M+H 434.

The following Table 1 shows other examples made using this method, with a variety of amines replacing the thiazol-5-ylamine in Example 109, Step 3. Retention times refer to the following HPLC method: Column = Phenomenex Luna C18 4.6x20mm 5um, mobile phase A = 20mM NH₄OAc in H₂O, mobile phase B = ACN, Linear gradient 10%B to 60% in 5min, 1mL/min.

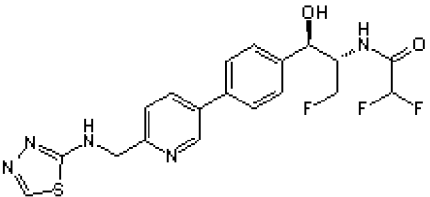
TABLE 1

Example Number	Structure	Name	Retention Time (min)	<i>m/z</i> M+H
110		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-[4-(6-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)amino]methyl]pyridin-3-yl)-phenyl]propan-2-yl]-acetamide	2.68	436
111		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-[4-(6-[(1,2,4-thiadiazol-5-yl)amino]methyl]pyridin-3-yl)-phenyl]propan-2-yl]-acetamide	2.55	438

112		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-[4-(6-((2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)amino)methyl)pyridin-3-yl]phenyl]propan-2-yl)-acetamide	2.53	436
113		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-[4-(6-((1-methyl-1H-1,2,4-triazol-3-yl)amino)methyl)pyridin-3-yl]phenyl]propan-2-yl)-acetamide	2.12	435
114		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-[4-(6-((1,2-oxazol-5-ylamino)methyl)pyridin-3-yl]phenyl]propan-2-yl)-acetamide	2.19	421
115		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-[4-(6-((1,3-thiazol-4-ylamino)methyl)pyridin-3-yl]phenyl]propan-2-yl)-acetamide	2.13	437
116		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-[4-(6-((1,2,5-thiadiazol-3-ylamino)methyl)pyridin-3-yl]phenyl]propan-2-yl)-acetamide	3.24	438

117		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-[4-(6- {[(1-methyl-1H-pyrazol-3- yl)amino]methyl}pyridin-3- yl]phenyl]propan-2-yl)- acetamide	2.61	434
118		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-[4-[6- {[(1-(propan-2-yl)-1H- pyrazol-3-yl]amino}- methyl]pyridin-3-yl]- phenyl]propan-2-yl]- acetamide	3.28	462
119		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-[4-(6- [(1,2-oxazol-4-ylamino)- methyl]pyridin-3-yl]- phenyl]propan-2-yl]- acetamide	2.82	421
120		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-[4-(6- {[(1-methyl-1H-imidazol-2- yl)amino]methyl}pyridin-3- yl]phenyl]propan-2-yl)- acetamide	1.70	434
121		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-[4-(6- [(1,3,4-oxadiazol-2-yl- amino)methyl]pyridin-3- yl]phenyl]propan-2-yl]- acetamide	1.79	422

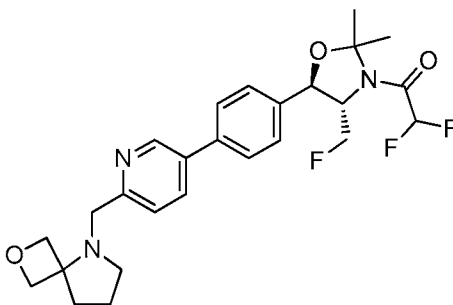
122		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-{6-[(1,3-thiazol-2-ylamino)methyl]pyridin-3-yl}phenyl)propan-2-yl)-acetamide	1.70	437
123		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-[4-(6-{[(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)amino]methyl}pyridin-3-yl)phenyl]propan-2-yl)-acetamide	2.17	436
124		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-{6-[(1,3-oxazol-2-ylamino)methyl]pyridin-3-yl}phenyl)propan-2-yl)-acetamide	2.12	421
125		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-{6-[(1,3-thiazol-5-ylamino)methyl]pyridin-3-yl}phenyl)propan-2-yl)-acetamide	2.46	437
126		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-[4-(6-{[(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)amino]methyl}pyridin-3-yl)phenyl]propan-2-yl)-acetamide	2.09	451

127		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-{6-[(1,3,4-thiadiazol-2-yl-amino)methyl]pyridin-3-yl}phenyl)propan-2-yl]-acetamide	2.25	438
-----	---	--	------	-----

Example 128 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-5-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide

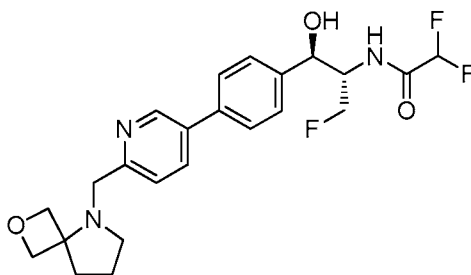
5

Step 1 Preparation of 1-((4S,5R)-5-(4-(6-(2-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-5-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-3-yl)-2,2-difluoroethanone



10 A mixture of 2-oxa-5-azaspiro[3.4]octane (0.1 mmol, 15.8 mg), 1-((4S,5R)-5-[4-(6-Chloromethyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-4-fluoromethyl-2,2-dimethyl-oxazolidin-3-yl)-2,2-difluoro-ethanone (Example 99, Step 2, 0.09 mmol, 37 mg) and cesium carbonate (0.25 mmol, 81 mg) and acetonitrile (1 mL) was heated to 55°C for 5 hours. The crude mixture was filtered on a bed of celite and the cake was
15 washed with CH₂Cl₂ (2 mL). The volatiles were removed. The crude mixtures were used "as is" in step 2.

Step 2 Preparation of N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-oxa-5-azaspiro[3.4]octan-5-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-
20 difluoroacetamide

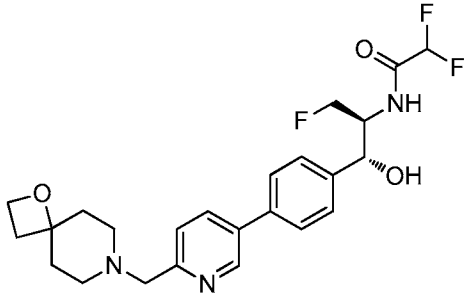
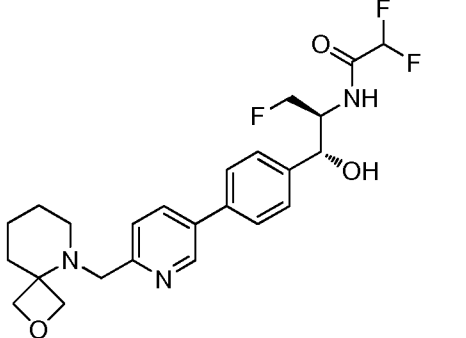
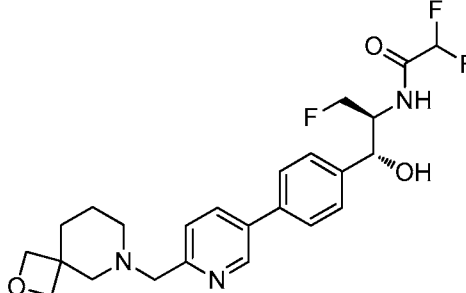
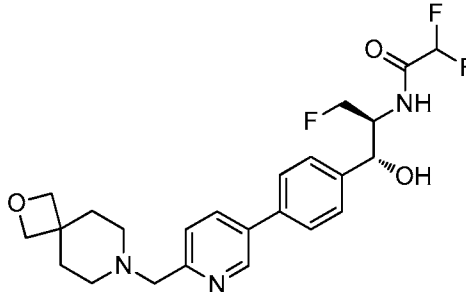
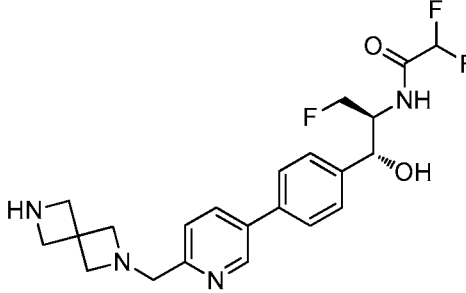


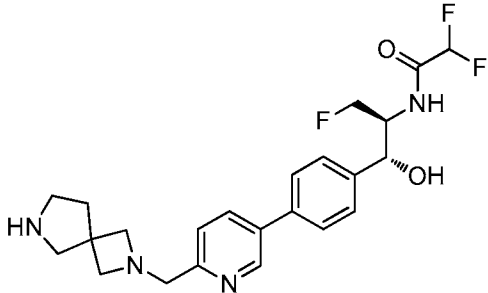
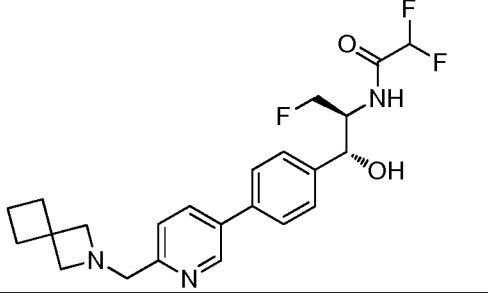
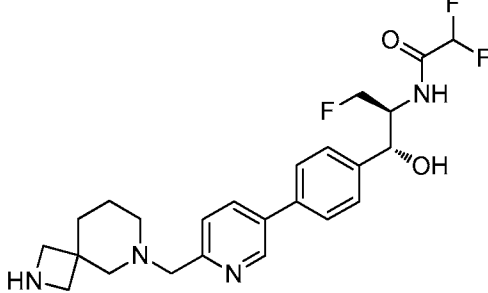
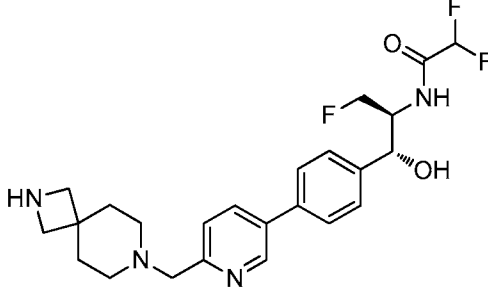
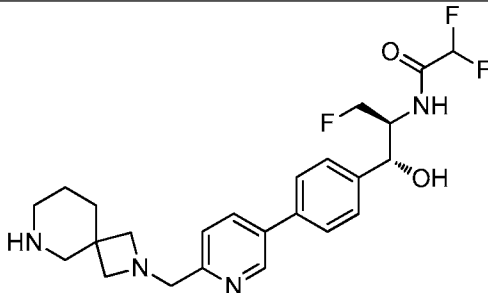
The crude mixture was dissolved in 0.75 mL mixture of TFA/CH₂Cl₂/H₂O (25/10/1) and stirred at RT for 2 hours. 1 mL of MeOH/Toluene (50/50) was then added and the mixture concentrated to dryness. The crude product was purified by preparative HPLC to give the title compound (12 mg). Retention times and MS refer to the following HPLC-MS method: Column = Waters ACQUITY UPLC BEH C8 1.7 μ m 2.1x50mm, mobile phase A = 0.1% TFA in H₂O, mobile phase B=0.1% TFA in ACN, linear gradient 10%B to 100% B in 5min, 0.8mL/min RT = 3.270 min, MS m/z = 450.2 (M+H).

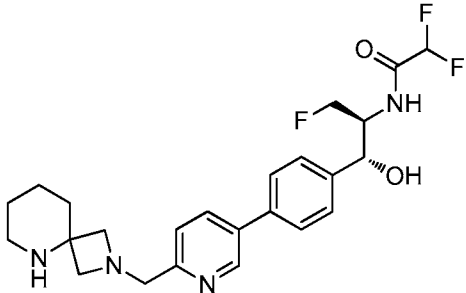
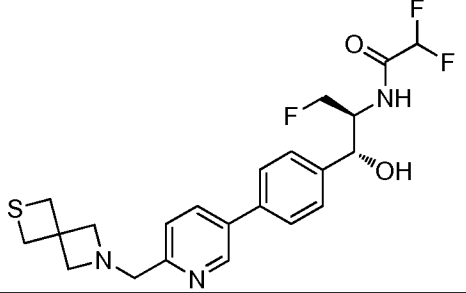
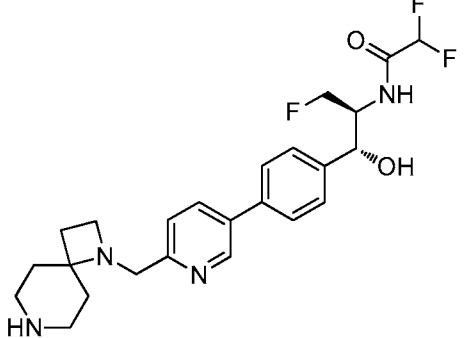
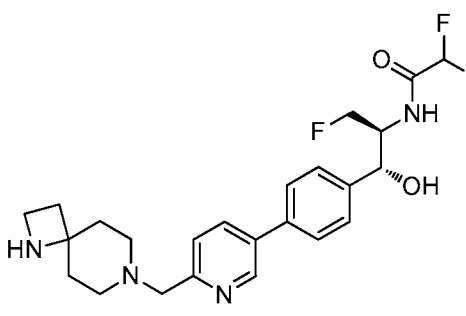
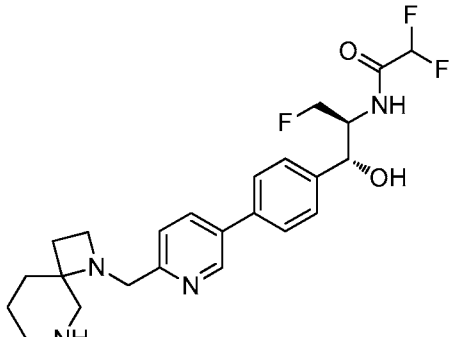
The following Table 2 shows other examples made using this method, with a variety of amines replacing the 2-oxa-5-azaspiro[3.4]octane in step 1 of Example 128. Retention times refer to the following HPLC method: Column = Waters ACQUITY UPLC BEH C8 1.7 μ m 2.1x50mm, mobile phase A = 0.1% TFA in H₂O, mobile phase B = 0.1% TFA in ACN, Linear gradient 10%B to 100% in 5min, 0.8mL/min.

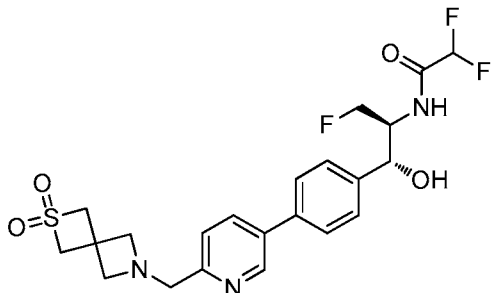
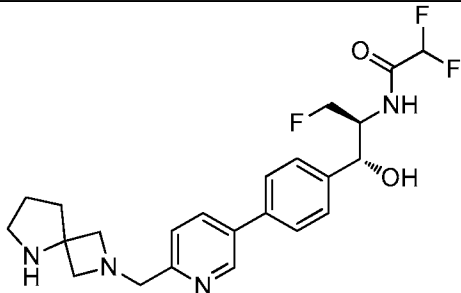
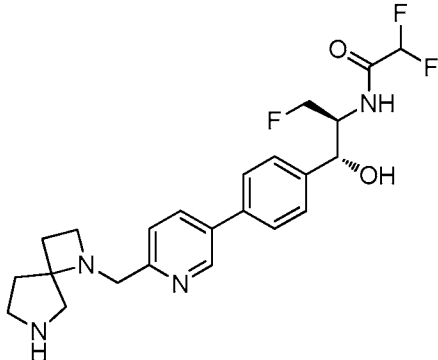
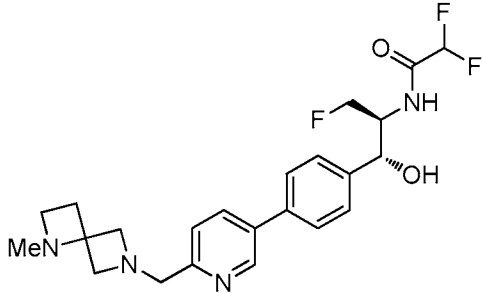
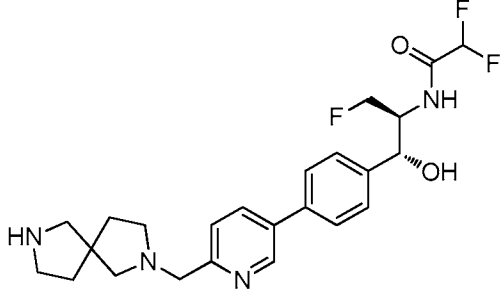
TABLE 2

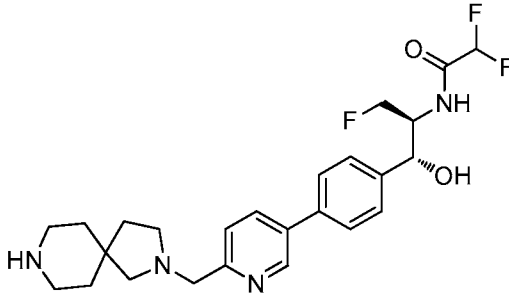
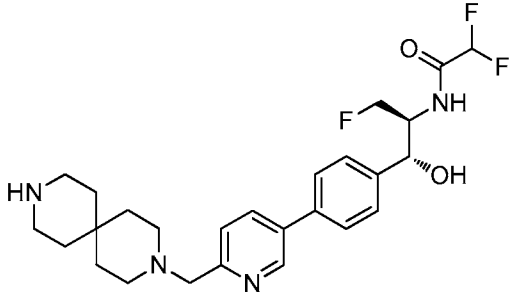
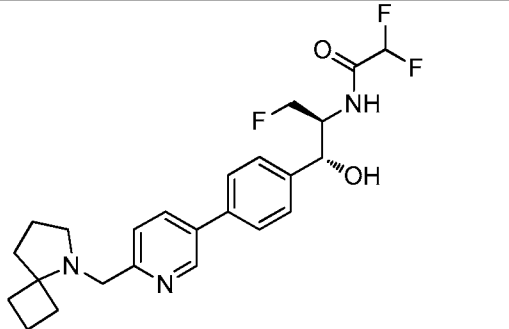
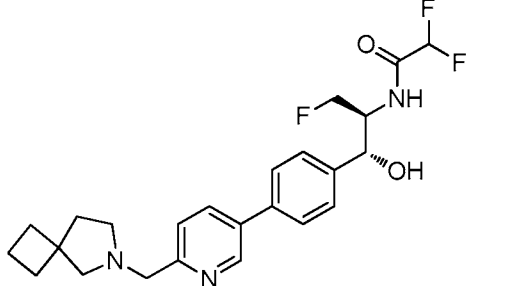
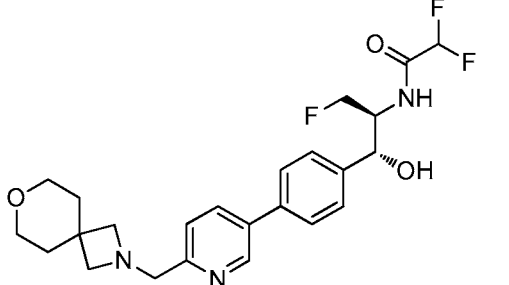
Example Number	Structure	Name	Retention Time (min)	m/z M+H
129		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.767	450.2

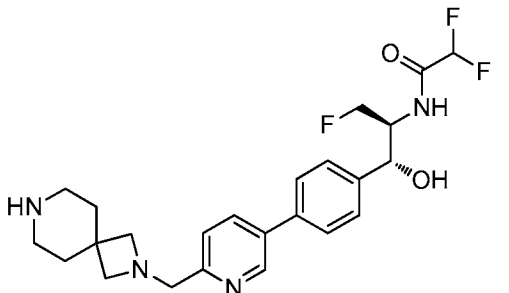
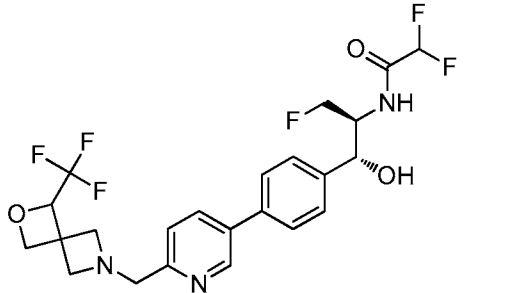
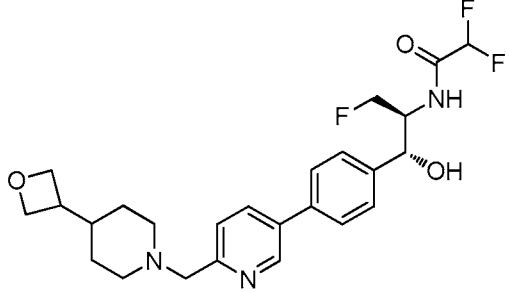
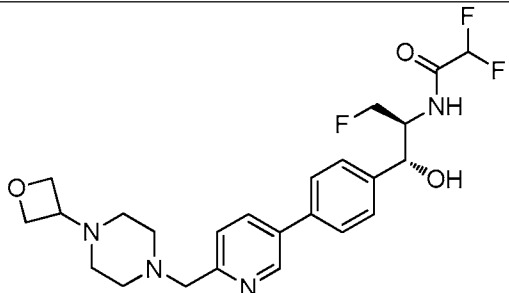
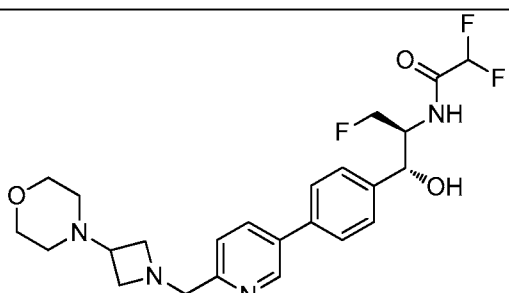
130		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.884	464.2
131		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonan-5-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	3.009	464.3
132		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-oxa-6-azaspiro[3.5]nonan-6-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.899	464.2
133		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.847	464.2
134		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.349	435.2

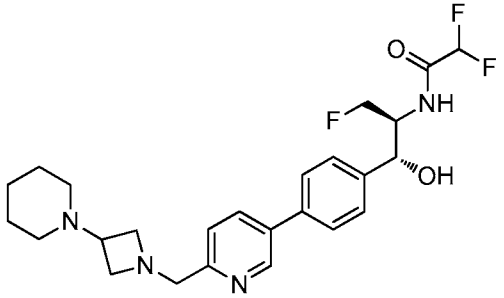
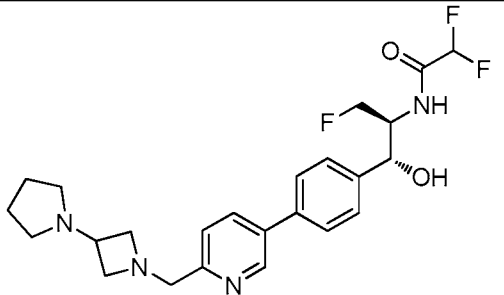
135		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-ylmethyl)-pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxy-propan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.335	449.2
136		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-azaspiro[3.3]heptan-2-ylmethyl)-pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxy-propan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	3.063	434.2
137		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,6-diazaspiro[3.5]nonan-6-ylmethyl)-pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxy-propan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.479	463.2
138		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-ylmethyl)-pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxy-propan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.518	463.3
139		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,6-diazaspiro[3.5]nonan-2-ylmethyl)-pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxy-propan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.590	463.3

140		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,5-diazaspiro[3.5]nonan-2-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	3.294	463.3
141		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	3.180	452.2
142		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1,7-diazaspiro[3.5]nonan-1-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.409	463.3
143		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.598	463.2
144		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,6-diazaspiro[3.5]nonan-2-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.590	463.3

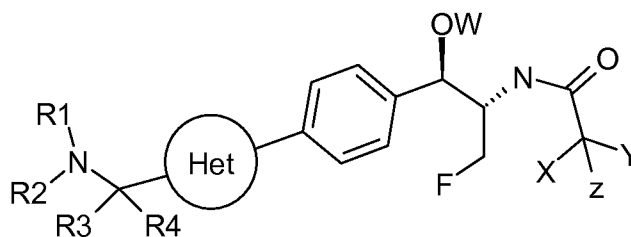
145		N-((1R,2S)-1-(4-(6-((2,2-dioxido-2-thia-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	1.923	484.2
146		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,5-diazaspiro[3.4]octan-2-yl)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.337	449.3
147		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1,6-diazaspiro[3.4]octan-1-yl)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.392	449.4
148		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((1-methyl-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-yl)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide	2.420	449.3
149		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.507	463.3

150		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,8-diazaspiro[4.5]decan-2-ylmethyl)-pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxy-propan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.610	477.3
151		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-ylmethyl)-pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxy-propan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.725	491.4
152		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(5-azaspiro[3.4]octan-5-ylmethyl)-pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxy-propan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	3.515	448.2
153		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(6-azaspiro[3.4]octan-6-ylmethyl)-pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxy-propan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	3.615	448.2
154		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-ylmethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	3.331	464.2

155		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide	2.861	463.3
156		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((1-(trifluoromethyl)-2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)methyl)-pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide	3.627	504.1
157		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((4-(oxetan-3-yl)piperidin-1-yl)methyl)-pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide	3.348	478.3
158		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((4-(oxetan-3-yl)piperazin-1-yl)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide	2.984	479.2
159		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((3-morpholinoazetidin-1-yl)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)acetamide	3.178	479.2

160		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((3-(piperidin-1-yl)-azetidin-1-yl)-methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)-acetamide	3.204	477.3
161		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-((3-(pyrrolidin-1-yl)-azetidin-1-yl)-methyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)-acetamide	2.849	463.3

The following compounds of Table 3 can be made using the schemes shown below:



5

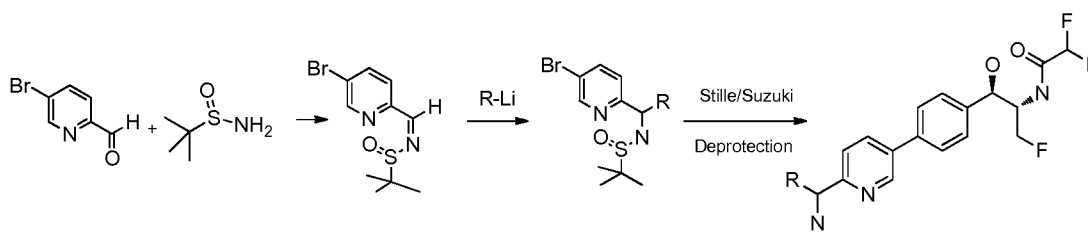
TABLE 3

No.	R1	R2	R3	R4	Het	W	X	Y	Z
162	H	H	CH ₂ OH	H	Pyridine	OH	F	F	H
163	H	H	CH ₂ CN	H	Pyridine	OH	F	F	H
164	H	H	CH ₂ SO ₂ Me	H	Pyridine	OH	F	F	H
165	H	H	2-oxazole (see below)	H	Pyridine	OH	F	F	H
166	H	H	2-thiazole	H	Pyridine	OH	F	F	H
167	H	H	2-imidazole	H	Pyridine	OH	F	F	H
168	H	H	1-Methyl-2-imidazole	H	Pyridine	OH	F	F	H
169	H	H	Et	H	Pyridine	OH	F	F	H
170	H	H	Cyclopropyl	H	Pyridine	OH	F	F	H
171	H	H	CH(Me)OH	H	Pyridine	OH	F	F	H
172	H	H	CH ₂ OMe	H	Pyridine	OH	F	F	H
173	H	H	CO ₂ H	H	Pyridine	OH	F	F	H
174	H	H	CH ₂ OH	Me	Pyridine	OH	F	F	H

175	H	R2=R3=(CH ₂) ₂	H	Pyridine	OH	F	F	H
176	H	R2=R3=(CH ₂) ₂	F	Pyridine	OH	F	F	H
177	H	R2=R3=(CH ₂) ₂	OH	Pyridine	OH	F	F	H
178	H	H	H	Pyridazine	OH	F	F	H
179	H	H	Me	Pyridazine	OH	F	F	H
180	H	H	H	Pyrimidine	OH	F	F	H
181	H	H	Me	Pyrimidine	OH	F	F	H
182	H	H	H	Pyrazine	OH	F	F	H
183	H	H	Me	Pyrazine	OH	F	F	H

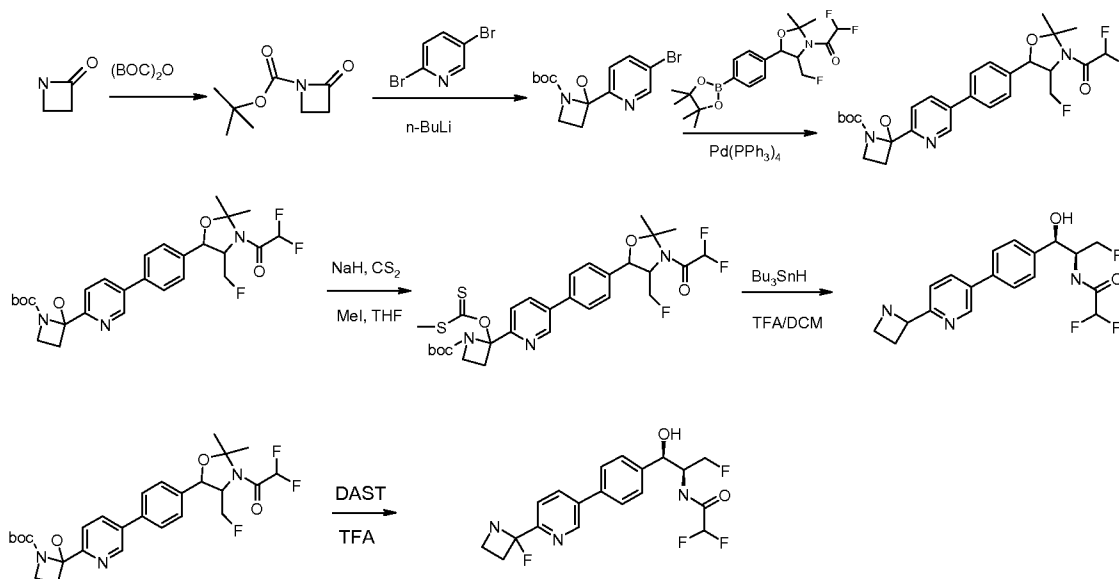
For example, the title compound of Example 175 is N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide;

- Examples 162, 171-174 and 177-183 can be synthesized from
 5 commercially available bromopyridines, and so procedures from Example 22 – Step 3 can be used in their preparation. Examples 163-170 can be synthesized using the scheme shown below:



R=CH₂CN, CH₂SO₂CH₃, 3-oxazole, 2-thiazole, 2-imidazole, 2-thiazole, 1-methyl-2-imidazole, ethyl, cyclopropyl

- 10 Examples 175, 176 and 177 can be synthesized using the scheme shown below:



The following derivatives of the title compound of Example 175 can be prepared by methods known in the art:

N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-

5 2-yl)-2,2-dichloroacetamide; and

(1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;

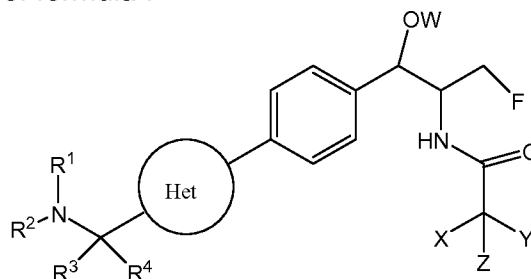
(1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate.

10 Additional compounds containing other Het moieties such as thiazolyl, thiophenyl, pyridazinyl and pyrimidinyl, can be prepared by using procedures similar to those described above.

CLAIMS

We claim:

1. A compound of formula I



I

or pharmaceutical acceptable salts or prodrugs thereof wherein:

- 10 Het moiety is a 4- to 14-membered cyclic or bicyclic ring system having from one to five hetero atoms selected from N, O, and S, optionally substituted with one to three R^6 ;

R^1 and R^2 are each independently

- a. H,
- 15 b. $-C_{1-8}$ alkyl, optionally substituted with one or more OH, -SH, -CN, $-NO_2$, halo, $-NHR^5$, $-NC_{1-4}alkylR^5$, $-OC_{1-4}alkyl$, $-SC_{1-4}alkyl$, $-S(C=O)C_{1-4}alkyl$, $-C(=O)NR^5R^5$, $-SO_2R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, or $-C_{3-6}cycloalkyl$,
- c. $-C_{3-8}cycloalkyl$, optionally substituted with one to three R^6 ,
- d. $-SO_2R^5$, $-C(=O)NR^5R^5$, $-SO_2NR^5R^5$, $-C(=O)OR^5$, or $-C(=O)R^5$,
- 20 e. 4- to 6-membered heterocyclic ring moiety optionally having from one to four hetero atoms selected from the group consisting from N, S and O, wherein the ring or atom is optionally substituted with one to three R^6 , or
- f. R^1 and R^2 taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4- to 11-membered cyclic or bicyclic ring moiety optionally having an
- 25 additional one to two hetero atoms selected from the group consisting of N, S and O, wherein the ring or atom is optionally substituted with one to three R^6 ;

R^3 and R^4 are each independently

- a. -H,

- b. $-C_{1-8}$ alkyl optionally substituted with OH, -SH, halo, $-CF_3$, -CN, $-NO_2$, NH_2 , $-NHR^5$, $-NHR^5-OC_{1-4}$ alkyl, $-CH_2-O-CH_3$, $-SC_{1-4}$ alkyl, $-S(C=O)C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)NR^5R^5$, $-C(=O)OH$, $-SO_2NR^5$, or $-SO_2R^5$,
- c. $-C_{3-8}$ cycloalkyl, optionally substituted with one to three R^6 ,
- 5 d. $-C(=O)C_{1-8}$ alkyl wherein alkyl is optionally substituted with $-S(=O_2)R^5$, $-SO_2NR^5$, or $-C(=O)R^5$,
- e. 4- to 6-membered heterocyclic ring moiety optionally having from one to three hetero atoms selected from the group consisting from N, S and O, wherein the heterocyclic ring is optionally substituted with one to three R^6 ,
- 10 f. R^3 and R^4 taken together form a C_{3-8} cycloalkyl, optionally substituted with one to three R^6 ; or
- g. R^3 and R^4 taken together with one or two hetero atoms selected from the group consisting of N, S and O to form an oxo group ($=O$) or to form a 4- to 6-membered heterocyclic ring moiety, wherein the heterocyclic ring is
- 15 optionally substituted with one to three R^6 ; or
- R^1 and R^3 , R^2 and R^4 , R^1 and R^4 or R^2 and R^3 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 4- to 6-membered heterocyclic ring moiety optionally having from one to two hetero atoms selected from the group consisting from N, S and O, wherein the heterocyclic ring is optionally substituted
- 20 with one to three R^6 ;
- at each occurrence, R^5 is independently hydrogen, C_{1-6} alkyl, $-C_{3-6}$ cycloalkyl, NH_2 or tetrahydro-2H-pyran-2-yl, wherein said alkyl is optionally substituted with one, two or three R^6 ;
- at each occurrence, R^6 is H, C_{1-6} alkyl, halo, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-C_{3-6}$ cycloalkyl, oxo ($=O$), $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ alkyl, $-N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-OC_{1-4}alkyl$, oxo, -SH, $-SC_{1-4}alkyl$, $-S(C=O)C_{1-4}alkyl$, $-SO_2R^5$, $-SONC_{1-4}alkyl$, $-C(=O)C_{1-4}alkyl$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHC_{1-4}alkyl$, $-C(=O)N(C_{1-4}alkyl)_2$, $-NC(=O)NH_2$, $-NC(=O)NHC_{1-4}alkyl$, $NC(=O)N(C_{1-4}alkyl)_2$, CF_3 or a 4- to 6-membered heterocyclic ring moiety optionally having from one to four hetero atoms selected from the group
- 25 consisting of N, S and O;
- W is -H, $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)halo$, $-CH_2OPO(OH)_2$, $-C(=O)C_{1-4}alkyl$, or $-CH_2OC(=O)C_{1-4}alkyl$, wherein $C_{1-4}alkyl$ is optionally substituted with $-OCO_2H$, $-OCO_2C_{1-4}alkyl$, or $-OC(=O)NHC_{1-4}alkyl$;
- 30

and X, Y and Z are each independently H, halo, C₁₋₄alkyl, C₃₋₆cycloalkyl, -OH, CF₃, -NH₂, -CN, N₃ or -S-CF₃;
provided that when R³ and R⁴ are taken together to form an oxo group (=O), then R¹ and R² are not both hydrogen.

5

2. A compound of claim 1 wherein W is H, -PO(OH)₂, or -CH₂OPO(OH)₂.

3. A compound of claim 2 wherein W is H.

10 4. A compound of claim 1 wherein X and Y are chloride; and Z is H.

5. A compound of claim 1 wherein X and Y are fluoride; and Z is H.

15 6. A compound of claim 1 wherein the Het moiety is a 5- or 6-membered cyclic ring system having from one to three hetero atoms selected from N, O, and S, optionally substituted with R⁶.

20 7. A compound of claim 6 wherein Het moiety is pyridinyl, thiophenyl, thiazolyl, thiadiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, isoxazole, isothiazole, or pyridazine.

8. A compound of claim 7 wherein Het moiety is pyridinyl or thiazolyl.

25 9. A compound of claim 1 wherein said R¹ and R² are independently H or R¹ and R² are taken together with the nitrogen to which they are attached form a 4- to 6-membered heterocyclic ring moiety optionally having an additional one to two hetero atoms selected from the group consisting from N, S and O, wherein the heterocyclic ring is optionally substituted with R⁶.

30 10. A compound of claim 9 wherein R¹ and R² are each H.

11. A compound of claim 1 wherein R³ and R⁴ are independently H or C₁₋₄alkyl or R³ and R⁴ are taken together to form a C₃₋₆cycloalkyl.

12. A compound of claim 11 wherein R³ and R⁴ are taken together to form a cyclopropyl.
13. A compound of claim 1 wherein W is H, -PO(OH)₂, or -CH₂OPO(OH)₂; Het moiety is a 5- or 6-membered cyclic ring system having from one to three hetero atoms selected from N, O, and S, optionally substituted with R⁶; R¹ and R² are each H; -R³ and R⁴ are independently H or C₁₋₄alkyl or R³ and R⁴ are taken together to form a cyclopropyl; and X, Y and Z are independently H, chloride or fluoride.
14. A compound of claim 1 wherein R³ and R⁴ are taken together with one or two hetero atoms selected from the group consisting of N, S and O to form a 4- to 6-membered heterocyclic ring moiety, wherein the heterocyclic ring is optionally substituted with one to three R⁶.
15. A compound of claim 14 wherein R³ and R⁴ are taken together with an oxygen atom to form an oxetanyl.
16. A compound of claim 15 wherein W is H or -PO(OH)₂; Het moiety is a 5- or 6-membered cyclic ring system having from one to three hetero atoms selected from N, O, and S, optionally substituted with R⁶; R¹ and R² are each H; R³ and R⁴ are taken together with an oxygen atom to form an oxetanyl; and X, Y and Z are independently H, chloride or fluoride.
17. A compound of claim 1 wherein R² and R³ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form an azetidiny.
18. A compound of claim 17 wherein W is H or -PO(OH)₂; Het moiety is a 5- or 6-membered cyclic ring system having from one to three hetero atoms selected from N, O, and S, optionally substituted with R⁶; R¹ and R⁴ are each H; R² and R³ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form an azetidiny; and X, Y and Z are independently H, chloride or fluoride.

19. A compound of claim 1 wherein R¹ and R³ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a pyrrolidinyl.
20. A compound of claim 19 wherein W is H or -PO(OH)₂; Het moiety is a 5-
5 or 6-membered cyclic ring system having from one to three hetero atoms selected from N, O, and S, optionally substituted with R⁶; R² and R⁴ are each H; R¹ and R³ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a pyrrolidinyl; and X, Y and Z are independently H, chloride or fluoride.
- 10 21. A compound of claim 1 selected from the group consisting of:
N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide;
N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide;
15 (1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium;
(1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
(1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-
20 fluoropropyl hydrogen phosphate sodium;
(1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoethyl)thiazol-5-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide;
25 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide;
(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium;
(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloro-
30 acetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium;
(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminocyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;

- N-((1R,2S)-1-(4-(6-((RS)-1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide;
- N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide;
- 5 (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium;
- (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
- (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl hydrogen phosphate sodium;
- 10 (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoethyl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
- N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide;
- 15 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide;
- (1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
- (1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
- 20 (1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamide;
- (1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
- 25 (1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoropropyl dihydrogen phosphate;
- N-((1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-3-fluoro-1-hydroxypropan-2-yl)-2,2-dichloroacetamide;
- 2,2-dichloro-N-((1S,2R)-1-(fluoromethyl)-2-hydroxy-2-[4-(6-pyrrolidin-2-ylpyridin-3-yl)phenyl]ethyl)acetamide;
- 30 (1R,2S)-2-(2,2-dichloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(pyrrolidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)propyl dihydrogen phosphate;
- 2,2-Difluoro-N-((1S,2R)-1-fluoromethyl-2-hydroxy-2-[4-(6-pyrrolidin-2-ylpyridin-3-yl)phenyl]-ethyl)-acetamide; and

(1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(pyrrolidin-2-yl)pyridin-3-yl)-phenyl)propyl dihydrogen phosphate.

22. A compound which is N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hydroxy-1-(4-(6-(methyl-
5 sulfonamidomethyl)pyridin-3-yl)phenyl)propan-2-yl)methanesulfonamide.

23. A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1, or a
pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable
carrier.

10

24. A method for controlling or treating infections in livestock by administering
to an animal in need of a therapeutically effective amount of a compound of
claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/028554

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D333/20 C07D401/06 C07D239/26 C07D413/06 C07D241/12
 C07D417/06 C07D271/06 C07D277/28 C07D285/12 C07D213/38
 A61K31/4995 A61K31/427 A61K31/4439 A61K31/4245 A61K31/4418

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/077828 A2 (SCHERING PLOUGH LTD [CH]) 25 September 2003 (2003-09-25) page 9, line 7 - page 10, line 6 claims 1-3, 7, 12, 20, 21-25 -----	1-24
Y	US 2007/155799 A1 (GLINKA TOMASZ W [US] ET AL) 5 July 2007 (2007-07-05) paragraph [0002] - paragraph [0003] example 24 claim 1 -----	1-24
X,P	WO 2012/125832 A2 (RIB X PHARMACEUTICALS INC [US]; DUFFY ERIN M [US]) 20 September 2012 (2012-09-20) table 3; compounds 3-4, 3-6 claims 1-8, 14, 15 -----	1-4,6-9, 11,13, 23,24



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 2013

Date of mailing of the international search report

18/04/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koch, Kristian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/028554

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03077828	A2	25-09-2003	AU 2003249503 A1 29-09-2003 BR 0308289 A 11-01-2005 CA 2478048 A1 25-09-2003 CN 1649829 A 03-08-2005 EC SP045284 A 26-11-2004 EP 1487785 A2 22-12-2004 JP 2005538937 A 22-12-2005 MX PA04008677 A 06-12-2004 UA 78026 C2 15-02-2007 US 2004082553 A1 29-04-2004 US 2006014743 A1 19-01-2006 WO 03077828 A2 25-09-2003 ZA 200406938 A 27-09-2005
US 2007155799	A1	05-07-2007	AR 058698 A1 20-02-2008 AT 520650 T 15-09-2011 AU 2006332868 A1 12-07-2007 BR PI0620911 A2 29-11-2011 CA 2635396 A1 12-07-2007 EP 1966129 A2 10-09-2008 HK 1124309 A1 02-12-2011 JP 2009522270 A 11-06-2009 KR 20080080667 A 04-09-2008 NZ 569393 A 28-10-2011 PE 10622007 A1 24-10-2007 US 2007155799 A1 05-07-2007 WO 2007079010 A2 12-07-2007
WO 2012125832	A2	20-09-2012	NONE

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC71891A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2013/028554	International filing date (<i>day/month/year</i>) 01/03/2013	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 06/03/2012
Applicant ZOETIS LLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

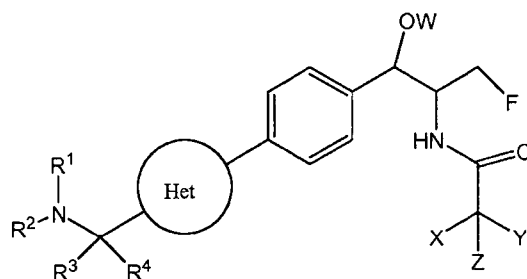
- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
- ☒ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention provides novel phenicol derivatives of formula I, their use for the treatment of infections in mammals, pharmaceutical composition containing these novel compounds, and methods for the preparation of these compounds.



I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/028554

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D333/20 C07D401/06 C07D239/26 C07D413/06 C07D241/12
C07D417/06 C07D271/06 C07D277/28 C07D285/12 C07D213/38
A61K31/4995 A61K31/427 A61K31/4439 A61K31/4245 A61K31/4418

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 03/077828 A2 (SCHERING PLOUGH LTD [CH]) 25 September 2003 (2003-09-25) page 9, line 7 - page 10, line 6 claims 1-3, 7, 12, 20, 21-25 -----	1-24
Y	US 2007/155799 A1 (GLINKA TOMASZ W [US] ET AL) 5 July 2007 (2007-07-05) paragraph [0002] - paragraph [0003] example 24 claim 1 -----	1-24
X,P	WO 2012/125832 A2 (RIB X PHARMACEUTICALS INC [US]; DUFFY ERIN M [US]) 20 September 2012 (2012-09-20) table 3; compounds 3-4, 3-6 claims 1-8, 14, 15 -----	1-4,6-9, 11,13, 23,24



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 April 2013

Date of mailing of the international search report

18/04/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Koch, Kristian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/028554

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03077828	A2	25-09-2003	AU 2003249503 A1 29-09-2003 BR 0308289 A 11-01-2005 CA 2478048 A1 25-09-2003 CN 1649829 A 03-08-2005 EC SP045284 A 26-11-2004 EP 1487785 A2 22-12-2004 JP 2005538937 A 22-12-2005 MX PA04008677 A 06-12-2004 UA 78026 C2 15-02-2007 US 2004082553 A1 29-04-2004 US 2006014743 A1 19-01-2006 WO 03077828 A2 25-09-2003 ZA 200406938 A 27-09-2005
US 2007155799	A1	05-07-2007	AR 058698 A1 20-02-2008 AT 520650 T 15-09-2011 AU 2006332868 A1 12-07-2007 BR PI0620911 A2 29-11-2011 CA 2635396 A1 12-07-2007 EP 1966129 A2 10-09-2008 HK 1124309 A1 02-12-2011 JP 2009522270 A 11-06-2009 KR 20080080667 A 04-09-2008 NZ 569393 A 28-10-2011 PE 10622007 A1 24-10-2007 US 2007155799 A1 05-07-2007 WO 2007079010 A2 12-07-2007
WO 2012125832	A2	20-09-2012	NONE

ANTIBACTERIANOS DE FENICOL

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona derivados de fenicol novedosos, su
5 uso para el tratamiento de infecciones en mamíferos, composición farmacéutica
que contiene estos compuestos novedosos y procedimientos para la
preparación de estos compuestos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Existe una creciente necesidad de nuevos agentes antibióticos para el
tratamiento de infecciones bacterianas en animales y en particular existe una
necesidad de nuevos agentes que superen la creciente resistencia bacteriana a
los antibióticos existentes.

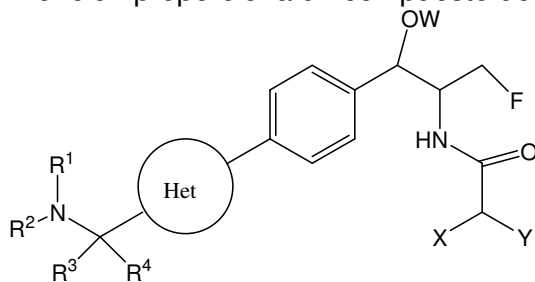
Florfenicol es un antibiótico de fenicol de amplio espectro usado
15 exclusivamente en medicina veterinaria. Los antibióticos de fenicol como una
clase son inhibidores potentes de biosíntesis de proteínas bacterianas.
Florfenicol tiene un amplio espectro de actividades contra muchas bacterias
gram-negativas y gram-positivas y es útil en la prevención y el tratamiento de
infecciones bacterianas debidas a patógenos susceptibles en aves, reptiles,
20 peces, mariscos y mamíferos. Un uso importante de florfenicol está en el
tratamiento de infecciones respiratorias en ganado, tales como las causadas
por, por ejemplo, *Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida* y
Haemophilus somnus. El tratamiento efectivo de enfermedad respiratoria
bovina (BRD) desempeña un papel significativo en reducir lo que es por otro
25 lado una de las causas líderes de pérdidas económicas tanto para las

industrias lácteas como para las cárnicas en todo el mundo.

Las comunicaciones en años recientes indican que se está desarrollando resistencia bacteriana a florfenicol está y se ha observado en múltiples géneros especies bacterianos, tales como *Salmonella* (Bolton, L. F. y cols., Clin. Microbiol., 1999, 37, 1348), *E. coli* (Keyes, K. y cols., Antimicrob. Agents Chemother., 2000, 44, 421), *Klebsiella pneumoniae* (Cloeckaert, A. y cols., Antimicrob. Agents Chemother., 2001, 45, 2381) y en el patógeno que afecta a la acuicultura, *Photobacterium damsela* subespecie *piscicida* (anteriormente *Pasteurella piscicida*) (Kim, E. y cols., Microbiol. Immunol., 1996, 40, 665). A la luz de la amenaza creciente de la resistencia a florfenicol y de la movilidad patente de los genes de resistencia a través de las especies bacterianas y de los huéspedes animales (Cloeckaert, A. y cols., Antimicrob. Agents Chemother., 2000, 44, 2858), hay una necesidad patente de nuevos antibióticos para mantener o superar la actividad de florfenicol, superando también mientras los retos de la resistencia a florfenicol. Los compuestos de la presente invención representan una mejora tal.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I



I

o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos del mismo en la que:

el resto Het es un sistema de anillo cíclico o bicíclico de 4 a 14 miembros que tiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 ;

5 R^1 y R^2 son cada uno independientemente

- a. H,
- b. -alquilo C_{1-8} , opcionalmente sustituido con uno o más OH, -SH, -CN, -NO₂, halo, -NHR⁵, -N-alquilo C_{1-4} -R⁵, -O-alquilo C_{1-4} , -S-alquilo C_{1-4} , -S(C=O)-alquilo C_{1-4} , -C(=O)NR⁵R⁵, -SO₂R⁵, -SO₂N R⁵R⁵, o -cicloalquilo C_{3-6} ,
- 10 c. -cicloalquilo C_{3-8} , opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 ,
- d. -SO₂R⁵, -C(=O)NR⁵R⁵, -SO₂N R⁵R⁵, -C(=O)OR⁵, o -C(=O)R⁵,
- e. resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, S y O, en el que el anillo o el átomo está sustituido opcionalmente con uno
- 15 a tres R^6 , o
- f. R^1 y R^2 tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un resto de anillo cíclico o bicíclico de 4 a 11 miembros que tiene opcionalmente uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo constituido por N, S y O, en el que el anillo o átomo está
- 20 opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 ;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente

- a. -H,
- b. -alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con OH, -SH, halo, -CF₃, -CN, -NO₂, NH₂, -NHR⁵, -NHR⁵-O-alquilo C_{1-4} , -CH₂-O-CH₃, -S-alquilo C_{1-4} , -
- 25 S(C=O)alquilo C_{1-4} , -C(=O)NR⁵R⁵, -C(=O)OH, -SO₂NR⁵, o -SO₂R⁵,

- c. -cicloalquilo C₃₋₈, opcionalmente sustituido con uno a tres R⁶,
- d. -C(=O)-alquilo C₁₋₈ en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con -S(=O₂)R⁵, -SO₂NR⁵, o -C(=O)R⁵,
- e. resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene opcionalmente
5 de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, S y O, en el que el anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno a tres R⁶,
- f. R³ y R⁴ tomados conjuntamente forman un cicloalquilo C₃₋₈, opcionalmente sustituido con uno a tres R⁶; o
- 10 g. R³ y R⁴ tomados conjuntamente con uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que constituido por N, S y O para formar un grupo oxo (=O) o para formar un resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁶; o
- 15 R¹ y R³, R² y R⁴, R¹ y R⁴ o R² y R³ tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, S y O, en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno a tres R⁶;
- 20 en cada aparición, R⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, NH₂ o tetrahidro-2H-piraniol, en el que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R⁶;
- en cada aparición, R⁶ es H, alquilo C₁₋₆, halo, -CN, -NO₂, -CF₃, -cicloalquilo C₃₋₆, oxo (=O), -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, -O-alquilo C₁₋₄, oxo, -SH, -S-
- 25 alquilo C₁₋₄, -S(C=O)alquilo C₁₋₄, -SO₂R⁵, -SON-alquilo C₁₋₄, -C(=O)alquilo C₁₋₄, -

$C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ -alquilo C_{1-4} , $-C(=O)N$ (alquilo $C_{1-4})_2$, $-NC(=O)NH_2$, $-NC(=O)NH$ -alquilo C_{1-4} , $NC(=O)N$ (alquilo $C_{1-4})_2$, CF_3 o un resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene opcionalmente uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, S y O;

- 5 W es $-H$, $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)$ halo, $-CH_2OPO(OH)_2$, $-C(=O)$ alquilo C_{1-4} , o $-CH_2OC(=O)$ alquilo C_{1-4} , en el que alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con $-OCO_2H$, $-OCO_2$ -alquilo C_{1-4} , o $-OC(=O)NH$ -alquilo C_{1-4} ;
- y X, Y y Z son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , $-OH$, CF_3 , $-NH_2$, $-CN$, N_3 o $-S-CF_3$;
- 10 siempre que cuando R^3 y R^4 se tomen conjuntamente para formar un grupo oxo ($=O$), después R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona:

composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula I,

- 15 procedimientos para controlar o tratar infecciones en mamíferos administrando a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

- procedimientos para controlar o tratar infecciones en ganado y animales de compañía administrando a un animal que lo necesite la misma una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y
- 20

procedimientos para la preparación de compuestos de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Con respecto al compuesto anterior y a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones, los siguientes términos tienen los significados definidos más adelante.

5 El término "halo" se refiere a cloro, bromo, fluoro y yodo.

El contenido de átomos de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburos se indica por un sufijo que designa el mínimo y el máximo número de átomos de carbono en el resto, es decir, el sufijo C_{i-j} indica un resto del número entero "i" al número entero "j" de átomos de carbono, inclusive. Así,
10 por ejemplo, alquilo C₁₋₄ se refiere a alquilo de uno a cuatro átomos de carbono, inclusive; alquilo C₁₋₆ se refiere a alquilo de uno a seis átomos de carbono, inclusive; y alquilo C₁₋₈ se refiere a alquilo de uno a ocho átomos de carbono, inclusive.

El término alquilo se refiere a grupos hidrocarburos monovalentes saturados lineales, ramificados y cíclicos, pero la referencia a un radical
15 individual tal como "propilo" abarca solamente el radical de cadena lineal, un isómero de cadena ramificada tal como "isopropilo" o un isómero cíclico tal como ciclopropilmetilo o ciclopentilo que se refieren específicamente.

El término "cicloalquilo" se refiere a un monoanillo tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.
20

El término "Het" se refiere a productos heterocíclicos monocíclicos o bicíclicos saturados o insaturados, que contienen al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S. Los anillos heterocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas de anillo condensados, espiro o enlazados. Los anillos heterocíclicos
25 monocíclicos contienen de 4 a 10 átomos de anillo, preferentemente de 5 a 6

átomos miembros en el anillo. Los heterocíclicos bicíclicos contienen desde 7 hasta 14 átomos miembros, preferentemente 9 a 12 átomos miembros en el anillo. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, tetrahydrofurano, dioxano, pirrolidina, piperidina, piperazina, tetrahydrotriazina, tetrahidropirazol, tetrahidrotiofeno, dihidro-1,3-ditiol-2-ilo, hexahidrotiepin-4-ilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, azetidino, aziridinilo, morfolinilo, tietanilo, oxetarilo, tiofenilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo sustituidos o insustituidos. Ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos adecuados incluyen, pero no se limitan a 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-indolizino, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-isoindolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7--indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-purinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-quinolizino, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8--quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-isoquinolilo, 1-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-ftalazino, 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-naftiridinilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, u 8-quinazolinilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-cinolinilo, 2-, 4-, 6-, o 7-pteridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-4a*H*-carbazolilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-carbazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-carbolino, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenantridinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-acridino, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-perimidino, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, o 10-fenatrolino, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, o 9-fenazino, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenotiazino, 1-, 2-, 3-, 4-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-fenoxazino, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, o 10-benzisoquinolino, 2-, 3-, 4-, o tieno[2,3-*b*]furanilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, u 11-7*H*-pirazino[2,3-*c*]carbazolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, o 7-2*H*-furo[3,2-*b*]piranilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 7-, u 8-5*H*-pirido[2,3-*d*]-*o*-oxazino, 1-, 3-, o 5-1*H*-pirazolo[4,3-*d*]-oxazolilo, 2-, 4-, o 5-4*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolilo, 3-, 5-, o 8-

pirazino[2,3-*d*]piridazinilo, 2-, 3-, 5-, o 6-imidazo[2,1-*b*]tiazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, tiazolo[5,4-*b*]piridinilo, 1-, 3-, 6-, 7-, 8-, o 9-furo[3,4-*c*]cinolinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 8-, 9-, 10, u 11-4*H*-pirido[2,3-*c*]carbazolilo, 2-, 3-, 6-, o 7-imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[*b*]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7-
 5 -benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7--benzimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7--benzotiazolilo, 1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-benzoxapinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-benzoxazinilo, 1-, 2-, 3-, 5-, 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, o 11-1*H*-pirrolo[1,2-*b*][2]-benzazapinilo. Los grupos heteroarilo condensados típicos incluyen, pero no se limitan a 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8--quinolinilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 8-
 10 -isoquinolinilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7--indolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7--benzo[*b*]tienilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7--benzoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7--benzimidazolilo, 2-, 4-, 5-, 6-, o 7--benzotiazolilo.

Para grupos heterocíclicos que contienen azufre, los grupos de azufre oxidado tales como SO o SO₂ están incluidos también.

15 Para grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno, están incluidos también grupos de nitrógeno tales como N→O o NH.

En cada aparición, Het está opcionalmente sustituido con uno a tres OH, halo, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, oxo (=O), -NH₂, -NH-alquilo C₁₋₄, -N(alquilo C₁₋₄)₂, -O-alquilo C₁₋₄, -SH, -S-alquilo C₁₋₄, -S(C=O)-alquilo C₁₋₄, -
 20 SON-alquilo C₁₋₄, -C(=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C₁₋₄, -C(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂, -NC(=O)NH₂, -NC(=O)NH-alquilo C₁₋₄, o NC(=O)N(alquilo C₁₋₄)₂.

El término "mamífero" se refiere a seres humanos o animales incluyendo ganado y animales de compañía.. La frase "animal de compañía" o "animales
 25 de compañía" se refiere a animales conservados como mascotas. Ejemplos de

animales de compañía incluyen gatos, perros y caballos. El término “ganado” se refiere a animales criados o mantenidos en un entorno rural para fabricar productos tales como comida o fibra, o por su labor. En algunas realizaciones, el ganado es adecuado para consumo por mamíferos, por ejemplo seres humanos. Ejemplos de animales de ganado incluyen mamíferos tales como ganado vacuno, cabras, caballos, cerdos, ovejas, incluyendo corderos y conejos, así como aves, tales como pollos, patos y pavos. Específicamente, animales de ganado de la presente invención se refiere a ganado vacuno y cerdos. Los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles en acuicultura, tal como en peces.

El término “controlar”, “tratar” o “tratamiento” de una enfermedad incluye: (1) evitar la enfermedad, es decir causar que los síntomas clínicos o signos clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que pueda estar expuesto a o predispuesto a la enfermedad pero no experimente o presente aún síntomas/signos de la enfermedad; (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de sus síntomas/signos clínicos; o (3) aliviar la enfermedad, es decir, causar regresión de la enfermedad o de sus síntomas/signos clínicos.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” quiere decir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente efectiva” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero a tratarse.

El término “farmacéuticamente aceptable” quiere decir adecuado para uso en mamíferos, animales de compañía o animales de ganado.

El término “profármaco” se refiere a un derivado bio-reversible de una molécula, es decir un compuesto de fórmula I de la presente invención. Los profármacos pueden alterar la solubilidad, lipofilicidad y distribución *in vivo* de fármacos. Alterando deliberadamente estas propiedades clave, puede ser posible mejorar la absorción, potenciar el tiempo de aparición, reducir el metabolismo de primer paso, permitir el desarrollo de formulaciones IV acuosas y lograr administración dirigida. Además, los profármacos son útiles en mejorar la administración transdérmica, enmascarar el sabor, minimizar el dolor en inyección, mejorar estabilidad, etc. En situaciones donde el farmacóforo en sí mismo conduce a propiedades de administración pobres, los profármacos son una de las pocas estrategias que se pueden usar para salvaguardar el compuesto altamente activo. Están incluidos dentro del alcance de la presente invención todos los profármacos de los compuestos de fórmula I que pueden prepararse por los procedimientos estándar conocidos por un experto en la técnica. Los profármacos de los compuestos de fórmula I se pueden preparar siguiendo los procedimientos descritos en “Prodrugs of phosphates, phosphonates, and phosphinates,” Krise JP, Stella VJ, Advanced Drug Delivery Reviews, 19: (2) 287-310 22 de mayo de 1996; “Targeted Prodrug Design to Optimize Drug Delivery”. Hyo-Kyung Han y Gordon Amidon, AAPS PharmSci 2000; 2 (1) artículo 6; “Prodrugs”, L. Prokai y K. Prokai-Tatrai, capítulo 12 en Injectable Drug Development: Techniques to Reduce Pain and Irritation, Interpharm Press, Buffalo Grove, IN, 1999; “Improved oral drug delivery: Solubility limitations overcome by the use of prodrugs”, Fleisher D, Bong R, Stewart BH, Advanced Drug Delivery Reviews, 19: (2) 115-130 22 de mayo de 1996; o “Preparation and hydrolysis of water soluble, non-irritating prodrugs of

pharmaceuticals with oxaalkanoic acids”, Crooks, Peter Anthony; Cynkowski, Tadeusz; Cynkowska, Grazyna; Guo, Hong; Ashton, Paul, PCT Int. Appl. (2000), 65 p. Ejemplos de profármacos representativos incluyen fosfatos, fosfonatos, fosfinatos, ésteres carboxílicos y carbamatos.

- 5 Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se llaman "isómeros".

Incluidos dentro del alcance de los compuestos descritos están todos los isómeros (por ejemplo *cis*-, *trans*-, enantiómeros, o diastereómeros) de los
 10 compuestos descritos en el presente documento solos así como cualesquiera mezclas. Todas estas formas, incluyendo enantiómeros, diastereómeros, *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, solvatos (incluyendo hidratos), tautómeros y mezclas de los mismos, están incluidas en los compuestos descritos.

Un valor específico para W es H, -PO(OH)₂, o -CH₂OPO(OH)₂.

- 15 Un valor específico para W es H.

Un valor específico para X y Y es cloruro; y Z es H.

Un valor específico para X e Y es fluoruro; y Z es H.

- Un valor específico para el resto Het es un sistema de anillo cíclico de 5 o 6 miembros que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S,
 20 incluyendo grupos de heteroátomos tales como S-O, -SO₂, N→O y -NH. El resto Het está opcionalmente sustituido con R⁶.

Un valor específico para el resto Het es piridinilo, tiofenilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo, isoxazol, isotiazol, o piridazina.

- 25 Un valor específico para el resto Het es piridinilo o tiazolilo.

Los valores específicos para R^1 y R^2 son independientemente H o R^1 y R^2 se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo constituido por N, S y O, en los que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con R^6 .

Los valores específicos para R^1 y R^2 son cada uno H.

Los valores específicos para R^3 y R^4 son independientemente H o alquilo C_{1-4} o R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C_{3-6} .

Los valores específicos para R^3 y R^4 tomados conjuntamente están formando un ciclopropilo.

Los valores específicos para compuestos de la presente invención incluyen aquellos en los que W es H, $-PO(OH)_2$, o $-CH_2OPO(OH)_2$; el resto Het es un sistema de anillo cíclico de 5 o 6 miembros que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituidos con R^6 ; R^1 y R^2 son cada uno H; $-R^3$ y R^4 son independientemente H o alquilo C_{1-4} o R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar un ciclopropilo; y X, Y y Z son independientemente H, cloruro o fluoruro.

Se toman conjuntamente valores específicos para R^3 y R^4 con uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, S y O para formar un resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 .

Los valores específicos para R^3 y R^4 se toman conjuntamente con un átomo de oxígeno para formar un oxetanilo.

Los valores específicos para compuestos de la presente invención incluyen aquellos en los que W es H o $-PO(OH)_2$; el resto Het es un sistema de

anillo cíclico de 5 o 6 miembros que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con R^6 ; R^1 y R^2 son cada uno H; R^3 y R^4 se toman conjuntamente con un átomo de oxígeno para formar un oxetanilo; y X, Y y Z son independientemente H, cloruro o fluoruro.

- 5 Los valores específicos para R^2 y R^3 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos están formando un azetidinilo.

Los valores específicos para compuestos de la presente invención incluyen aquellos en los que W es H o $-PO(OH)_2$; el resto Het es un sistema de anillo cíclico de 5 o 6 miembros que tiene de uno a tres heteroátomos
 10 seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituidos con R^6 ; R^1 y R^4 son cada uno H; R^2 y R^3 se toman conjuntamente con un átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un azetidinilo; y X, Y y Z son independientemente H, cloruro o fluoruro.

- Los valores específicos para R^1 y R^3 tomados conjuntamente con el
 15 átomo de nitrógeno al que están unidos están formando un pirrolidinilo.

Los valores específicos para compuestos de la presente invención incluyen aquellos en los que W es H o $-PO(OH)_2$; el resto Het es un sistema de anillo cíclico de 5 o 6 miembros que tiene de uno a tres heteroátomos
 seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con R^6 ; R^2 y R^4 son cada
 20 uno H; R^1 y R^3 se toman conjuntamente con un átomo de nitrógeno para formar un pirrolidinilo; y X, Y y Z son independientemente H, cloruro o fluoruro.

Los ejemplos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes:

- N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)tiazol-5-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-
 25 2,2-difluoroacetamida;

- N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)thiazol-5-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida;
- hidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)thiazol-5-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropil-sodio;
- 5 dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)thiazol-5-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropilo;
- hidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)thiazol-5-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropil-sodio;
- dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)thiazol-5-il)fenil)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropilo;
- 10 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida;
- 15 hidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloro-acetamido)-3-fluoropropil-sodio;
- dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloro-acetamido)-3-fluoropropilo;
- hidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoro-acetamido)-3-fluoropropil-sodio;
- 20 dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoro-acetamido)-3-fluoropropilo;
- N-((1R,2S)-1-(4-(6-((RS)-1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida;
- 25 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-

- 2,2-dicloroacetamida;
- hidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropil-sodio;
- dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropilo;
- 5 hidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropil-sodio;
- dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropilo;
- 10 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida;
- N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida;
- dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-il)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropilo;
- 15 dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-il)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropilo;
- N-((1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminoxetan-3-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida;
- 20 dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminoxetan-3-il)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoro-acetamido)-3-fluoropropilo;
- dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminoxetan-3-il)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloro-acetamido)-3-fluoropropilo;
- N-((1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminoxetan-3-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida;
- 25

2,2-dicloro-N-{(1S,2R)-1-(fluorometil)-2-hidroxi-2-[4-(6-pirrolidin-2-ilpiridin-3-il)fenil]etil}acetamida;

dihidrogenofosfato de (1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(pirrolidin-2-il)piridin-3-il)-fenil)propilo;

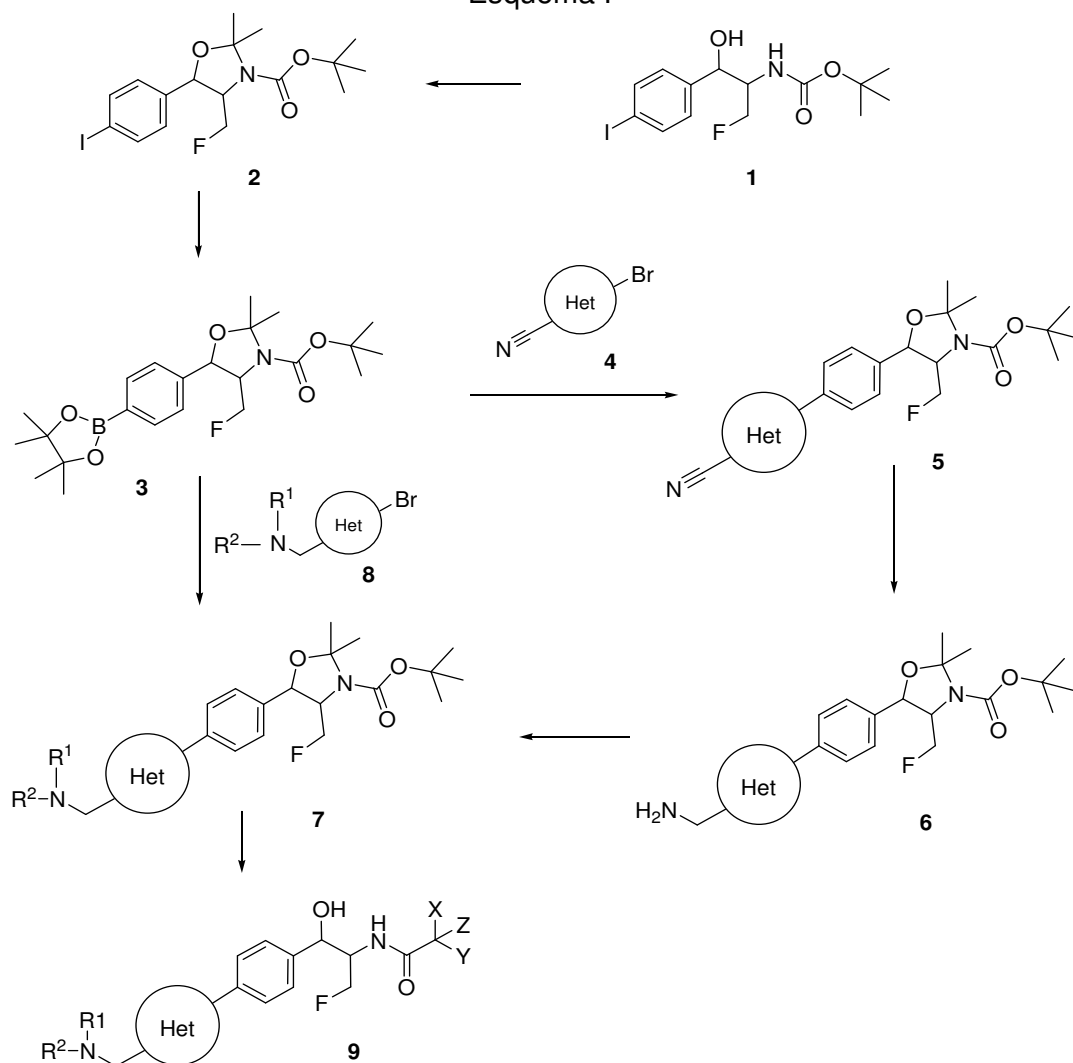
5 2,2-difluoro-N-{(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6-pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-fenil]-etil}-acetamida; y

dihidrogenofosfato de (1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(pirrolidin-2-il)piridin-3-il)-fenil)propilo.

También es un ejemplo de un compuesto de la presente invención N-
 10 ((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)metanosulfonamida.

Los siguientes esquemas ilustran los procedimientos de síntesis
 generales de los compuestos de la presente invención. Todos los materiales de
 partida se preparan por procedimientos descritos en estos esquemas o por
 15 procedimientos conocidos para alguien de habilidad ordinaria en la técnica.

Esquema I



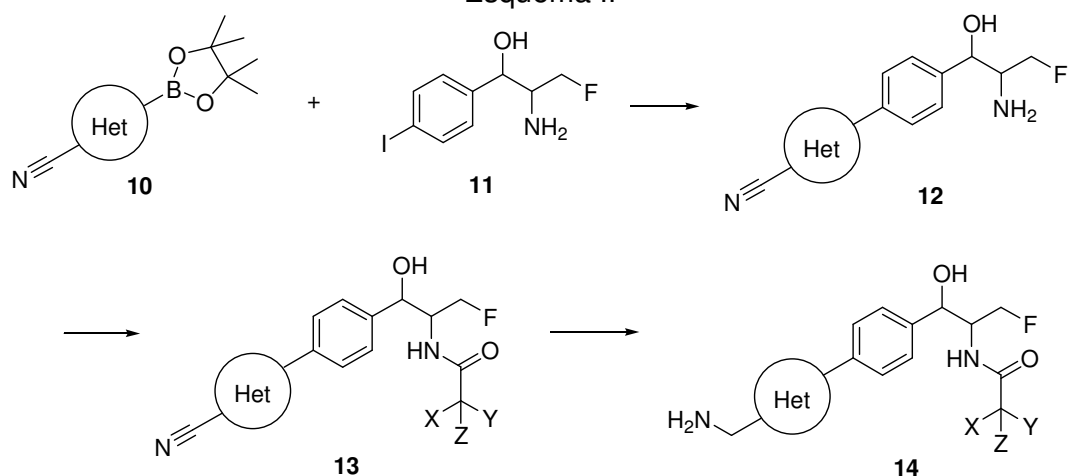
- 5 Como se muestra en el Esquema I, un compuesto de estructura (**2**) se puede preparar a partir de 3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-yodofenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (**1**) en presencia de un reactivo de cetalización adecuado tal como 2-metoxipropeno y un ácido orgánico débil tal como ácido

paratoluensulfónico a temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo en disolventes orgánicos polares tales como diclorometano. Se puede obtener un compuesto de estructura (3) acoplando un reactivo de boración adecuado tal como bis(pinacolato)diboro usando cantidades catalíticas de un catalizador de paladio tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (ii) o tetraquistrifenil-fosfina de paladio en presencia de una base adecuada tal como un acetato de potasio en disolventes apróticos polares tales como 1,4-dioxano o THF a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta reflujo. Se puede obtener un compuesto de estructura (5) empleando un procedimiento de acoplamiento catalizado por paladio tal como el acoplamiento de Suzuki entre un haluro de heteroarilo adecuado (4) y éster bórico (3) usando un catalizador de paladio tal como tetraquiltrifenilfosfina de paladio en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio o bicarbonato de sodio en una mezcla de disolventes bifásica adecuada tal como tolueno y agua a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta reflujo. Se puede preparar un compuesto de estructura (6) a partir de un compuesto de estructura (5) por reacción con un reactivo de reducción adecuado tal como paladio sobre carbono o una mezcla de borohidruro de sodio con cloruro de níquel en un disolvente prótico adecuado tal como metanol o alcohol isopropílico a temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo. Se puede preparar un compuesto de estructura (7) por condensación con un agente apropiado tal como un agente sulfonilante, por ejemplo, cloruro de mesilo o cloruro de etanosulfonilo o anhídrido metanosulfónico en presencia de una base orgánica adecuada tal como DIPEA o trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano o THF a temperaturas que varían desde -78 °C hasta

temperatura ambiente. Alternativamente se puede fabricar un compuesto de estructura (7) acoplando directamente un agente apropiado tal como sulfonamida (8) con un éster bórico de estructura (3) usando una tetraquiltrifenilfosfina de paladio en presencia de una base adecuada tal como carbonato potásico o bicarbonato de sodio en una mezcla de disolventes bifásica adecuada tal como de tolueno y agua a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta reflujo. Utilizar el procedimiento alternativo también proporciona un compuesto de estructura (6) donde R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno. Un compuesto de estructura (9) se puede preparar por tratamiento de un compuesto de estructura (7) con un ácido orgánico adecuado tal como ácido trifluoroacético en un disolvente polar adecuado tal como diclorometano o 1,2-dicloroetano a temperaturas que varían desde 0 °C hasta temperatura ambiente.

15

Esquema II

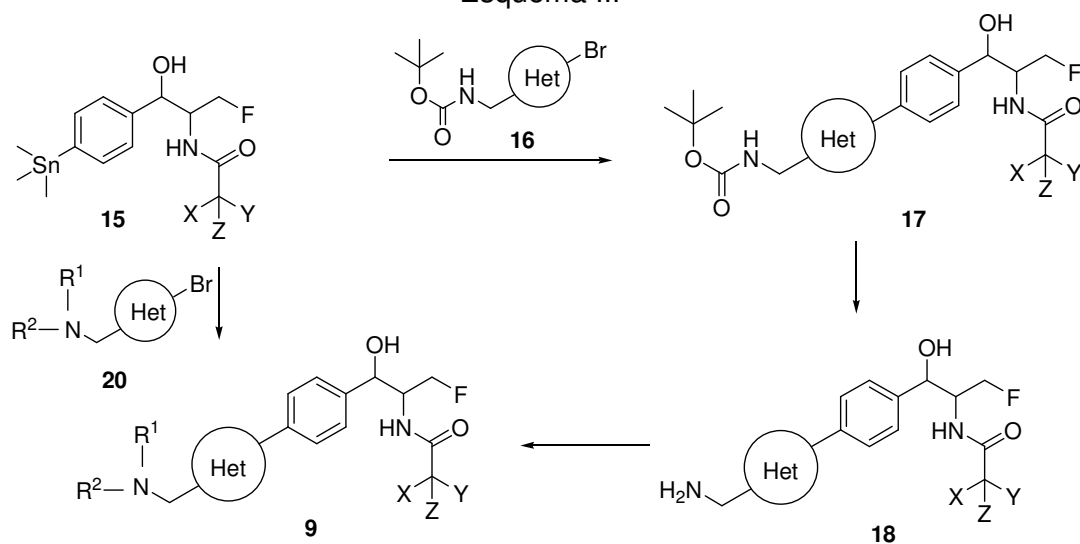


En el esquema II, se puede preparar un compuesto de estructura (12) a partir de un haluro de arilo (11) y un éster bórico (10) adecuado usando un

catalizador de paladio tal como tetraquistrifenilfosfina de paladio en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio o bicarbonato de sodio en una mezcla de disolventes bifásica adecuada tal como tolueno y agua a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta reflujo. Se puede preparar un compuesto de estructura (13) por condensación de una amina (12) con un agente acilante tal como cloruro de dicloroacetilo o difluoroacetato de etilo en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o DIPEA en un disolvente prótico polar adecuado tal como metanol o un disolvente polar apropiado tal como diclorometano. Se puede preparar un compuesto de estructura (14) a partir de un compuesto de estructura (13) por reacción con un reactivo de reducción adecuado tal como paladio sobre carbono o una mezcla de borohidruro de sodio con cloruro de níquel en un disolvente prótico adecuado tal como metanol o alcohol isopropílico a una temperatura que varía desde 0 °C hasta reflujo.

15

Esquema III



En el Esquema III, un compuesto de estructura **(17)** se puede preparar por acoplamiento de Stille de un estannano de estructura **(15)** con un haluro de alquilo de estructura **(16)** usando un catalizador de paladio tal como cloruro de tris(dibencilidenacetona)dipaladio o cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (ii) y

5 opcionalmente con un ligando de fosfina adecuado tal como tris(2-furil)fosfina junto con un aditivo de haluro metálico adecuado tal como cloruro de litio o fluoruro de cesio en un disolvente aprótico polar apropiado tal como NMP o DMF a temperaturas que varían desde temperatura ambiente hasta 120 °C. Se puede elaborar un compuesto de estructura **(18)** por tratamiento de un

10 compuesto de estructura **(17)** con un ácido orgánico adecuado tal como ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como DCM o 1,2-dicloroetano a temperaturas que varían desde 0 °C hasta temperatura ambiente. Se puede preparar un compuesto de estructura **(9)** a partir de un compuesto de estructura

(18) por condensación con un agente apropiado tal como un agente

15 sulfonilante, por ejemplo, cloruro de mesilo o cloruro de etanosulfonilo o anhídrido metanosulfónico en presencia de una base orgánica adecuada tal como DIPEA o trietilamina en un disolvente adecuado tal como diclorometano o THF a temperaturas que varían desde -78 °C hasta temperatura ambiente. Alternativamente, se puede fabricar un compuesto de estructura **(9)** acoplando

20 directamente una arilamida sulfonamida **(20)** con un éster bórico de estannano **(15)** un catalizador de paladio tal como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio o cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (ii) y opcionalmente un ligando de fosfina adecuado tal como tris(2-furil)fosfina junto con un aditivo de haluro metálico

25 adecuado tal como cloruro de litio o fluoruro de cesio en un disolvente aprótico polar apropiado tal como NMP o DMF a temperaturas que varían desde

temperatura ambiente hasta 120 °C.

Sales Farmacéuticas

El compuesto de fórmula I se puede usar en su forma nativa o como una
 5 sal. En casos donde se desea formar una sal de ácido o de base no tóxica estable, puede ser apropiada la administración del compuesto como una sal farmacéuticamente aceptable. Sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las sales de acetato, ascorbato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato,
 10 citrato, edisilato, etoglutarato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, glicerofosfato, hexafluorofosfato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato,
 15 fosfato/hidrógenofosfato/dihidrógenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Composición/Formulación

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden
 20 elaborarse por procedimientos bien conocidos en la técnica; por ejemplo, por medio de procedimientos de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsionado, encapsulación, atrapamiento, liofilización convencionales o por medio de secado por pulverización.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas para usar de acuerdo con
 25 la presente invención pueden formularse de manera convencional usando uno

o más vehículos farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y productos auxiliares, que facilitan el procesamiento del compuesto activo en preparaciones, que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Excipientes y vehículos
5 farmacéuticamente aceptables se conocen generalmente por aquellos expertos en la técnica y así se incluyen en la invención actual. Tales excipientes y vehículos se describen, por ejemplo, en "Remingtons Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., Nueva Jersey (1991).

Las formulaciones de la invención se pueden diseñar para ser de acción
10 corta, de liberación rápida, de acción prolongada, o de liberación sostenida. Específicamente, la formulación de la invención puede ser una forma de liberación extendida. Así, las formulaciones farmacéuticas se pueden formular también para liberación controlada o para liberación lenta.

15 Dosificación

Composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en la presente invención incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad suficiente para lograr el propósito deseado, es
20 *decir*, el control del tratamiento de infecciones. Más específicamente, una cantidad terapéuticamente efectiva quiere decir una cantidad de compuesto efectiva para evitar, aliviar o mejorar síntomas/signos de infecciones o para prolongar la supervivencia del sujeto que se esté tratando.

La cantidad de compuesto activo, que es el compuesto de esta invención, en la composición farmacéutica y la forma de dosificación unitaria de
25 la misma, se puede variar o ajustar ampliamente dependiendo de la manera de

administración, la potencia del compuesto particular y la concentración deseada. La determinación de una cantidad terapéuticamente efectiva esta dentro de la capacidad de los expertos en la técnica. Generalmente, la cantidad de componente activo variará entre el 0,01 % y el 99 % en peso de la
5 composición.

Generalmente, una cantidad terapéuticamente efectiva de dosificación de componente activo estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día; por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día; y por
10 ejemplo, aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg de de peso corporal/día; y por ejemplo, aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día. Se entiende que las dosificaciones pueden variar dependiendo de los requerimientos de cada sujeto y de la gravedad de las infecciones.

15 La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis individual, o como dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. Además, se entenderá que la dosificación inicial administrada se puede incrementar más allá del nivel superior anterior con el fin de lograr rápidamente la concentración de plasma
20 deseada. Por otra parte, la dosificación inicial puede ser menor que la óptima y la dosificación diaria puede incrementarse progresivamente durante el curso del tratamiento dependiendo de la situación particular. Si se desea, la dosis diaria puede estar dividida en dosis múltiples para la administración, por ejemplo, de dos a cuatro veces al día.

Usos Médicos y Veterinarios

Los compuestos de la presente invención proporcionan agentes antibacterianos de fenicol novedosos para el tratamiento de infecciones morbosas respiratorias bovinas en ganado vacuno causadas por patógenos respiratorios gram-negativos, tales como *M. haemolytica*, *P. multocida*, *H. somnus* y *M. bovis*.

Ensayos Antibacterianos

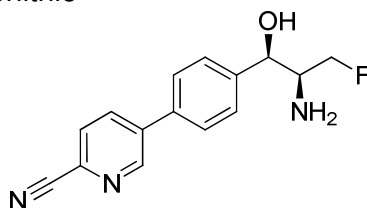
Los compuestos de la presente invención se ponen a prueba frente a una selección de organismos gram-negativos y gram-positivos usando las técnicas estándar industriales descritas en M31-A3. Documento Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals; Clinical and Laboratory Standards Institute, Estándar Aprobado-Tercera Edición. Los compuestos de la presente invención demuestran actividad antibacteriana muy buena frente a patógenos BRD, por ejemplo, *M. haemolytica*, *P. multo.*, *H. somnus* y *M. bovis*.

Ejemplos

La síntesis de compuestos de la presente invención se ilustra con más detalle por los siguientes ejemplos. Los materiales de partida y los diversos compuestos intermedios usados en los ejemplos se pueden obtener de suministradores comerciales, o se preparan fácilmente a partir de compuestos orgánicos disponibles de forma comercial, usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

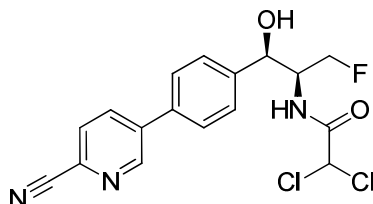
Ejemplo 1 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(aminometil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida

Etapa 1 Preparación de 5-(4-((1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-hidroxipropil)-fenil)picolinonitrilo



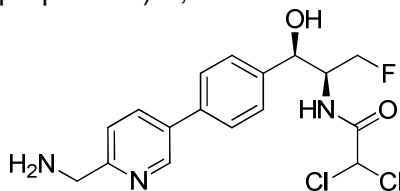
A una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinonitrilo disponible de forma comercial (0,5 g, 2,17 mmol) en dimetoxietano desgasificado (10 ml) y agua (3 ml) se añade (1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-yodofenil)-propan-1-ol (0,65 g, 2,20 mmol) y Cs_2CO_3 (2,15 g, 6,6 mmol). Se añade $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,25 g, 0,21 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta 90 °C durante 1,5 horas. El disolvente se evapora a vacío y el material bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo en metanol/ CHCl_3 proporcionando el compuesto del epígrafe (206 mg): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,09-3,18 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 4,24 – 4,28 (m, 0,5H), 4,36 – 4,41 (m, 1H), 4,49 – 4,52 (m, 0,5H), 4,64 (d, $J = 6,16\text{Hz}$, 1H), 7,53 (d, $J = 8,16\text{Hz}$, 2H), 7,59 (d, $J = 8,24\text{Hz}$, 2H), 7,76 (d, $J = 8,2$, 1H), 8,0 (dd, $J_1 = 8,16\text{Hz}$, $J_2 = 2,32\text{Hz}$, 1H), 8,93 (d, $J = 1,76\text{Hz}$, 1H). m/z (IQ) 272 $[\text{M}+\text{H}]$.

Etapa 2 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-1-(4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)acetamida



A la solución de 5-(4-((1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-hidroxipropil)fenil)-
 picolinonitrilo (0,5 g, 1,1 mmol) en metanol (5 ml) se añade trietilamina (0,22 g,
 2,2 mmol) y dicloroacetato de etilo (0,34 g, 2,2 mmol) y la mezcla de reacción
 5 se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evapora a
 vacío y el material bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de
 sílice usando metanol/CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del epígrafe (264
 mg): RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,26 – 4,35 (m, 1H), 4,36 – 4,37 (m,
 0,5H), 4,45 – 4,51 (m, 1H), 4,59 – 4,63 (m, 0,5H), 5,02 (d, J= 3,28Hz, 1H), 5,84
 10 (s, 1H), 7,47 (d, J= 8,2Hz, 2H), 7,54 (d, J= 8,24 Hz, 2H), 7,76 (d, J= 8,04Hz,
 1H), 7,96 (dd, J1= 8,08Hz, J2= 2,2Hz, 1H), 8,85 (d, J= 1,64Hz, 1H). *m/z* (IQ)
 380 [M+H].

Etapa 3 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(aminometil)piridin-3-
 15 il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida

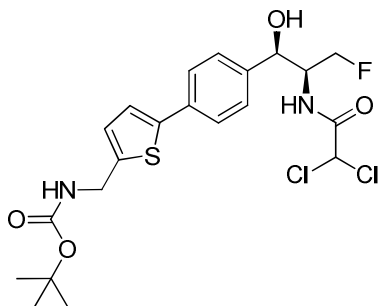


A una solución enfriada en hielo de hidruro de litio y aluminio (0,048 g, 1,33
 mmol, 4,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) a -40 °C se añade una solución de
 20 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-1-(4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-

il)acetamida (0,13 g, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -40 °C. Se añade más hidruro de litio y aluminio (0,012 g, 0,33 mmol) tres veces y la mezcla de reacción se agita a -40 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactiva con sulfato sódico acuoso saturado y se agita durante 15 minutos seguido por
 5 filtración. El filtrado se evapora a vacío y el material bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/CH₂Cl₂ y amoníaco. A la solución del producto bruto en CH₂Cl₂ (5 ml) se añade ácido trifluoracético (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 min. Se elimina el disolvente por destilación a vacío y el residuo se
 10 lava con éter dietílico, y el residuo se disuelve en metanol al 10 % en CH₂Cl₂ y se evapora hasta sequedad. Se lava con n-pentano y se seca a vacío obteniendo el compuesto del epígrafe (20 mg): RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,24 – 4,25 (m, 2H), 4,28 – 4,32 (m, 0,5H), 4,40 – 4,44 (m, 0,5H), 4,56 – 4,60 (m, 0,5H), 4,68 – 4,72 (m, 0,5H), 4,92 (s ancho, 1H), 6,02 (s ancho, 1H), 6,52
 15 (s, 1H), 7,48 (d, J= 8,28Hz, 2H), 7,57 (d, J= 10,8Hz, 1H), 7,73 (d, J= 8,04Hz, 2H), 8,17 (dd, J1 = 2,28Hz, J2 = 8,08Hz, 1H), 8,28 (s ancho, 2H), 8,65 (d, J= 8,84Hz, 1H), 8,93 (d, 1H, J= 2,2Hz). *m/z* (IQ) 386 [M+H].

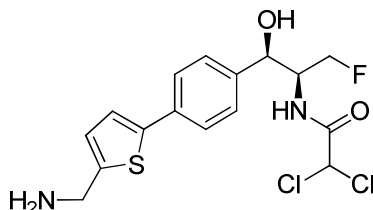
Ejemplo 2 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(5-(aminometil)tiofen-2-il)fenil)-3-
 20 fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida

Etapa 1 Preparación de ((5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-
 fluoro-1-hidroxipropil)fenil)tiofen-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo



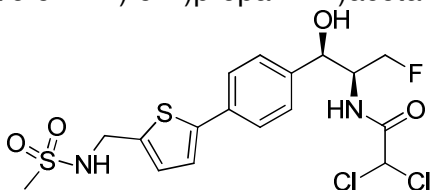
A una solución de ((5-bromotiofen-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,508 g, 1,74 mmol) y 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(trimetil-
 5 estannil)fenil)propan-2-il)acetamida (0,7 g, 1,58 mmol) en tolueno (10 ml) se añade fluoruro de cesio (0,478 g, 3,16 mmol) y yoduro de cobre (30 mg, 0,158 mmol) y se desgasifica con nitrógeno durante 30 minutos. A esta mezcla se añade Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,11 g, 0,16 mmol) y la mezcla se calienta hasta 90 °C durante 26 horas. El disolvente se evapora a vacío obteniendo el producto
 10 bruto que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol en CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del epígrafe (490 mg): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ:1,39 (s, 9H), 4,17– 4,29 (m, 3,5H), 4,37 – 4,41 (m, 0,5H), 4,54 – 4,57 (m, 0,5H), 4,65 – 4,69 (m, 0,5H), 4,84 (t, J= 3,56Hz, 1H), 5,95 (d, J= 4,12Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,88 (d, J= 3,48Hz, 1H), 7,29 – 7,37 (dd, J= 8,2Hz, J= 3,6Hz, 3H), 7,51 – 7,56 (d, J= 8,04Hz, 3H). *m/z* (IQ) 489[M-H].
 15

Etapas 2 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(5-(aminometil)tiofen-2-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida



A una solución de ((5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(5-(aminometil)tiofen-2-il)fenil)propan-2-il)acetamida)metilsulfonamidometil)tiofen-2-il)fenil)propan-2-il)acetamida de *tert*-butilo (140 mg, 0,238 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añade ácido trifluoracético (1,0 ml) y la mezcla de
 5 reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se lava con éter dietílico, luego se disuelve en metanol al 10 % en CH₂Cl₂ y se evapora hasta sequedad. Se lava con n-pentano y se seca a vacío dando el compuesto del epígrafe (56 mg):
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,19 – 4,21 (m, 1H), 4,24 – 4,26 (m, 2H),
 10 4,29– 4,31 (m, 0,5H), 4,39 – 4,43 (m, 0,5H), 4,55 – 4,59 (m, 0,5H), 4,67 – 4,70 (m, 0,5H), 4,87 (s ancho, 1H), 5,90 (s ancho, 1H) 6,50 (s, 1H), 7,20 (d, J= 3,64Hz, 1H), 7,39 (d, J= 8,24Hz, 2H), 7,43 (d, J= 3,68Hz, 1H), 7,57 (d, J= 8,16Hz, 2H), 8,20 (s ancho, 3H), 8,59 – 8,63 (m, 1H). *m/z* (IQ) 388 [M-H].

15 Ejemplo 3 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(5-(metilsulfonamidometil)tiofen-2-il)fenil)propan-2-il)acetamida



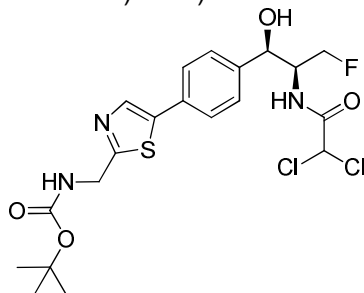
A una suspensión de N-((1R,2S)-1-(4-(5-(aminometil)tiofen-2-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(5-(aminometil)tiofen-2-il)fenil)propan-2-il)-2,2-dicloroacetamida (150 mg, 0,383 mmol) en
 20 diclorometano se añade trietilamina (160 µl, 1,15 mmol) seguido por cloruro de

metanosulfonilo (30 μ l, 0,383 mmol). La solución amarilla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentra y luego se purifica usando HPLC dando el compuesto del epígrafe (99 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,58 (d, 1H), 7,71 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,95 (s ancho, 1H), 4,85 (d, 1H), 4,71-4,52 (m, 1H), 4,44-4,13 (m, 4H), 2,89 (s, 3H).

Ejemplo 4 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(2-(aminometil)thiazol-5-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropán-2-il)-2,2-dicloroacetamida

10

Etapas 1 Preparación de ((5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoro-1-hidroxipropil)fenil)thiazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo



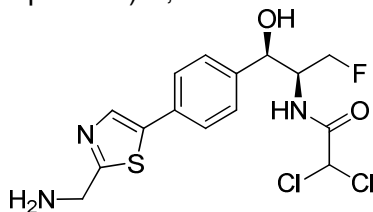
15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2 - Etapa 1 y realizando variaciones no críticas pero usando 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxipropil)-4-(trimetil-estannil)fenil)acetamida y ((5-bromotiazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo como materiales de partida se obtiene el compuesto del epígrafe (346 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,41 (s, 9H), 4,19-4,22 (m, 1H), 4,26-4,30 (m, 0,5H), 4,36-4,42 (m, 2,5H), 4,54-4,58 (m, 0,5H), 4,66-4,70 (m, 0,5H), 4,86 (t, J = 3,4 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 4,16 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,77-7,82 (m, 1H),

20

8,05 (s, 1H), 8,60 (d, J=8,8Hz, 1H) m/z (IQ) 492 [M+H].

Etapla 2 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(2-(aminometil)thiazol-5-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropán-2-il)-2,2-dicloroacetamida

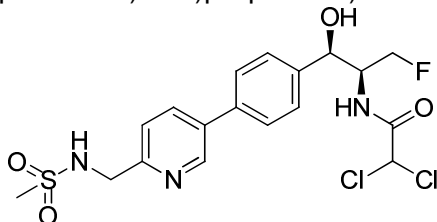
5



A una solución agitada del producto de la Etapa 1, Ejemplo 4 (0,248 g, 0,50 mmol) en CHCl_3 (10 ml) se añade ácido trifluoroacético (1,1 ml) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se lava con éter dietílico. El residuo se disuelve en metanol al 10 % en CH_2Cl_2 y se evapora hasta sequedad, luego se seca a vacío dando el compuesto del epígrafe RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,20-4,22 (m, 1H), 4,28-32 (m, 0,5H), 4,40-4,49 (m, 2,5H), 4,56-4,60 (m, 0,5H), 4,67-4,71 (m, 0,5H), 4,89 (t, J= 3,8Hz, 1H), 6,02 (d, J=4,28Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,43 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,62 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,48 (s ancho, 2H), 8,63 (d, J=9Hz, 1H). m/z (IQ) 392 [M-H].

15

Ejemplo 5 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida

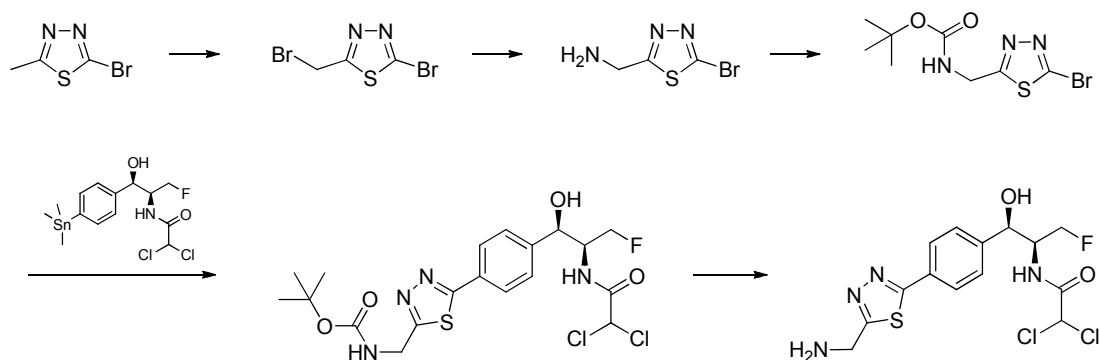


20 N-((5-bromopiridin-2-il)metil)metanosulfonamida (descrita previamente en el

documento WO9528400) (240 mg, 0,90 mmol) y 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(trimetilestannil)fenil)propan-2-il)acetamida (400 mg, 0,90 mmol) en 2-metilpirrolidinona (5 ml) se tratan con cloruro de litio (115 mg, 2,7 mmol) y se desgasifica y purga con nitrógeno. Se añade cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(ii) se añade y la mezcla se calienta a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se enfría, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, se concentra y se purifica por cromatografía de fase inversa dando el compuesto del epígrafe (324 mg):

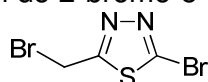
RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 2,96 (s, 3H), 4,2-4,3 (m, 3H), 4,4 (m, 0,5H), 4,57 (m, 0,5 H), 4,58 (m, 0,5H), 4,70 (m, 0,5H), 4,90 (s ancho, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,52, (d, 1H), 7,69 (d, 3H), 8,1 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,82 (s ancho, 1H). m/z (IQ) 464.

Ejemplo 6 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(5-(aminometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida



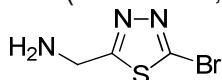
Etapla 1

Preparación de 2-bromo-5-(bromometil)-1,3,4-tiadiazol



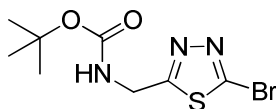
A una solución de 2-bromo-5-metil-1,3,4-tiadiazol (0,50 g, 2,79 mmol) en CCl_4 (8 ml) se añade N-bromosuccinamida (0,543 g, 3,067 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,022 g, 0,139 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C y el
 5 disolvente se evapora a vacío dando el material bruto, que se purifica por cromatografía en columna eluyendo en acetato de etilo al 5 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (0,150 g): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,75 (s, 2H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 260,8$.

10 Etapa 2 Preparación de (5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanamina



Se burbujea amoníaco gaseoso a través de una solución de 2-bromo-5-(bromometil)-1,3,4-tiadiazol (0,6 g, 2,352 mmol) en metanol (15 ml) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5
 15 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío, y se seca proporcionando el compuesto del epígrafe (0,47 g): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,14 (s, 2H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 193,90$.

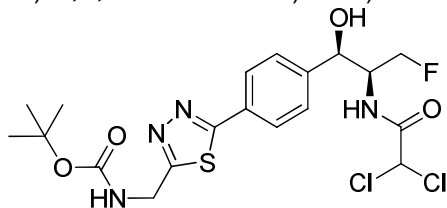
Etapa 3 Preparación de ((5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-
 20 carbamato de *terc*-butilo



A una solución agitada de (5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)metanamina (0,425 g, 2,19 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añade solución acuosa al 10 % de K_2CO_3 (0,392 g, 2,84 mmol). La mezcla se enfría hasta 0 °C, y se añade dicarbonato

de di-*tert*-butilo (0,525 g, 2,40 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío. El material bruto se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se concentra y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo en acetato de etilo al 20 % en hexano dando el compuesto del epígrafe (0,30 g): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 4,34-4,40 (s ancho, 1H), 4,66 (d, $J=6,28$ Hz, 2H), CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 294$.

Etapa 4 Preparación de ((5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoro-1-hidroxipropil)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo

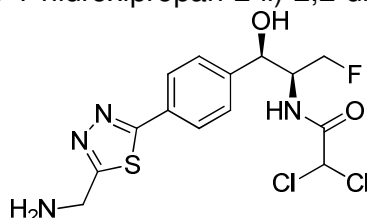


A una solución agitada de ((5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)-carbamato de *tert*-butilo (0,878 g, 2,98 mmol) y 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxipropil)-4-(trimetilestannil)fenilpropan-2-il)acetamida (1,20 g, 2,71 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se añade CsF (0,818 g, 5,42 mmol) seguido por CuI (0,051 g, 0,271 mmol). La mezcla de reacción resultante se desgasifica con nitrógeno durante 30 minutos y se añade $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,313 g, 0,271 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío dando el material bruto, que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo en metanol al 1 % en CH_2Cl_2 dando el compuesto del epígrafe (100 mg): RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,40 (s, 9H), 4,24-4,26 (m, 1H), 4,29- 4,33 (m, 0,5H), 4,41-4,45

(m, 0,5H), 4,52 (d, $J= 5,96$ Hz, 2H), 4,57-4,61 (m, 0,5H), 4,69-4,72 (m, 0,5H), 4,93 (t, $J=3,76$ Hz 1H), 6,08 (d, $J= 4,28$ Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,51 (d, $J= 8,24$ Hz, 2H), 7,86-7,90 (m, 3H), 8,63 (d, $J= 8,96$ Hz, 1H). CL-EM (m/z): $[M-H] = 490,80$.

5

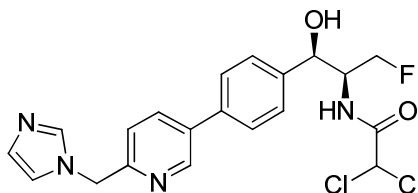
Etapas 5 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(5-(aminometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropán-2-il)-2,2-dicloroacetamida



A una solución agitada de ((5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoro-1-hidroxipropil)fenil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,203 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añade ácido trifluoracético (1,0 ml). Después de 2 horas la mezcla de reacción se concentra a vacío y el residuo se lava con éter dietílico. El residuo se disuelve en metanol al 10 % en CH_2Cl_2 y se evapora hasta sequedad, se lava con n-pentano, se seca a vacío dando el compuesto del epígrafe (108 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,27-4,28 (m, 1H), 4,31-4,35 (m, 0,5H), 4,43- 4,47 (m, 0,5H), 4,59-4,61 (m, 0,5H), 4,64 (s, 2H), 4,70-4,74 (m, 0,5H), 4,96 (t, $J=2,76$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J=4,28$ Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,54 (d, $J= 8,32$ Hz, 2H), 7,94 (d, $J= 8,32$ Hz, 2H), 8,60 (s ancho, 2H), 8,64 (d, $J=9,12$ Hz, 1H). CL-EM (m/z): $[M+H] = 393,10$.

20

Ejemplo 7 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-((1H-imidazol-1-il)metil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropán-2-il)-2,2-dicloroacetamida

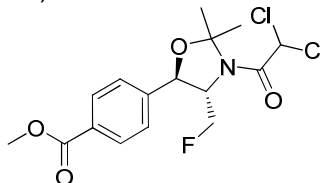


Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 6 - Etapa 4 y realizando variaciones no críticas pero usando 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(trimetil-estannil)fenil)propan-2-il)acetamida y 2-((1H-imidazol-1-il)metil)-5-bromopiridina disponible de forma comercial se obtiene el compuesto del epígrafe (20 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 4,21-4,24 (m, 1H), 4,27-40,31 (m, 0,5H), 4,38-4,42 (m, 0,5H), 4,55-4,59 (m, 0,5H), 4,67-4,70 (m, 0,5H), 4,89 (t, $J=3,6\text{Hz}$, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,99 (d, $J=4,16\text{Hz}$, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,22 (t, $J=3,84\text{Hz}$, 2H), 7,46 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 7,67 (d, $J=8,28\text{Hz}$, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,06-8,08 (d,d $J=2,36\text{Hz}$, $J=8,08\text{Hz}$, 1H), 8,63 (d, $J=8,84\text{Hz}$, 1H), 8,84 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 437,1$.

Ejemplo 8 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(3-(aminometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida

15

Etapa 1 Preparación de 4-((4S,5R)-3-(2,2-dicloroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)benzoato de metilo



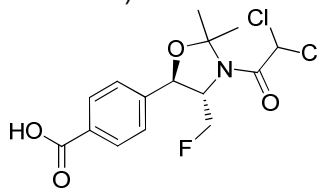
A un matraz que contiene 2,2-dicloro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-yodofenil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)etanona (2,0 g, 4,48 mmol) se añade trietilamina (5 ml) y metanol (5 ml). Se burbujea monóxido de carbono gas se burbujea a través

20

de la solución mientras se agita durante 30 min. A continuación, se añaden $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (51 mg, 0,22 mmol) y Xantphos (132 mg, 0,22 mmol) y se asegura a la salida del matraz un globo que contiene monóxido de carbono. La reacción se calienta durante 2 horas a 60 °C y luego se enfría hasta temperatura ambiente. A continuación, la reacción se diluye con agua, se extrae con acetato de etilo, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo de hexanos al 100 % hasta acetato de etilo:hexanos 50:50, proporcionando el compuesto del epígrafe (1,11 g):

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 8,10 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,55 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 6,34 (m, 1H), 5,30-4,42 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 1,97-1,53 (m, 6H). m/z (IQ) 320 $[\text{M}-(\text{CH}_3)_2\text{CO}]$.

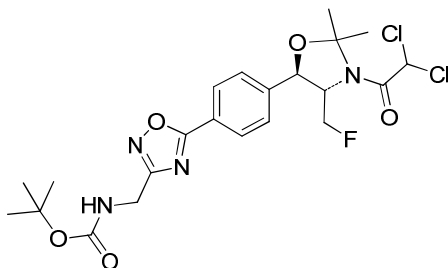
Etapas 2 Preparación de ácido 4-((4S,5R)-3-(2,2-dicloroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)benzoico



A una solución 5:1 (60 ml) de dioxano:agua del producto de la Etapa 1, Ejemplo 8 (1,1 g, 2,9 mmol) se añade hidróxido de litio (212 mg, 8,9 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfría hasta 0°C y se añade HCl 1N (7,5 ml) para neutralizar (pH~7). La reacción se reparte entre agua (50 ml) y CH_2Cl_2 (150 ml). Se recoge la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico y se concentra dando el compuesto del epígrafe (979 mg): RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7,98 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,60 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 5,28 (m, 1H), 4,96-4,81 (m, 2,5 H), 4,75-

4,70 (m, 0,5H), 4,67-4,62 (m, 0,5H) 4,55-4,50 (m, 0,5H), 1,61 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

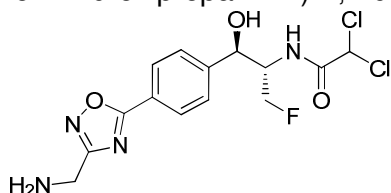
Etapa 3 Preparación de (5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-dicloroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)metil-carbamato de *terc*-butilo



A una solución del producto de la Etapa 2, Ejemplo 8 (525 mg, 1,4 mmol) en dimetilformamida (15 ml) se añade 1,1'-carbonildiimidazol (286 mg, 1,7 mmol). La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos momento en el que se añaden acetato sódico (140 mg, 1,7 mmol) y 2-(hidroxiamino)-2-iminoetilcarbamato de *terc*-butilo disponible de forma comercial (325 mg, 1,7 mmol). La reacción se agita entonces a temperatura ambiente durante 72 horas. A continuación, la reacción se diluye con acetato de etilo (75 ml) y se lava con agua (3 x 75 ml). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío. Al residuo se añade tolueno (15 ml) y acetato sódico (140 mg, 1,7 mmol). La mezcla resultante se calienta hasta reflujo durante 18 horas mientras se agita, luego se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío. El residuo se somete a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo de hexanos al 100 % hasta EtOAc:hexanos 50:50 proporcionando el compuesto del epígrafe (280 mg): RMN de ¹H (400 MHz,

CDCl₃) 8,19 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,64 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 6,33 (m, 1H), 5,16 (m, 2H) 4,88-4,52 (m, 4 H), 1,75 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). m/z (IQ) 461 [M-(CH₃)₂CO].

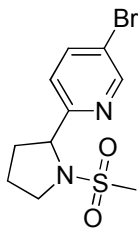
- 5 Etapa 4 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(3-(aminometil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida



- 10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2 - Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la Etapa 3 - Ejemplo 8 se obtiene el compuesto del epígrafe (280 mg): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 8,73-8,57 (m, 4H), 8,07 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,65 (d, 2H, $J=8,0$ Hz), 6,16 (m, 1H), 5,02 (m, 1H) 4,76-4,72 (m, 0,5 H), 4,64-4,60 (m, 0,5H), 4,50-4,24 (m, 4H). m/z (IQ) 377 [M+H].

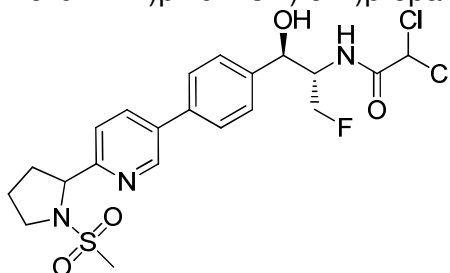
- 15 Ejemplo 9 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida

Etapa 1 Preparación de 5-bromo-2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il)piridina



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 3, y realizando variaciones no críticas pero usando 5-bromo-2-(pirrolidin-2-il)piridina (descrita previamente en el documento WO200853319) se obtiene el compuesto del epígrafe (400 mg):
 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 2,0-2,1 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,35-2,45 (m
 5 1H), 2,8 (s, 3H), 3,5-3,6 (m, 1H), 3,6-3,7 (m, 1H), 4,9-5,0 (m, 1H), 7,45 (d, 1H),
 7,85 (dd, 1H), 8,6 (d, 1H). m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 305+307.

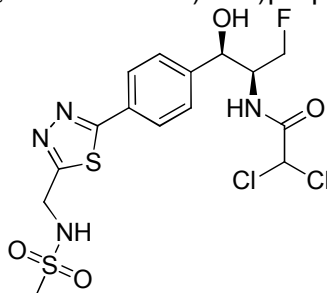
Etapa 2 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



10 Una mezcla de 5-bromo-2-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-2-il)piridina (100 mg, 0,328 mmol), 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(trimetilestannil)-fenil)-propan-2-il)acetamida (145 mg, 0,328 mmol) y tris(2-furil)fosfina (15,5 mg, 0,066 mmol) se disuelve en N-metilpirrolidinona (1,6 ml) y se desoxigena. Se añade entonces Tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (30,5 mg, 0,033 mmol)
 15 y la mezcla se calienta hasta 80 °C durante la noche. La mezcla se enfría entonces y se purifica por HPLC preparativa (HPLC Prep = Waters, Columna = Gemini NX C18 21x150mm 5um, FM A = ácido trifluoracético al 0,1 % en agua FM B = acetonitrilo, Gradiente 10 % de B a 50 % en 10 min mantenido durante 2 min, 20 ml/min.) Las fracciones se secan en un evaporador rotatorio y se
 20 secan por congelación con 1,4-dioxano dando el compuesto del epígrafe (33 mg): RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 1,9-2,0 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 1H), 2,3-2,4

(m, 1H), 3,0 (s, 3H), 3,5-3,6 (m, 2H), 4,15-4,35 (m, 1,5H), 4,45 (t, 0,5H), 4,55-4,65 (m, 0,5H), 4,7-4,75 (m, 0,5H), 4,9-5,0 (m, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 8,2 (dd, 1H), 8,6 (d, 1H), 8,85 (d, 1H). m/z (IQ) $M+H$ 504+506.

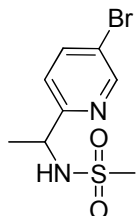
- 5 Ejemplo 10 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(5-(metilsulfonamidometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)propan-2-il)acetamida



- 10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 9 - Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando N-((5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil)metano-sulfonamida y 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(trimetil-stannil)fenil)-propan-2-il)acetamida se obtiene el compuesto del epígrafe (11,8 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 3,0 (s, 3H), 4,2-4,4 (m, 1,5H), 4,45 (t, 1H), 4,55-4,6 (m, 0,5H), 4,65 (d, 2H), 4,7-4,75 (m, 0,5H), 4,95 (t ancho, 0,5H), 6,1 (d, 1H), 6,5 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,15 (t, 1H), 8,6 (d, 1H). m/z (IQ) $M+H$ 471.

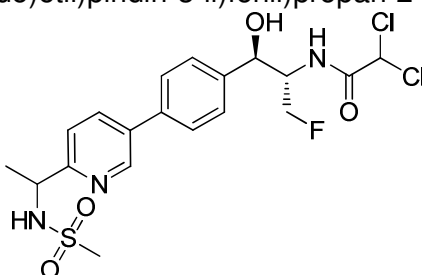
Ejemplo 11 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(1-(metilsulfonamido)etil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida

Etapa 1 Preparación de (R,S)-N-(1-(5-bromopiridin-2-il)etil)metano-sulfonamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 3 y realizando variaciones no críticas pero usando (R,S)-1-(5-bromopiridin-2-ilo) disponible de forma comercial se obtiene el compuesto del epígrafe (570 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,55 (t, 3H), 2,8 (s, 3H), 4,7 (pent, 1H), 5,6 (d, 1H), 7,2 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H). m/z (IQ) $M+H$ 279+281.

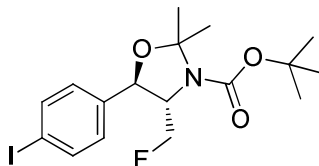
Etapla 2 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(1-(metilsulfonamido)etil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 9 - Etapla 2 y realizando variaciones no críticas pero usando (R,S)-N-(1-(5-bromopiridin-2-il)etilo) y 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(trimetilestannil)fenil)-propan-2-il)-acetamida se obtiene el compuesto del epígrafe (17 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,5 (t, 3H), 2,8 (s, 3H), 4,15-4,35 (m, 1,5H), 4,4 (t, 0,5H), 4,55-4,65 (m, 1,5H), 4,65-4,75 (m, 0,5H), 4,9 (t, 1H), 6,0 (d, 1H), 6,5 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 8,1 (d, 1H), 8,6 (dd, 1H), 8,8 (dd, 1H). m/z (IQ) $M+H$ 478+480.

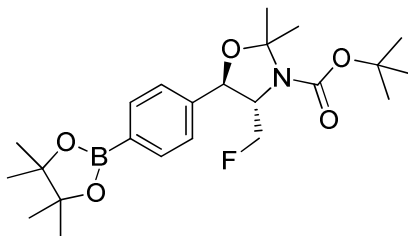
Ejemplo 12 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(2-(metilsulfonamidometil)pirimidin-5-il)fenil)propan-2-il)acetamida

Etapa 1 Preparación de (4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-yodofenil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se carga un matraz de fondo redondo de 1 litro que contiene ((1R,2S)-3-fluoro-
 5 1-hidroxi-1-(4-yodofenil)propan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (24,4 g, 61,8 mmol) con CH₂Cl₂ (250 ml) seguido por 2-metoxipropeno (9,0 ml, 92,8 mmol). La solución se enfría mediante un baño de hielo y se añade ácido para-toluenosulfónico (59 mg, 0,31 mmol). La reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se inactiva con solución saturada de bicarbonato
 10 sódico (200 ml). Los orgánicos se separaron, se seca sobre MgSO₄ y se concentra dando el compuesto del epígrafe (26,5 g): RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,73 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 5,08 (d, 1H), 5,03-4,69 (m, 1H), 4,54-4,31 (m, 1H), 3,91-3,68 (m, 1H), 1,70 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

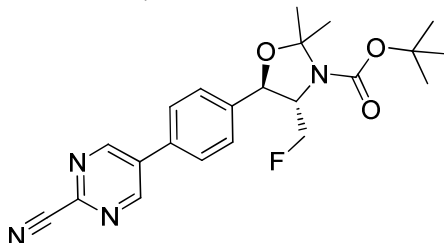
Etapa 2 Preparación de (4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-
 15 butilo



A una solución del producto de la Etapa 1, Ejemplo 12 (13,9 g, 32,0 mmol) en dioxano (160 ml) se añade bis(pinacolato)diborano (9,1 g, 35,2 mmol), cloruro de bis(trifenil-fosfina) paladio(ii) (454 mg, 0,64 mmol) y acetato potásico (9,6 g,
 20

95,9 mmol), de forma secuencial. La mezcla reunida se calienta hasta reflujo y se agita durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se reparte entre agua y acetato de etilo. Los orgánicos se separaron, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora dando una goma, que se purifica usando cromatografía en columna eluyendo desde heptano puro hasta acetato de etilo puro dando el compuesto del epígrafe (8,92 g): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,85 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 5,15 (d, 1H), 4,52-4,37 (m, 1H), 3,95-3,75 (m, 1H), 1,72 (s ancho, 3H), 1,60 (s ancho, 3H), 1,51 (s ancho, 9H), 1,37 (s ancho, 12H).

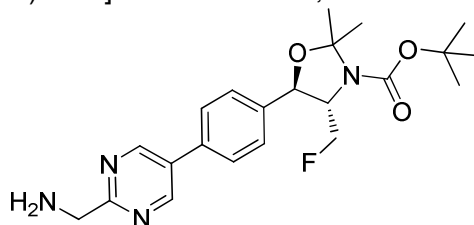
10 Etapa 3 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 5-[4-(2-ciano-pirimidin-5-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico



A la solución de éster *terc*-butílico del ácido 4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-carboxílico (1 g, 2,298 mmol, 1,0 eq) en tolueno/agua (3:1- 24 ml) se añade 5-bromo-pirimidin-2-carbonitrilo (0,42 g, 2,282 mmol, 1,20 eq), Na_2CO_3 (0,48 g, 4,528 mmol) y se desgasifica con nitrógeno durante 15 minutos seguido por adición de Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,132 g, 0,114 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C durante 16 horas. El disolvente se evapora a vacío obteniendo el producto bruto que se purifica por cromatografía en columna eluyendo desde acetato de etilo 10 % /hexano dando el compuesto del epígrafe (0,45 g): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 1,43 (s, 9H), 1,51 (s,

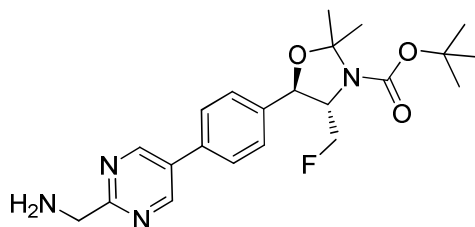
3H), 1,63 (s, 3H), 3,85 - 3,92 (m, 1H), 4,47 - 4,59 (m, 1H), 4,76 - 4,96 (m, 1H), 5,17 (d, 1H, J=7,16), 7,67 (d, 2H, J=8,24Hz), 7,96 (d, 2H, J=8,24Hz), 9,40 (s, 2H).). m/z M-H 410,8.

- 5 Etapa 4 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 5-[4-(2-aminometil-pirimidin-5-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico



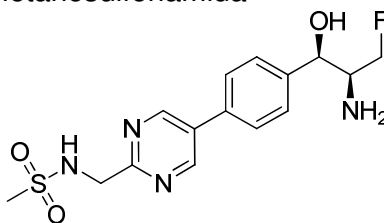
- La solución del producto del Ejemplo 12 - Etapa 3 (0,4 g, 0,97 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml) se desgasifica con nitrógeno durante 15 minutos seguido por
 10 adición de paladio al 10 % sobre carbón (40 mg, 10 %p/p) y se mantiene bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evapora a vacío obteniendo el producto bruto que se purifica por cromatografía en columna eluyendo usando metanol al 10-13 % / CH₂Cl₂ dando el compuesto del epígrafe (0,22 g): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,43 (s,
 15 9H), 1,51 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 3,85-3,90 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 4,47 - 4,58 (m, 1H), 4,8 -4,9 (m, 2H), 5,14 (d, 1H, J=7,16Hz), 7,62 (d, 2H, J=8,2Hz), 7,83 (d, 2H, J=8,08Hz), 9,11 (s, 2H). m/z M+H 417,1.

- Etapa 5 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 4-fluorometil-5-
 20 {4-[2-(metanosulfonilamino-metil)-pirimidin-5-il]-fenil}-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico



La solución del producto del Ejemplo 12 - Etapa 4 (0,1 g, 0,240 mmol, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (10 ml) se enfría hasta 0 °C y se añade trietilamina (0,048 g, 0,48 mmol) seguido por adición de cloruro de mesilo (0,041 g, 0,36 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evapora a vacío obteniendo el producto bruto que se purifica por cromatografía en columna eluyendo desde acetato de etilo al 30 %/hexano dando el compuesto del epígrafe (80 mg)). *m/z* M+H 495,1.

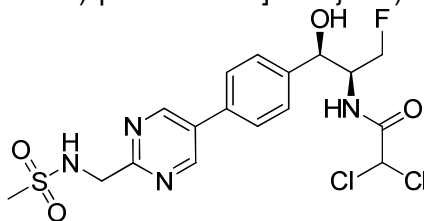
10 Etapa 6 Preparación de N-{5-[4-(2-Amino-3-fluoro-1-hidroxi-propil)-fenil]-pirimidin-2-ilmetil}-metanosulfonamida



A la solución del producto del Ejemplo 12 - Etapa 5 (0,08 g, 0,16 mmol, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añade ácido trifluoracético (0,3 ml, 3,91 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evapora a vacío obteniendo el producto bruto como compuesto del epígrafe (60 mg)). *m/z* M+H 354,9.

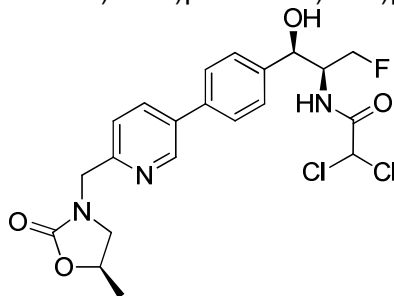
Etapa 7 Preparación de 2,2-Dicloro-N-(1-fluorometil-2-hidroxi-2-{4-

[2-(metanosulfonilamino-metil)-pirimidin-5-il]-fenil}-etil)-acetamida



A la solución del producto del Ejemplo 12- Etapa 6 (0,06 g, 0,169 mmol, 1,0 eq) en metanol (1,1 ml) se añade trietil amina (0,034 g, 0,33 mmol, 2,0 eq) y dicloroacetato de etilo (0,053 g, 0,33. mmol, 2,0 eq) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evapora a vacío obteniendo el producto bruto que se purifica por cromatografía en columna eluyendo desde metanol al 5 % /CH₂Cl₂ dando el compuesto del epígrafe (0,012 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 2,97 (s, 3H), 4,28 – 4,30 (m, 1H), 4,32 - 4,36 (m, 0,5H), 4,43 (s, 2H), 4,56 – 4,60 (m, 0,5H), 4,68 – 4,71 (m, 0,5H), 4,92 (m, 1H), 6,03 (d, 1H, J=4,16Hz), 6,52 (s, 1H), 7,50 (d, 2H, J=8,16Hz), 7,68 (t, 1H, J=5,76Hz), 7,78 (d, 2H, J=8,24Hz), 8,65 (d, 1H, J=8,72Hz), 9,13 (s, 2H). m/z M+H 464,8.

Ejemplo 13 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(((R)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



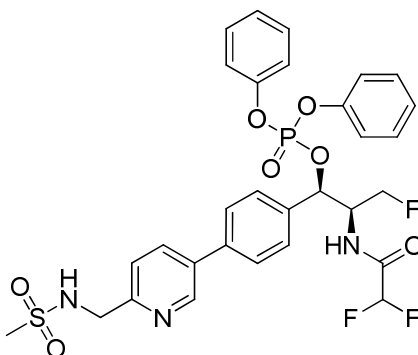
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 9 - Etapa 2 y realizando

variaciones no críticas pero usando (R)-3-(5-bromo-piridin-2-ilmetil)-5-metil-oxazolidin-2-ona y 2,2-dicloro-N-[(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-trimetilstannanil-fenil)-etil]-acetamida se obtiene el compuesto del epígrafe (21 mg):
 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 1,33 (d, 3H, $J=6,24$ Hz), 3,13-3,17 (m, 1H),
 5 3,69 (t, 1H, $J=8,4$ Hz), 4,21-4,23 (m, 1,5H), 4,27-4,29 (m, 1H), 4,39-4,43 (m, 1H), 4,48 (d, 2H, $J=4,96$ Hz), 4,56-4,58 (m, 1H), 4,68-4,70 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 6,0 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, $J=8,04$ Hz), 7,47 (d, 2H, $J=8,24$ Hz), 7,68 (d, 2H, $J=8,24$ Hz), 8,09 (dd, 1H, $J_1=2,32$ Hz, $J_2=8,16$ Hz), 8,65 (d, 1H, $J=8,92$ Hz), 8,84 (d, 1H, $J=2,12$ Hz). CL-EM (m/z): [M-H] 468,0.

10

Ejemplo 14 Preparación de hidrógeno fosforilato de (1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propilo

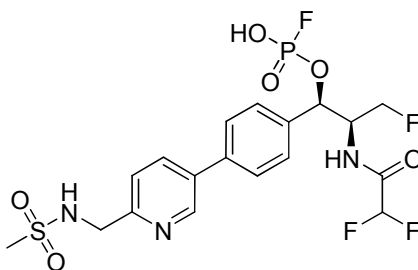
15 Etapa 1 Preparación de difenilfosfato de (1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propilo



En una suspensión del producto de la Etapa 4, Ejemplo 16 (1,0 g, 2,3 mmol) en
 20 piridina (2 ml) y CHCl_3 (2 ml) se carga dimetilaminopiridina (215 mg, 1,74

mmol). La suspensión se enfría usando un baño de hielo, y se añade gota a gota clorofosfato de difenilo (1,04 ml, 4,87 mmol). La reacción se calienta hasta temperatura ambiente, y se agita durante 2,5 horas. La reacción se diluye con CH_2Cl_2 y se vierte en bicarbonato sódico saturado (10 ml). Se separan los orgánicos y la fase acuosa se vuelve a extraer con CH_2Cl_2 . Se reúnen los orgánicos, se lava con ácido cítrico, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora proporcionando el compuesto del epígrafe (1,57 g): RMN de ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ : 2,95 (3H, s), 4,10 – 4,30 (1H, dd), 4,38 – 4,70 (4H, m), 5,62 – 5,83 (1H, t), 5,76 – 5,85 (1H, m), 5,95 (1H, s ancho), 6,97 (2H, d), 7,70 – 7,26 (7H, m), 7,27 – 7,33 (1H, m), 7,37 (2H, t), 7,45 – 7,59 (4H, m), 7,88 – 8,07 (1H, dd), 8,68 – 8,83 (1H, m). m/z M+H 664,2.

Etapa 2 Preparación de hidrógeno fosfofluoridato de (1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propilo

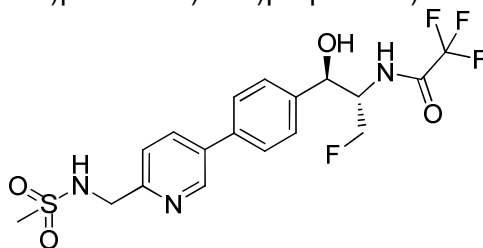


A una solución del producto de la Etapa 1, Ejemplo 14 (200 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (1,2 ml) se añade fosfato de tetrabutilamonio (102 mg, 0,39 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El disolvente se evapora y el residuo se purifica por cromatografía de fase inversa

dando el compuesto del epígrafe (19 mg): RMN de ^1H (600 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,95 (3H, s), 4,25 – 4,46 (4H, m), 4,58 – 4,74 (1H, m), 5,34 – 5,52 (1H, m), 5,97 – 6,35 (1H, t), 7,43 – 7,52 (2H, m), 7,54 – 7,66 (1H, d), 7,69 – 7,80 (3H, m), 8,10 – 8,28 (1H, m), 8,83 – 8,90 (1H, m), 9,15 – 9,24 (1H, m). m/z $M+1$ 514,1.

5

Ejemplo 15 Preparación de 2,2,2-trifluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida

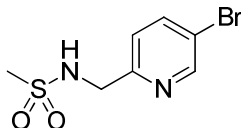


10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 14 y realizando variaciones no críticas pero usando anhídrido trifluoracético en la etapa 2, se obtiene el compuesto del epígrafe: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 2,95 (s, 3H), 4,30 – 4,45 (m, 1,5H), 4,32 (m, 2H), 4,50 – 4,60 (m, 1,5H), 4,65 – 4,70 (m, 1H), 4,89 (m, 1H), 5,85 (m, 1H), 7,46 (d, 2H, $J = 8,08$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J = 8,08$ Hz), 7,65-7,75 (m, 3H), 8,11 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 9,48 (m, 1H). m/z (IQ) $M+H$ 450.

15

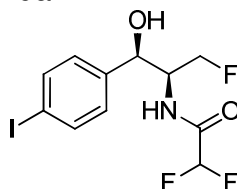
Ejemplo 16 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida

20 Etapa 1 Preparación de N-((5-bromopiridin-2-il)metil)metanosulfonamida



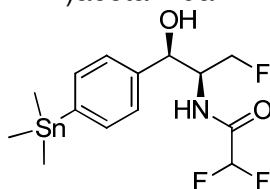
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 3 y realizando variaciones no críticas pero usando (5-bromopiridin-2-il)metanamina disponible de forma comercial se obtiene el compuesto del epígrafe (1,95 g): m/z (IQ) M+H 266.

- 5 Etapa 2 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-yodofenil)propan-2-il)acetamida



- 10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 – Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando etildifluoroacetano y (1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-yodofenil)propan-1-ol se obtiene el compuesto del epígrafe (18,3 g):
 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,72 (2H, d), 7,13 (2H, d), 6,78 (1H, d), 5,85 (1H, t), 5,06 (1H, s), 4,67-4,28 (3H, m), 2,58 (1H, s).

- 15 Etapa 3 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(trimetilestannil)fenil)propan-2-il)acetamida

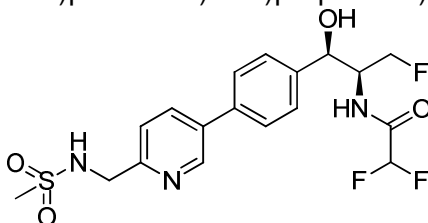


- 20 Se añade hexametildiestaño (9,9 g, 29,9 mmol) a una solución desoxigenada del producto del Ejemplo 17 – Etapa 2 (10,6 g, 28,5 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (490 mg, 0,68 mmol) en dioxano (143 ml) y la mezcla se calienta hasta 80 °C durante 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla se purifica usando cromatografía en columna eluyendo

desde heptanos puros hasta acetato de etilo puro dando el compuesto del epígrafe (9,3 g): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 7,27 (2H, d), 7,09 (2H, d), 6,59 (1H, d), 5,62 (1H, t), 4,81-4,79 (1H, t), 4,44-4,08 (3H, m), 2,20 (1H, d), 0,14-0,00 (9H, m).

5

Etapa 4 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida

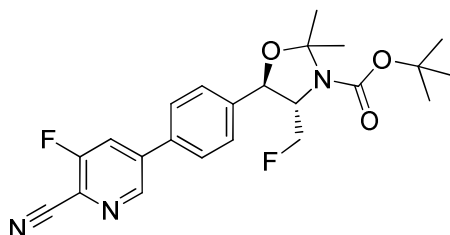


10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 9 - Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto del Ejemplo 17 – Etapa 1 y Ejemplo 17 – Etapa 3 se obtiene el compuesto del epígrafe (200 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 8,86-8,83 (2H, m), 8,13 (1H, d), 7,74-7,69 (3H, m), 7,55 (1H, d), 7,49 (2H, d), 6,23 (1H, t), 5,91 (1H, d), 4,91(1H, t), 4,70-4,56 (1H, m), 4,47-4,29 (4H, m), 2,97 (3H, s). m/z (IQ) $M+H$ 431.

15

Ejemplo 17 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(5-fluoro-6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)-1-hidroxipropan-2-il)acetamida

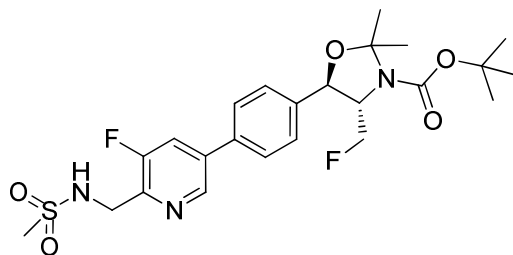
20 Etapa 1 Preparación de (4S,5R)- 5-(4-(6-ciano-5-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de 5-bromo-3-fluoropicolinonitrilo disponible de forma comercial (800 mg, 3,98 mmol) en 1,4-dioxano:agua (32:8 ml) se añade producto del Ejemplo 12 – Etapa 2 (1730 mg, 3,98 mmol) y Cs_2CO_3 (2800 mg, 8,6 mmol) y la solución resultante se burbujea con nitrógeno gas durante 30 minutos. A esta mezcla de reacción se añade $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (460 mg, 0,4 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calienta hasta 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción resultante se enfría, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra y se purifica usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en heptano dando el compuesto del epígrafe: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,52 (s, 9H), 1,63 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 3,80-4,00 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 1H), 4,7-5,2 (m, 1H), 5,22 (d, 1H, $J = 7,33$ Hz), 7,65 (s, 4H), 7,78 (d, 2H, $J = 9,35$ Hz), 8,80 (s, 1H). m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 430.

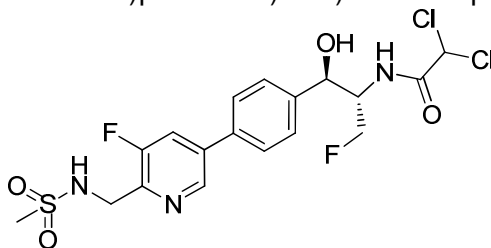
15

Etapa 2 Preparación de (4S,5R)- 5-(4-(5-fluoro-6-(metil-sulfonamido-metil)piridin-3-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se trata (4S,5R)-5-(4-(6-ciano-5-fluoropiridin-3-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (1440 mg, 3,4 mmol) en metanol (25 ml) a 5 °C con NiCl₂ (80 mg, 0,34 mmol) y luego se añade en porciones borohidruro sódico (380 mg, 10 mmol). La mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentra para eliminar el metanol, se inactiva con bicarbonato sódico acuoso y se extrae con acetato de etilo. Los orgánicos se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtra, y se concentra hasta un aceite. El aceite se disuelve en diclorometano (5 ml), se enfría hasta 5 °C y se trata con diisopropiletilamina (0,88 ml, 5,0 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,30 ml, 3,7 mmol) y se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra y se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo en heptano dando el compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,53 (s, 9H), 1,63 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 3,80-4,00 (m, 1H), 4,40-4,50 (m, 0,5H), 4,55-4,65 (m, 2,5H), 5,22 (d, 1H, *J* = 7,33 Hz), 5,72 (s ancho, 1H), 7,60-7,70 (m, 5H), 8,63 (s, 1H). *m/z* (IQ) M+H 512.

Etapa 3 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(5-fluoro-6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)-1-hidroxipropan-2-il)acetamida



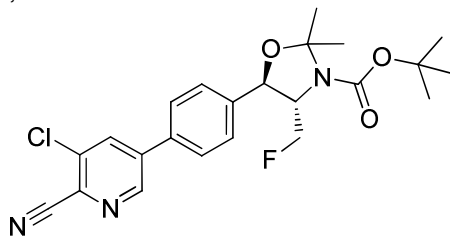
20

Se disuelve (4S,5R)-5-(4-(5-fluoro-6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (890 mg, 1,74

mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml), se enfría hasta 5 °C, y se trata con ácido trifluoracético (4 ml), se agita durante 1 h a temperatura ambiente, se diluye con tolueno, se concentra hasta un aceite. El aceite se basifica con bicarbonato sódico acuoso, se extrae con acetato de etilo, se seca, se filtra, se concentra hasta un aceite. El aceite se disuelve en metanol (8 ml) y se trata con diisopropiletil amina (0,455 ml, 2,6 mmol) y dicloroacetato de metilo (305 mg, 2,1 mmol), se agita a 60 °C durante 18 horas, luego se enfría, y se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo en heptano dando el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 2,94 (s, 3H), 4,15 – 4,45 (m, 4H), 4,55-4,75 (m, 1H), 4,92 (t, 1H, $J = 3,54$ Hz), 6,01 (d, 1H, $J = 4,29$ Hz), 6,52 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, $J = 8,08$ Hz), 7,59 (t, 1H, $J = 5,94$ Hz), 7,77 (d, 2H, $J = 8,34$ Hz), 8,07 (m, 1H), 8,63 (d, 2H, $J = 8,84$ Hz), 8,77 (s, 1H). m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 465.

- 15 Ejemplo 18 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-cloro-1-(4-(5-fluoro-6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)-1-hidroxipropan-2-il)acetamida

Etapla 1 Preparación de (4S,5R)-5-(4-(6-ciano-5-cloropiridin-3-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo

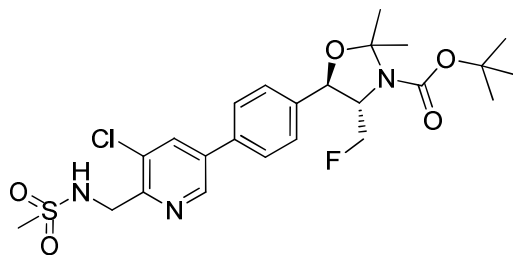


20

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 17, Etapla 1 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto del Ejemplo 12 – Etapla 2 y 5-

bromo-3-cloropicolinonitrilo disponible de forma comercial se obtiene el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,52 (s, 9H), 1,63 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 3,80-4,00 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 1H), 4,7-5,2 (m, 1H), 5,22 (d, 1H, $J = 7,33$ Hz), 7,64 (s, 4H), 8,04 (d, 2H, $J = 2,02$ Hz), 8,84 (d, 2H, $J = 2,02$ Hz). m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 446.

Etapla 2 Preparación de (4S,5R)--5-(4-(5-cloro-6-(metil-sulfonamido-metil)piridin-3-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo

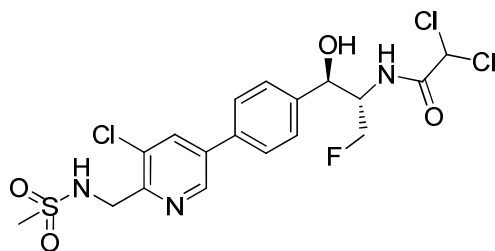


10

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 17, Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la Etapa 1 - Ejemplo 19 se obtiene el compuesto del epígrafe. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,53 (s, 9H), 1,63 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 3,80-4,00 (m, 1H), 4,40-4,50 (m, 0,5H), 4,55-4,65 (m, 2,5H), 5,21 (d, 1H, $J = 7,33$ Hz), 5,97 (s ancho, 1H), 7,61 (s, 5H), 7,61 (s, 1H), 8,70 (s, 1H). m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 528.

15

Etapla 3 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-1-(4-(5-cloro-6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)acetamida



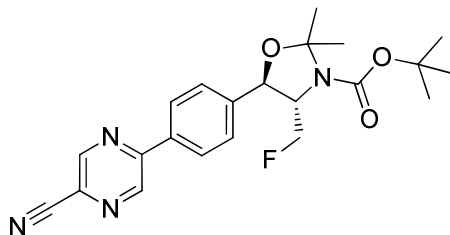
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 17, Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la Etapa 2 - Ejemplo 19 se obtiene el compuesto del epígrafe: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,96 (s, 3H), 4,15 – 4,35 (m, 1,5H), 4,35-4,55 (m, 2,5H), 4,55-4,75 (m, 1H), 4,92 (7, 1H, $J = 3,41$ Hz), 6,01 (d, 1H, $J = 4,04$ Hz), 6,52 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,45-7,60 (m, 3H), 7,77 (d, 1H, $J = 8,34$ Hz), 8,26 (d, 2H, $J = 1,77$ Hz), 8,63 (d, 2H, $J = 8,84$ Hz), 8,77 (d, 1H, $J = 1,77$ Hz). m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 498.

10

Ejemplo 19 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(5-(metilsulfonamidometil)pirazin-2-il)fenil)propan-2-il)acetamida

Etapa 1 Preparación de (4S,5R)-5-(4-(5-cianopirazin-2-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo

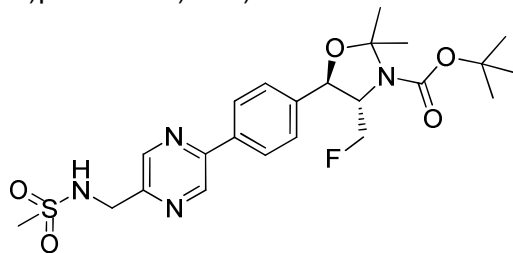
15



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 17, Etapa 1 y realizando

variaciones no críticas pero usando el producto del Ejemplo 12 – Etapa 2 y 5-bromopirazine-2-carbonitrilo disponible de forma comercial se obtiene el compuesto del epígrafe RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,52 (s, 9H), 1,63 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 3,80-4,00 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 1H), 5,23 (d, 1H, $J = 7,33$ Hz), 7,66 (d, 2H, $J = 8,34$ Hz), 8,14 (d, 2H, $J = 8,34$ Hz), 8,97 (d, 1H), 9,16 (s, 1H). m/z (IQ) $M+H$ 413.

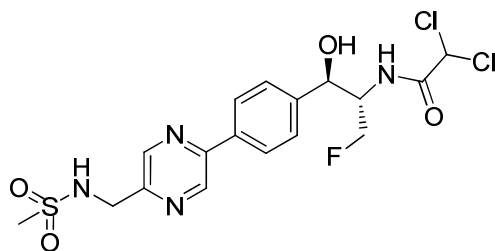
Etapa 2 Preparación de (4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(5-(metilsulfonamidometil)pirazin-2-il)fenil)oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo



10

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 17, Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la Etapa 1 - Ejemplo 20 se obtiene el compuesto del epígrafe: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,52 (s, 9H), 1,63 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 3,80-4,00 (m, 1H), 4,40-4,50 (m, 0,5H), 4,50-4,60 (m, 2,5H), 5,21 (d, 1H, $J = 7,33$ Hz), 5,61 (m, 1H), 7,61 (d, 2H, $J = 8,34$ Hz), 8,05 (d, 2H, $J = 8,34$ Hz), 8,69 (s, 1H), 98,98 (s, 1H). m/z (IQ) $M+H$ 495.

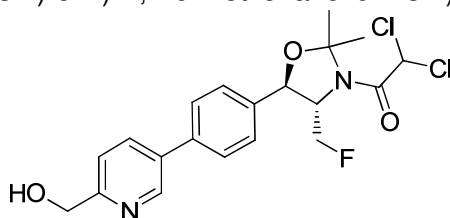
20 Etapa 3 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(5-(metilsulfonamidometil)pirazin-2-il)fenil)propan-2-il)acetamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 17, Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto del Ejemplo 20 - Etapa 2 se obtiene el compuesto del epígrafe: RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,99 (s, 3H), 4,20 – 4,50 (m, 4H), 4,50 – 4,75 (m, 1H), 4,93 (t, 1H, $J = 3,28$ Hz), 6,04 (d, 1H, $J = 4,29$ Hz), 6,52 (s, 1H), 7,51 (d, 1H, $J = 8,34$ Hz), 7,76 (t, 2H, $J = 6,06$ Hz), 8,10 (d, 2H, $J = 8,34$ Hz), 8,62 (d, 2H, $J = 8,84$ Hz), 8,73 (s, 1H), 9,19 (s, 1H). m/z (IQ) M-H 483.

10 Ejemplo 20 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-1-ilmetil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida

Etapa 1 Preparación de 2,2-dicloro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)etanona

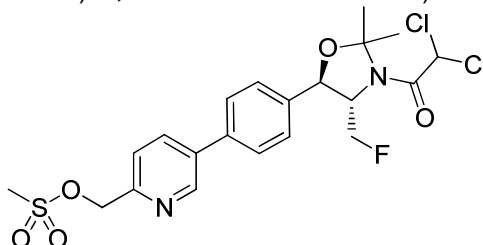


15

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 - Etapa 1 y realizando variaciones no críticas pero usando 2,2-dicloro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-yodofenil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)etanona y ácido (6-(hidroximetil)piridin-3-il)borónico como materiales de partida se obtiene el compuesto del epígrafe

(800 mg): m/z (IQ) M-H 426,1.

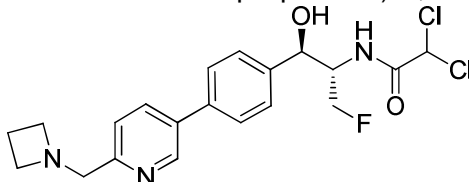
Etapa 2 Preparación de metanosulfonato de (5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-dicloroacetil)-4-(fluoro-metil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)metilo



5

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 3 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto del Ejemplo 21 – Etapa 1 se obtiene el compuesto del epígrafe (940 mg): m/z (IQ) M-H 504,1.

10 Etapa 3 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-1-ilmetil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida

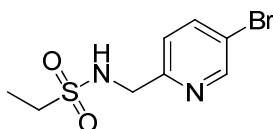


Se añade diisopropiletilamina (296 μ l, 1,68 mmol) al producto del Ejemplo 20, Etapa 2 (50 mg, 0,11 mmol) y sal HCl de azetidina (146 mg, 1,12 mmol) en dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se calienta hasta 60 $^{\circ}$ C durante 4 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (2 ml). La mezcla se enfría hasta 0 $^{\circ}$ C y se añade ácido trifluoroacético (2 ml). Después de 1 hora, el disolvente se elimina a presión reducida y el producto bruto se purifica usando HPLC de fase inversa dando el compuesto del epígrafe (10 mg): m/z (IQ) M-H 425,1.

20

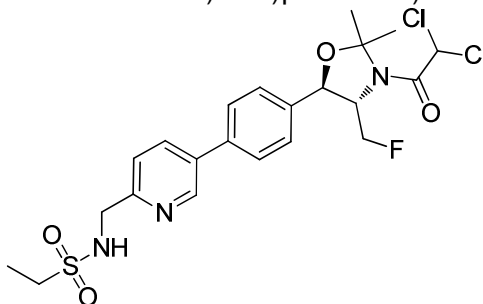
Ejemplo 21 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-1-(4-(6-(etilsulfonamido-metil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)acetamida

5 Etapa 1 Preparación de N-((5-bromopiridin-2-il)metil)etanosulfonamida



A una solución de (5-bromopiridin-2-il)metanamina (250 mg, 1,34 mmol) en
 10 CH₂Cl₂ (3 ml) se añade cloruro de etil sulfonilo (95 mg, 0,74 mmol) seguido por trietilamina (0,3 ml, 2,0 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se inyecta directamente en una columna de 12 g de gel de sílice y se somete a cromatografía eluyendo desde hexanos al 100 % hasta acetato de etilo:hexanos 50:50 proporcionando el compuesto del epígrafe
 15 (158 mg): *m/z* (IQ) M+H 279+281.

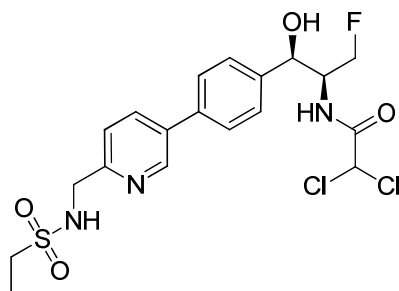
Etapa 2 Preparación de N-((5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-dicloroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)metil)-etanosulfonamida



20 Se disuelven 2,2-dicloro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-

(trimetilestannil)-fenil)- oxazolidin-3-il)etanona (281 mg, 0,66 mmol) y N-((5-bromopiridin-2-il)metil)etanosulfonamida (155 mg, 0,56 mmol) en N-Metil-2-pirrolidona (40 ml) y se purga con nitrógeno gas. Se añaden $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51 mg, 0,055 mmol) y tri-2-furilfosfina (27 mg, 0,11 mmol); la mezcla resultante se
 5 calienta hasta 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con acetato de etilo, y se lava con agua. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra a vacío. El material bruto se somete a cromatografía (columna de 24 g Redi-Sep) eluyendo desde hexanos al 100 % hasta acetato de etilo:hexanos 90:10 proporcionando el compuesto del epígrafe (125 mg):
 10 m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 518.

Etapa 3 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-1-(4-(6-(etilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)acetamida

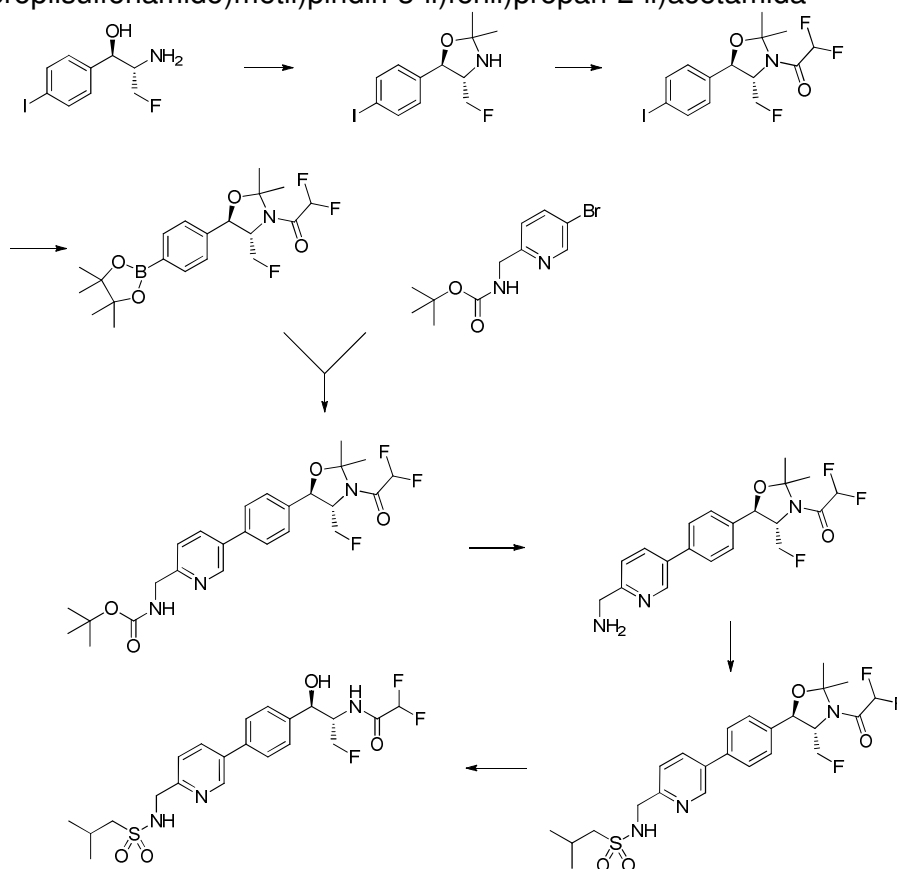


15

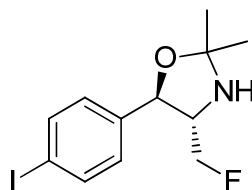
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2 - Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la Etapa 2 - Ejemplo 21 se obtiene el compuesto del epígrafe (23 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)
 20 δ : 1,19 (t, 3H), 3,04, (q, 2H), 4,22– 4,32 (m, 3,5H), 4,40 – 4,44 (m, 0,5H), 4,56 – 4,60 (m, 0,5H), 4,68 – 4,72 (m, 0,5H), 4,91 (t, 1H), 5,98 (d, 1H), 6,53 (s, 1H),

7,46-7,54 (m, 3H), 7,68 – 7,73 (m, 3H), 8,10 (dd, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,82 (d, 1H);
m/z (IQ) 478[M+H].

Ejemplo 22 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((2-
 5 metilpropilsulfonamido)metil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



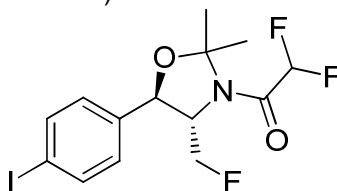
Etapla 1 Preparación de (4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-yodofenil)-2,2-dimetiloxazolidina



Se añade acetona (150 ml) a (1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-yodofenil)propan-1-ol disponible de forma comercial (15,0 g, 50,8 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente el disolvente se elimina a presión reducida dando el compuesto del epígrafe (17,6 g): m/z (IQ) $M+H$ 335.

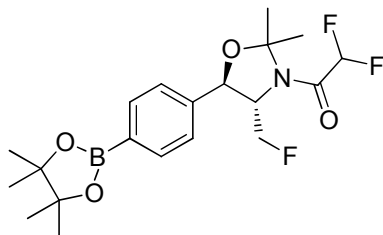
5

Etapa 2 Preparación de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-yodofenil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)etanona



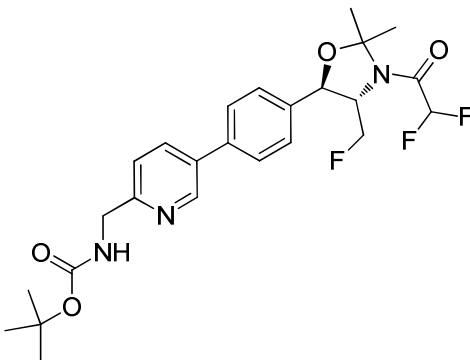
A una solución agitada del producto de la Etapa 2 - Ejemplo 8 (3,0 g, 8,9 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a 0 °C se añade trietilamina (6,2 ml, 44,8 mmol) seguido por adición gota a gota de cloruro de difluoroacetilo (2,2 ml, 27,0 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora la mezcla de reacción se diluye con agua (75 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 75 ml). La fase orgánica reunida se seca sobre MgSO_4 y se concentra a vacío. El material bruto se somete a cromatografía (columna de 80 g Redi-Sep) eluyendo desde hexanos al 100 % hasta EtOAc:hexanos 25:75 proporcionando el compuesto del epígrafe (3,54 g): m/z (IQ) $M+H$ 413,0.

20 Etapa 3 Preparación de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxazolidin-3-il)etanona



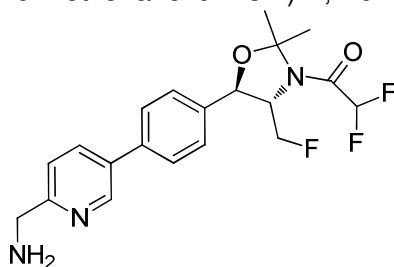
A una solución del producto de la Etapa 3 - Ejemplo 8 (3,5 g, 8,4 mmol) en dioxano (100 ml) se añade bis(pinacolato)diboro (2,4 g, 9,3 mmol), acetato potásico (2,5 g, 25,4 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (300 mg, 0,4 mmol). La reacción se calienta hasta 90 °C bajo nitrógeno durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se concentra a vacío para eliminar el dioxano hasta un volumen de ~50 ml. El residuo se diluye con agua (150 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 125 ml). Las fases orgánicas reunidas se secan sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío. El material bruto se purifica por cromatografía (columna de 120 g Redi-Sep) eluyendo desde hexanos al 100 % hasta EtOAc:hexanos 25:75 dando el compuesto del epígrafe (2,06 g): m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 413,2.

Etapa 4 Preparación de (5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)metilcarbamato de *tert*-butilo



A una solución del producto de la Etapa 3, Ejemplo 22 (1000 mg, 2,4 mmol) en tolueno/etanol (30:20 ml) se añade (5-bromopiridin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo disponible de forma comercial (695 mg, 2,42 mmol), bicarbonato sódico (5 ml de una solución saturada) y Pd(dppf)₂Cl₂ (90 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C mientras se agita bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría y se diluye con agua. Se extrae el contenido con acetato de etilo (2 x 75 ml) y la fase orgánica reunida se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío. El material bruto se somete a cromatografía (columna de 80 g Redi-Sep) eluyendo desde hexanos al 100 % hasta acetato de etilo:hexanos 90:10 proporcionando el compuesto del epígrafe (912 mg): *m/z* (IQ) M+H 494.

Etapa 5 Preparación de 1-((4*S*,5*R*)-5-(4-(6-(aminometil)piridin-3-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)-2,2-difluoroetanona



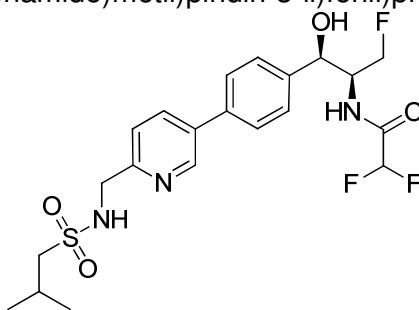
15

A una solución de (5-(4-((4*S*,5*R*)-3-(2,2-difluoroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)metilcarbamato de *terc*-butilo (970 mg, 4,5 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml) a 0 °C se añade 2,6-lutidina (460 µl, 3,9 mmol) seguido por t-butildimetilsililtrifluorometanosulfonato (700 µl, 2,9 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade más

20

lutidina (230 μ l, 1,9 mmol) y t-butildimetilsililtrifluorometanosulfonato (350 μ l, 1,4 mmol) y se calienta el contenido hasta 35 $^{\circ}$ C durante 1 hora. Se añade NH_4Cl saturado y la reacción se agita durante 15 minutos. Se diluyen los contenidos con CH_2Cl_2 y se separan. La fase orgánica se lava con NH_4Cl saturado, 5 NaHCO_3 saturado, salmuera, se seca (Na_2SO_4) y se concentra a vacío. El carbamato de sililo bruto se disuelve en tetrahidrofurano (20 ml) y se añade fluoruro de tetrabutilamonio (0,6 ml, 2,0 mmol) y se agita durante 20 minutos. Se añade NH_4Cl saturado y se extraen los contenidos con acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con hidrogenocarbonato sódico saturado, 10 salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (123 mg): m/z (IQ) M+H 394.

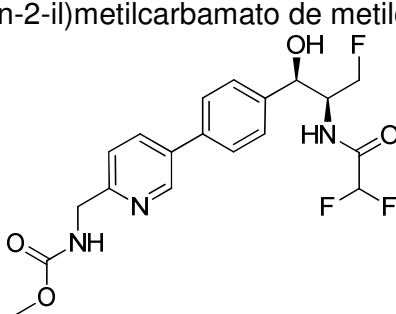
Etapa 6 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((2-metilpropilsulfonamido)metil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



15 A una solución de 1-((4S,5R)-5-(4-(6-(aminometil)piridin-3-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)-2,2-difluoroetanona (80 mg, 0,2 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml) a 0 $^{\circ}$ C se añade trietilamina (80 μ l, 0,5 mmol) seguido por cloruro de isobutilsulfonilo (29 mg, 0,2 mmol). La reacción se agita a 20 temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añade ácido trifluoracético (1 ml) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante una

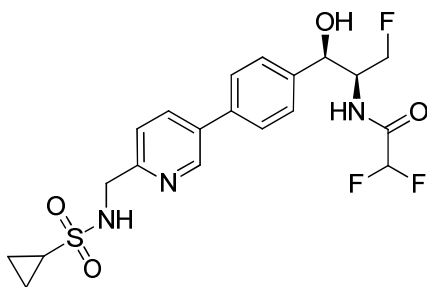
hora más. Se añade tolueno (20 ml) y la reacción se concentra a vacío. La reacción bruta se purifica usando cromatografía de fase inversa, se elimina la base con NaHCO_3 saturado, se extrae con acetato de etilo y se concentra a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (17 mg). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,99 (d, 6H), 2,05-2,11 (m, 1H), 2,94 (d, 2H), 4,28–4,36 (m, 3,5H), 4,41 – 4,45 (m, 0,5H), 4,52 – 4,58 (m, 0,5H), 4,65 – 4,68 (m, 0,5H), 4,89 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,69 – 7,74 (m, 3H), 8,12 (dd, 1H), 8,81-8,83 (m, 2H); m/z (IQ) 474 $[\text{M}+\text{H}]$.

- 10 Ejemplo 23 Preparación de (5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoro-1-hidroxipropil)fenil)piridin-2-il)metilcarbamato de metilo



- 15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando cloroformiato de metilo se obtiene el compuesto del epígrafe (21 mg): m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 412.

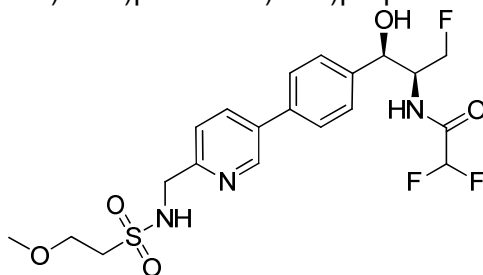
Ejemplo 24 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6(ciclopropanosulfonamido-metil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando cloruro de ciclopropanosulfonilo se obtiene el compuesto del epígrafe (27 mg): m/z (IQ) $M+H$ 458.

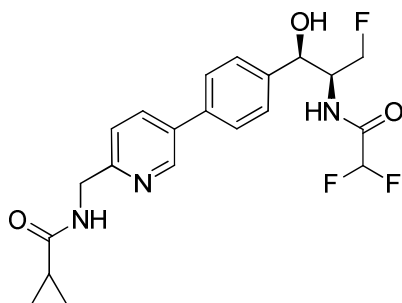
5

Ejemplo 25 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((2-metoxietilsulfonamido)metil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



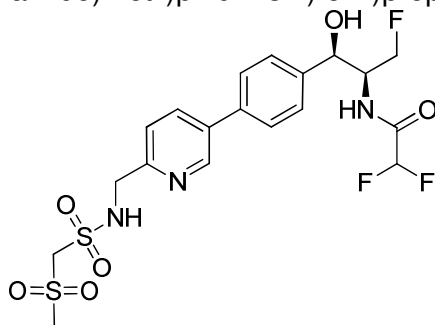
10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando cloruro de 2-metoxietanosulfonilo se obtiene el compuesto del epígrafe (27 mg): m/z (IQ) $M+H$ 476.

Ejemplo 26 Preparación de N-((5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoro-1-hidroxipropil)fenil)piridin-2-il)metil)ciclopropanocarboxamida



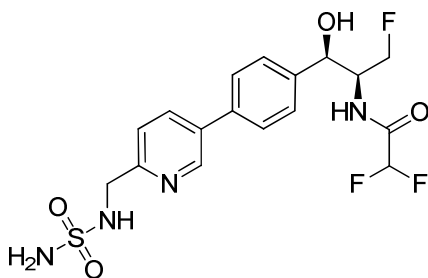
5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando cloruro de ciclopropanocarbonilo se obtiene el compuesto del epígrafe (21 mg): m/z (IQ) $M+H$ 422.

Ejemplo 27 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((metilsulfonilmetilsulfonamido)metil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando cloruro de metilsulfonilmetanosulfonilo se obtiene el compuesto del epígrafe (14 mg): m/z (IQ) $M+H$ 510.

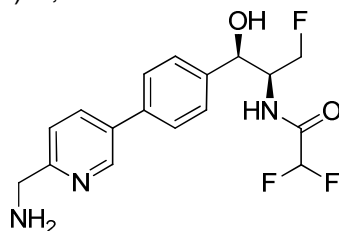
15 Ejemplo 28 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((sulfamoilamino)metil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando cloruro de sulfamilo se obtiene el compuesto del epígrafe (12 mg): m/z (IQ) $M+H$ 433.

5

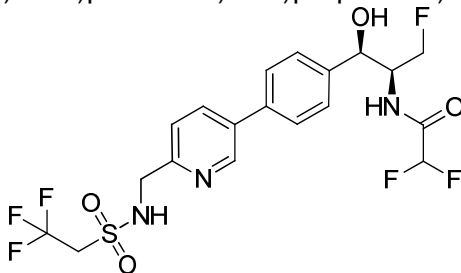
Ejemplo 29 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(aminometil)piridin-3-il)-fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida



Seguendo los procedimientos generales del Ejemplo 22 y realizando variaciones no críticas se obtiene el compuesto del epígrafe (27 mg): m/z (IQ) $M+H$ 354.

10

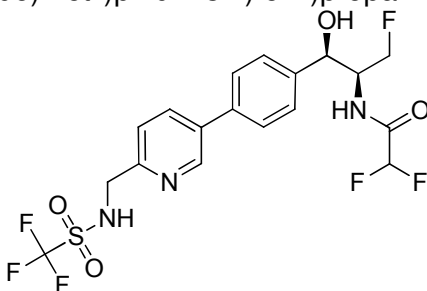
Ejemplo 30 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((2,2,2-trifluoroetilsulfonamido)metil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



15

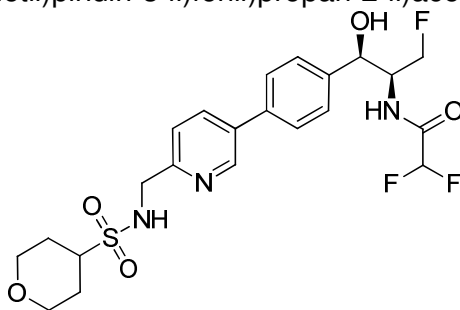
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo se obtiene el compuesto del epígrafe (21 mg): m/z (IQ) $M+H$ 500.

- 5 Ejemplo 31 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((trifluorometilsulfonamido)metil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



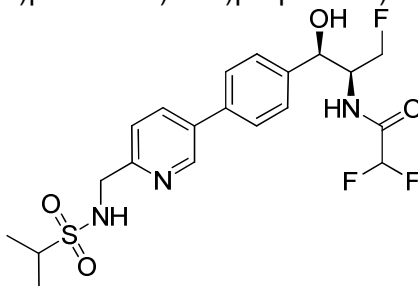
- 10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando cloruro de trifluorometanosulfonilo se obtiene el compuesto del epígrafe (13 mg): m/z (IQ) $M+H$ 486.

- Ejemplo 32 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((tetrahydro-2H-piran-4-sulfonamido)metil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



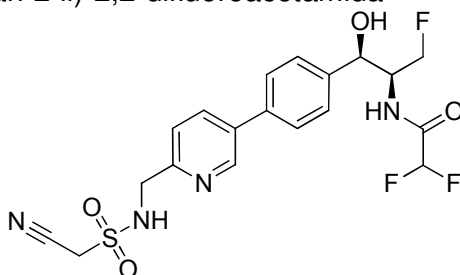
- 15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando cloruro de tetrahydro-2H-piran-4-sulfonilo se obtiene el compuesto del epígrafe (43 mg): m/z (IQ) $M+H$ 502.

Ejemplo 33 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((1-metiletilsulfonamido)metil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



- 5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando cloruro de propano-2-sulfonilo se obtiene el compuesto del epígrafe (11 mg): m/z (IQ) $M+H$ 460.

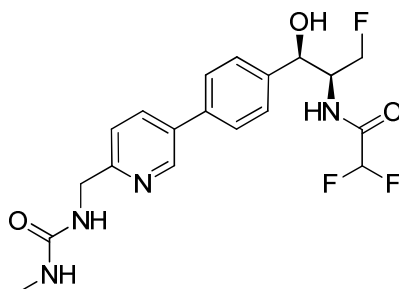
Ejemplo 34 N-((1R,2S)-1-(4-(6-((cianometilsulfonamido)metil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando cloruro de cianometanosulfonilo se obtiene el compuesto del epígrafe (24 mg): m/z (IQ) $M+H$ 457.

15

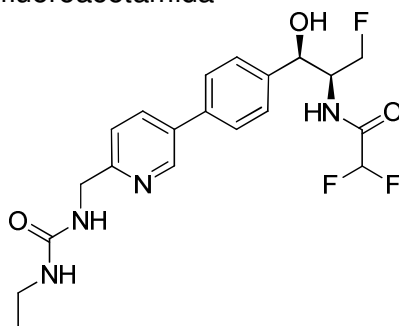
Ejemplo 35 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((3-metilureido)metil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando isocianato de metilo se obtiene el compuesto del epígrafe (14 mg): m/z (IQ) M+H 411.

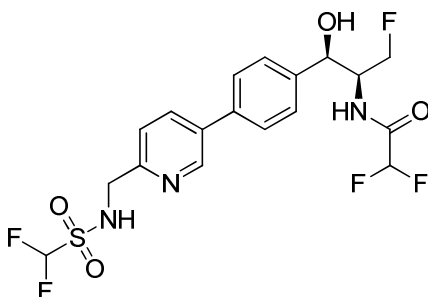
5

Ejemplo 36 N-((1R,2S)-1-(4-(6-((3-etilureido)metil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida



10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando isocianato de etilo se obtiene el compuesto del epígrafe (18 mg): m/z (IQ) M+H 425.

Ejemplo 37 N-((1R,2S)-1-(4-(6-((difluorometilsulfonamido)metil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida



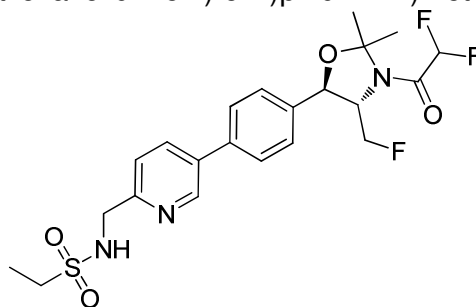
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando cloruro de difluorometanosulfonilo se obtiene el compuesto del epígrafe (6 mg): m/z (IQ) $M+H$ 468.

5

Ejemplo 38 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(etilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida

Etapa 1 Preparación de N-((5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)metil)-etanosulfonamida

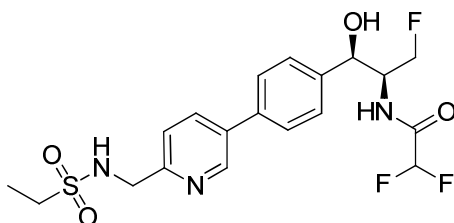
10



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 1 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la Etapa 1, Ejemplo 21 se obtiene el compuesto del epígrafe (660 mg): m/z (IQ) $M+H$ 486.

15

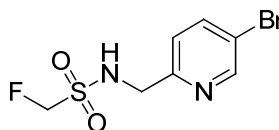
Etapa 2 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(etilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2 - Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la Etapa 1 - Ejemplo 38 se obtiene el compuesto del epígrafe (157 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,20 (t, 3H), 3,03 (q, 2H), 4,28– 4,36 (m, 3,5H), 4,41 – 4,45 (m, 0,5H), 4,52 – 4,58 (m, 0,5H), 4,65 – 4,68 (m, 0,5H), 4,89 (t, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,70-7,73 (m, 3H), 8,11 (dd, 1H), 8,81-8,83 (m, 2H); m/z (IQ) 446 $[\text{M}+\text{H}]$.

10 Ejemplo 39 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(6-((fluorometilsulfonamido)metil)piridin-3-il)fenil)-1-hidroxipropan-2-il)acetamida

Etapa 1 Preparación de N-((5-bromopiridin-2-il)metil)-1-fluorometanosulfonamida

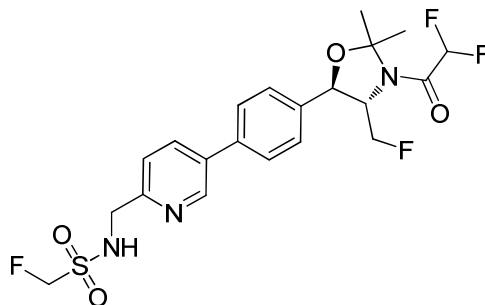


15

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 21 - Etapa 1 y realizando variaciones no críticas pero usando cloruro de fluorometanosulfonilo se obtiene el compuesto del epígrafe (245 mg): m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 283+285.

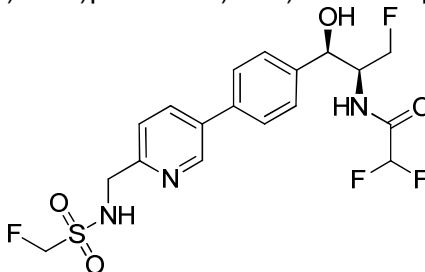
20 Etapa 2 Preparación de N-((5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)metil)-1-

fluorometanosulfonamida



Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 1 y realizando variaciones no críticas pero usando N-((5-bromopiridin-2-il)metil)-1-fluorometano-sulfonamida se obtiene el compuesto del epígrafe (175 mg): m/z (IQ) $M+H$ 490.

Etapa 3 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(6-
((fluorometilsulfonamido)metil)piridin-3-il)fenil)-1-hidroxiopropan-2-il)acetamida

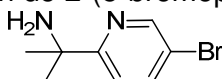


10

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 2 - Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la Etapa 2 - Ejemplo 39 se obtiene el compuesto del epígrafe (43 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,29 – 4,37 (m, 3,5H), 4,41 – 4,45 (m, 0,5H), 4,52 – 4,58 (m, 0,5H), 4,65 – 4,69 (m, 0,5H), 4,89 (t, 1H), 5,43 (d, 2H), 5,90 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,71 (d, 2H), 8,12 (dd, 1H) 8,45 (t, 1H), 8,81-8,85 (m, 2H); m/z (IQ) 450 $[M+H]$.

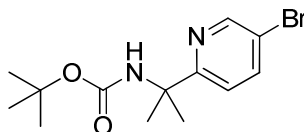
Ejemplo 40 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-aminopropan-2-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida

5 Etapa 1 Preparación de 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-amina



A un matraz de fondo redondo de 100 ml que contiene 40 ml de tetrahidrofurano anhidro se añade CeCl_3 (5 g, 20,28 mmol). La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se
 10 enfría hasta -78°C y se añade gota a gota solución de metil litio (12,7 ml, 1,6M) se agita a -78°C durante 30 minutos. Se añade una solución de 5-bromo-2-cianopiridina (1,2 g, 6,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la reacción se agita a -78°C durante 4 horas antes de calentar hasta 0°C . Se añade NH_4Cl saturado y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente
 15 mientras se agita. Se añade acetato de etilo (100 ml) y se separa la fase orgánica, se seca (Na_2SO_4), y se concentra a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (805 mg): m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 215+217.

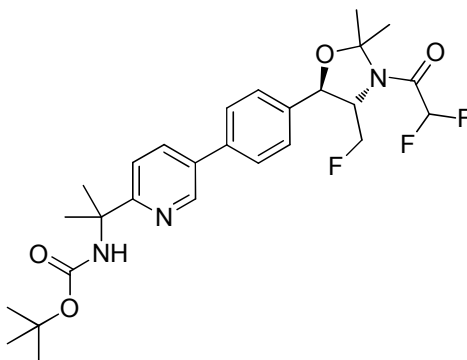
Etapa 2 Preparación de 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-ilcarbamato
 20 de *terc*-butilo



A una solución de 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-amina (800 mg, 3,7 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se añade dicarbonato de di-*terc*-butilo (830 mg, 3,7 mmol). La

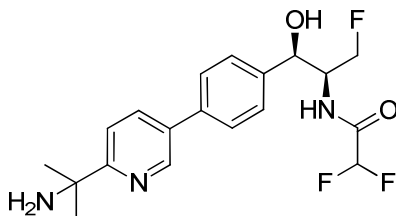
reacción se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyen los contenidos con NaHCO_3 (50 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (50 ml). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra a vacío. El material bruto se somete a cromatografía eluyendo desde hexanos al 100 % hasta acetato de etilo:hexanos 35:65 proporcionando el compuesto del epígrafe (635 mg): m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 315+317.

Etapa 3 Preparación de 2-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 1 y realizando variaciones no críticas pero usando 2-(5-bromopiridin-2-il)propan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo se obtiene el compuesto del epígrafe (448 mg): m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 522.

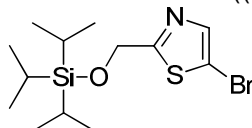
Etapa 4 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-aminopropan-2-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2 - Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la Etapa 3 - Ejemplo 40 se obtiene el compuesto del epígrafe (178 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 5 δ : 1,44 (s, 6H), 4,29– 4,37 (m, 1,5H), 4,41 – 4,45 (m, 0,5H), 4,54 – 4,58 (m, 0,5H), 4,65 – 4,68 (m, 0,5H), 4,88 (t, 1H), 5,90 (d, 1H), 6,21 (t, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,68-7,73 (m, 3H), 8,04 (dd, 1H), 8,82-8,84 (m, 2H); m/z (IQ) 382 [M+H].

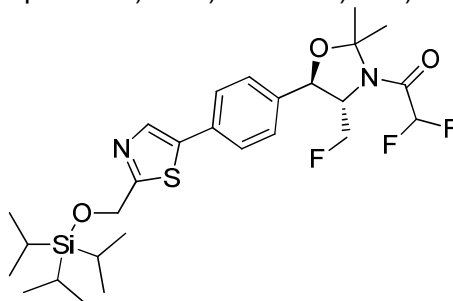
Ejemplo 41 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(2-((metilamino)metil)tiazol-5-il)fenil)propan-2-il)acetamida
 10

Etapa 1 Preparación de 5-bromo-2-((triisopropilsililo)metil)tiazol



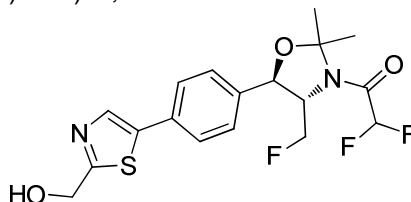
Se carga un matraz de fondo redondo de 100 ml con (5-bromotiazol-2-il)metanol (2,5 g, 12,9 mmol), imidazol (1,75 g, 25,8 mmol), dimetilformamida (25 ml), y clorotriisopropilsilano (3,4 ml, 15,5 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 72 horas. Se diluyen los contenidos con acetato de etilo (150 ml), se lava con ácido clorhídrico 0,5M (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se seca (Na_2SO_4) y se concentra a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (4,7 g): m/z (IQ) M+H 350+352.
 15
 20

Etapa 2 Preparación de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(2-((trisisopropilsililo)metil)thiazol-5-il)fenil)oxazolidin-3-il)etanona



5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 1 y realizando variaciones no críticas pero usando 5-bromo-2-((trisisopropilsililo)metil)thiazol se obtiene el compuesto del epígrafe (2,7 g): m/z (IQ) $M+H$ 557.

Etapa 3 Preparación de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-(2-(hidroximetil)thiazol-5-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)etanona

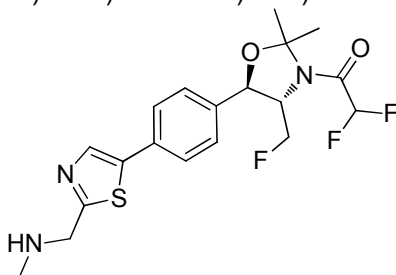


10

A una solución de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(2-((trisisopropilsililo)metil)thiazol-5-il)fenil)oxazolidin-3-il)etanona (2,6 g, 4,8 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añade fluoruro de tetrabutilamonio (5,2 ml de una solución 1M). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La
15 reacción se diluye con acetato de etilo (100 ml) y se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra a vacío. El material bruto se somete a cromatografía eluyendo desde hexanos al 100 % hasta acetato de etilo:hexanos 75:25 proporcionando el compuesto del epígrafe (1,8 g): m/z (IQ)

M+H 401.

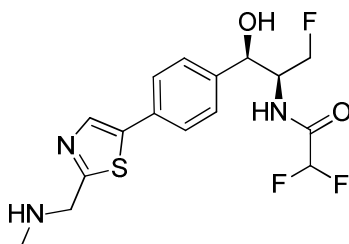
Etapa 4 Preparación de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(2-((metilamino)metil)tiazol-5-il)fenil)oxazolidin-3-il)etanona



5

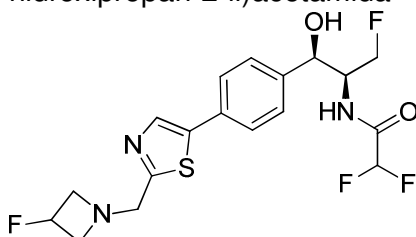
Se añade anhídrido de mesilo (860 mg, 4,9 mmol) a 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-(2-(hidroximetil)tiazol-5-il)fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il)etanona (1,4 g, 3,5 mmol) en CH₂Cl₂ (35 ml). Se añade piridina (0,5 ml, 5,9 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluye con CH₂Cl₂ (35 ml) y se lava con agua y salmuera. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío. El mesilato bruto se disuelve en acetonitrilo (10 ml) y se transfiere a un vial de centelleo. Se añaden diisopropiletilamina (0,65 ml, 3,7 mmol) y metilamina·HCl (130 mg, 1,9 mmol) y la mezcla de reacción se calienta hasta 55 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfría y se diluye con NaHCO₃ saturado (75 ml). La mezcla de reacción se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 75 ml) y la fase orgánica reunida se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (475 mg): *m/z* (IQ) M+H 414.

20 Etapa 5 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(2-((metilamino) metil)tiazol-5-il)fenil)propan-2-il)acetamida



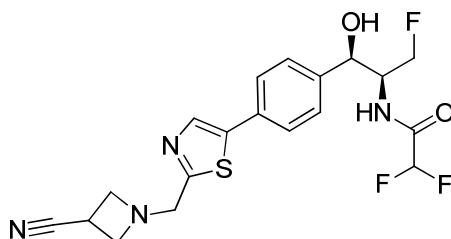
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2 - Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la Etapa 4 - Ejemplo 41 se obtiene el compuesto del epígrafe (64 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ :
 5 2,37 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 4,26– 4,35 (m, 1,5H), 4,40 – 4,44 (m, 0,5H), 4,53 – 4,56 (m, 0,5H), 4,64 – 4,67 (m, 0,5H), 4,85 (t, 1H), 5,89 (d, 1H), 6,19 (t, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,80 (d, 1H); m/z (IQ) 374 [M+H].

10 Ejemplo 42 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(2-((3-fluoroazetidin-1-il)metil)tiazol-5-il)fenil)-1-hidroxipropán-2-il)acetamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 41 - Etapas 4-5 y realizando variaciones no críticas pero usando 3-fluoroazetidina se obtiene el compuesto
 15 del epígrafe (35 mg): m/z (IQ) M+H 418.

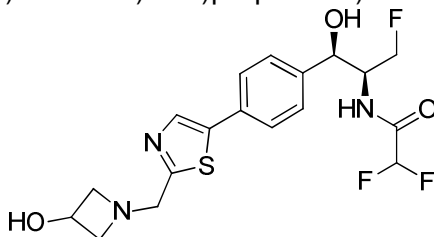
Ejemplo 43 N-((1R,2S)-1-(4-(2-((3-cianoazetidin-1-il)metil)tiazol-5-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropán-2-il)-2,2-difluoroacetamida



Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 41 - Etapas 4-5 y realizando variaciones no críticas pero usando 3-cianoazetidina se obtiene el compuesto del epígrafe (22 mg): m/z (IQ) $M+H$ 425.

5

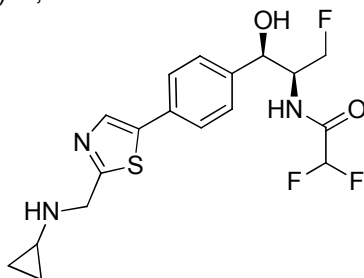
Ejemplo 44 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(2-((3-hidroxiazetidín-1-il)metil)tiazol-5-il)fenil)propan-2-il)acetamida



Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 41 - Etapas 4-5 y realizando variaciones no críticas pero usando 3-hidroxiazetidina se obtiene el compuesto del epígrafe (18 mg): m/z (IQ) $M+H$ 416.

10

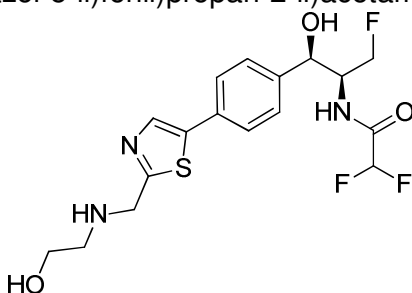
Ejemplo 45 N-((1R,2S)-1-(4-(2-((ciclopropilamino)metil)tiazol-5-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida



15

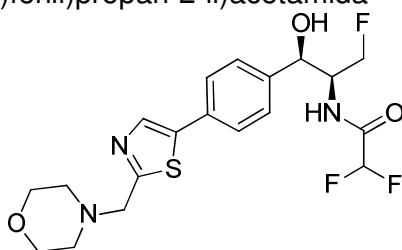
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 41 - Etapas 4-5 y realizando variaciones no críticas pero usando ciclopropanamina se obtiene el compuesto del epígrafe (23 mg): m/z (IQ) $M+H$ 400.

- 5 Ejemplo 46 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(2-((2-hidroxietilamino)metil)tiazol-5-il)fenil)propan-2-il)acetamida



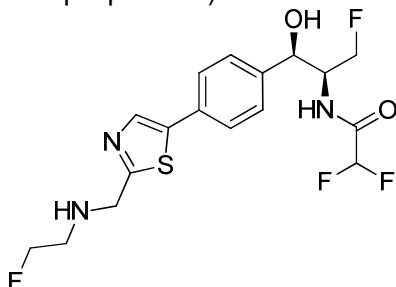
- 10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 41 - Etapas 4-5 y realizando variaciones no críticas pero usando 2-aminoetanol se obtiene el compuesto del epígrafe (18 mg): m/z (IQ) $M+H$ 404.

- Ejemplo 47 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(2-(morfolinometil)tiazol-5-il)fenil)propan-2-il)acetamida



- 15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 41 - Etapas 4-5 y realizando variaciones no críticas pero usando morfolina se obtiene el compuesto del epígrafe (37 mg): m/z (IQ) $M+H$ 430.

Ejemplo 48 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(2-((2-fluoroetilamino)-metil)thiazol-5-il)fenil)-1-hidroxipropan-2-il)acetamida

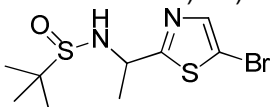


5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 41 - Etapas 4-5 y realizando variaciones no críticas pero usando 2-fluoroetanamina se obtiene el compuesto del epígrafe (28 mg): m/z (IQ) $M+H$ 406.

Ejemplo 49 N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)thiazol-5-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida

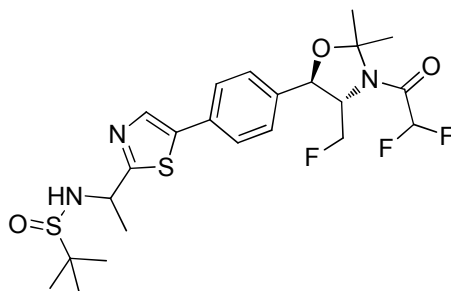
10

Etapla 1 N-(1-(5-bromotiazol-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamide



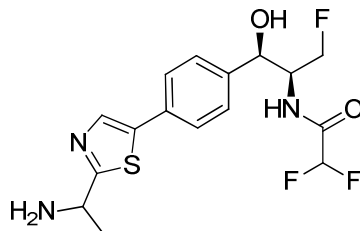
15 Siguiendo el procedimiento descrito previamente en el documento WO2011053542 (p 47-49), pero usando 2-metil-2-propanosulfinamida racémica se obtiene el compuesto del epígrafe (2,06 g): m/z (IQ) $M+H$ 311+313.

Etapla 2 Preparación de N-(1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)thiazol-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 - Etapa 1 y realizando variaciones no críticas pero usando N-(1-(5-bromotiazol-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida se obtiene el compuesto del epígrafe (323 mg): m/z (IQ) M+H 518.

Etapa 3 N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)thiazol-5-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida



A una solución de N-(1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)thiazol-2-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (315 mg, 0,6 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) a 0 °C se añade ácido trifluoracético (5 ml) y 5 gotas de agua. La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. Se añade tolueno (20 ml) y los contenidos se concentran a vacío. Se repite la adición de tolueno/concentración y se colocan los contenidos bajo alto vacío durante 5 minutos. Se añade metanol (25 ml) al matraz de reacción y la solución se enfría en un baño de hielo. Se añade HCl en metanol (4 ml de solución 1,25 M) y la reacción se deja calentar hasta

temperatura ambiente mientras se agita. Después de 2 horas, la reacción se concentra a vacío hasta que quedan ~3 ml de disolvente y se purifica directamente usando cromatografía de fase inversa, eluyendo desde agua/acetonitrilo/0,1 % de ácido trifluoracético 95:5 hasta acetonitrilo/agua/0,1
 5 % de ácido trifluoracético 95:5. Las fracciones purificadas se concentran a vacío para eliminar el acetonitrilo. La fase acuosa se diluye con NaHCO₃ saturado (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (2 x 100 ml). La fase orgánica reunida se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (93 mg): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,39 (d, 3H), 2,38 (m, 2H), 4,18– 4,33 (m, 2,5H), 4,40 – 4,44 (m, 0,5H), 4,52 – 4,56 (m,
 10 0,5H), 4,64 – 4,67 (m, 0,5H), 4,85 (t, 1H), 5,88 (d, 1H), 6,19 (t, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,80 (d, 1H); *m/z* (IQ) 374 [M+H].

Los siguientes derivados del compuesto del epígrafe del Ejemplo 49 se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo los
 15 descritos en el Ejemplo 95A más adelante:

N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)tiazol-5-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida;

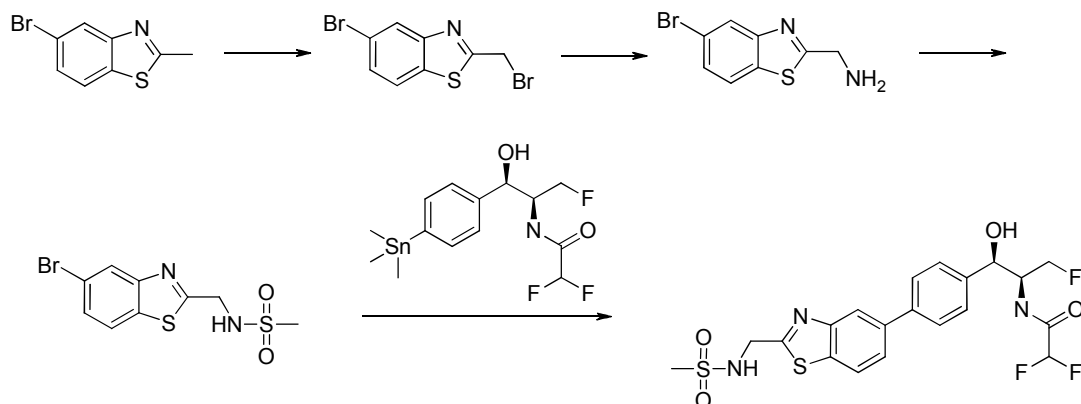
(1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)tiazol-5-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropil hidrogenofosfato sódico;

20 (1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)tiazol-5-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropil dihidrogenofosfato;

(1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)tiazol-5-il)fenil)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropil hidrogenofosfato sódico; y

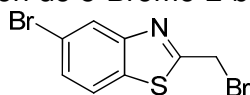
25 (1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)tiazol-5-il)fenil)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropil dihidrogenofosfato.

Ejemplo 50 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-{4-[2-(metanosulfonilamino-metil)-benzotiazol-5-il]-fenil}-etil)-acetamida



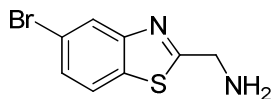
5

Etapla 1 Preparación de 5-Bromo-2-bromometil-benzotiazol.



A una solución de 5-bromo-2-metil-benzotiazol (1,0 g, 4,385 mmol) en CCl_4 (15 ml) se añade N-bromosuccinamida (1,1 g, 6,140 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,029 g, 0,175 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta hasta 75 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se filtra y el disolvente se evapora a vacío dando el material bruto, que se purifica entonces por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 3,5 % en hexano como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (0,85 g). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 5,12 (s, 2H), 7,68-7,71 (dd, $J_1=1,92$ Hz, $J_2=8,76$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,43 (d, $J=1,92$ Hz, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 308,2$.

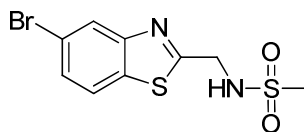
Etapla 2 Preparación de C-(5-bromo-benzotiazol-2-il)-metilamina.



Se burbujea amoníaco gaseoso a través de una solución de 5-bromo-2-bromometil-benzotiazol (0,850 g, 2,768 mmol) en metanol (16 ml) durante 10 minutos a 0 °C y luego se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La
 5 mezcla de reacción se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y el disolvente se evapora a vacío. El material bruto se lava con n-pentano y hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (0,78 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,52 (s, 2H), 7,69-7,72 (dd, J₁= 1,96Hz, J₂= 8,68Hz, 1H), 7,95 (d, J= 8,64Hz, 1H), 8,46 (d, J=1,96Hz, 1H). CL-EM (m/z): [M+H] = 245,0.

10

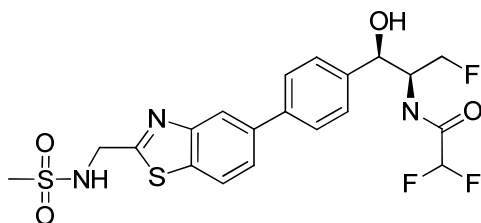
Etapa 3 Preparación de N-(5-bromo-benzotiazol-2-ilmetil)-metanosulfonamida



A una solución agitada de C-(5-Bromo-benzotiazol-2-il)-metilamina (0,780 g, 3,209 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) se añade trietilamina (1,2 ml, 8,024 mmol). A la
 15 solución anterior se añade gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,5 ml, 6,419 mmol) a 0 °C y luego se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el material bruto se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico,
 20 se concentra y se purifica por combiflash usando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (0,45 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,03 (s, 3H), 4,60 (d, J= 5,72 Hz, 2H), 7,64-7,67 (dd, J₁= 1,88Hz, J₂= 8,72Hz, 1H), 7,88 (d, J= 8,68Hz, 1H), 8,21 (t, J=6Hz,

1H), 8,40 (d, J=1,88Hz, 1H). CL-EM (m/z): [M-H] = 320,8.

Etapa 4 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-{4-[2-(metanosulfonilamino-metil)-benzotiazol-5-il]-fenil}-etil)-acetamida

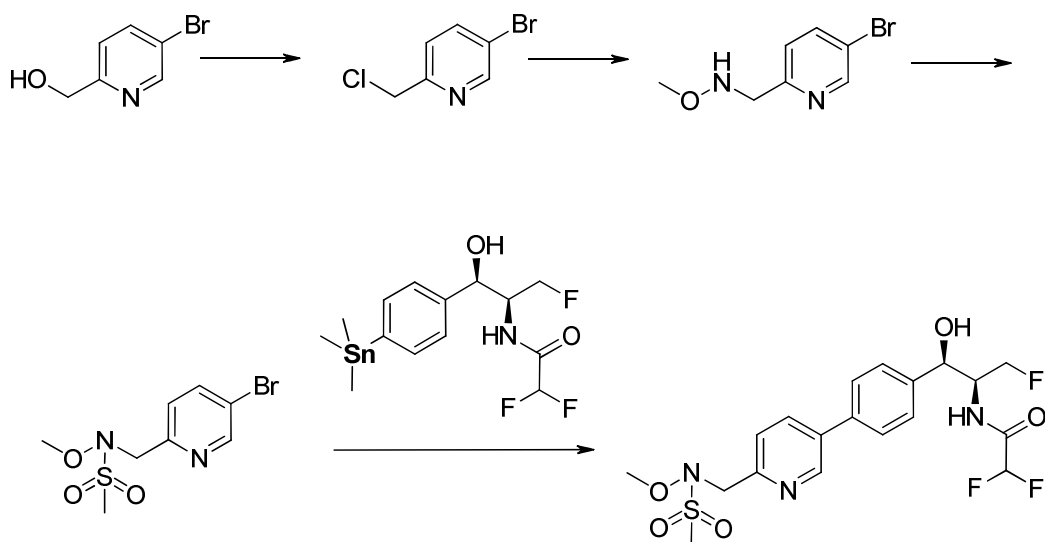


A una solución agitada de N-(5-bromo-benzotiazol-2-ilmetil)metanosulfonamida (0,21 g, 0,656 mmol) y 2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-trimetilestannanil-fenil)-etil]-acetamida (0,404 g, 0,984 mmol) en N-metil-2-pirrolidone (9 ml) se añade cloruro de litio (0,084 g, 1,968 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasifica con nitrógeno durante 15 minutos y luego se añade Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,046 g, 0,065 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío dando el material bruto que se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna usando metanol al 2,4 % en CH₂Cl₂ como eluyente dando compuesto impuro. El compuesto impuro se purifica de nuevo por HPLC prep dando el compuesto del epígrafe (5 mg). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ:

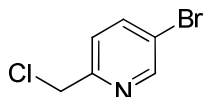
3,04 (s, 3H), 4,26-4,33 (m, 1H), 4,41-4,43 (m, 0,5H), 4,44-4,50 (m, 0,5H), 4,62 (s, 2H), 4,65-4,68 (m, 0,5H), 4,75-4,79 (m, 0,5H), 4,87-4,88 (m, 1H), 5,9 (d, J=4,56Hz, 1H), 6,20 (d, J= 56,36Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,24Hz, 2H), 7,63, (d, J=

8,16Hz, 1H), 7,73 (d, J=8,28 Hz, 2H). 7,81 (d, J1=1,8Hz, J2=8,52Hz, 1H), 8,42 (d, J=1,6Hz, 1H), 8,82-8,83 (m, 2H). CL-EM (m/z): [M-H] = 485,8.

Ejemplo 51 Preparación de 2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-{6-[(metanosulfonil-metoxi-amino)-metil]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-acetamida



Etapas 1 Preparación de 5-bromo-2-clorometil-piridina



10

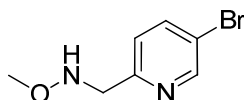
A una solución agitada de (5-bromo-piridin-2-il)-metanol (1 g, 5,319 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añade gota a gota cloruro de tionilo (0,57 ml, 7,979 mmol) a 0 °C y luego se agita durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 7 % en

15

hexano como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (0,8 g). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 4,7 (s, 2H), 7,53 (d, 8,36Hz, 1H), 8,09-8,11 (dd, $J_1=2,44\text{Hz}$, $J_2=8,23\text{Hz}$, 1H), 8,69 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H), CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 206,0$.

5

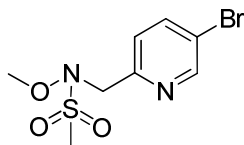
Etapa 2 Preparación de N-(5-bromo-piridin-2-ilmetil)-O-metil-hidroxilamina



A una solución agitada de 5-bromo-2-clorometil-piridina (2 g, 9,709 mmol) en
 10 dimetilformamida (30 ml) se añade sal clorhidrato de metoxi amina (0,973 g, 11,65 mmol) y K_2CO_3 (3,35 g, 24,27 mmol) a temperatura ambiente luego se calienta hasta $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por combiflash usando
 15 acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (0,6 g). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,36 (s, 3H), 3,99 (d, $J= 5,88\text{Hz}$, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,44-7,46 (dd, $J_1= 8,32\text{Hz}$, $J_2=0,32\text{Hz}$, 1H), 7,99-8,02 (dd, $J_1= 2,44\text{Hz}$, $J_2= 8,4\text{Hz}$, 1H), 8,60-8,61 (dd, $J_1= 2,4\text{Hz}$, $J_2= 0,4\text{Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 217,1$.

20

Etapa 3 Preparación de N-(5-bromo-piridin-2-ilmetil)-N-metoxi-metano sulfonamida



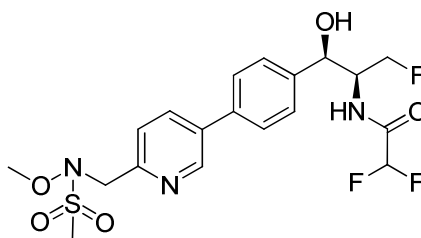
A una solución agitada de N-(5-bromo-piridin-2-ilmetil)-O-metil-hidroxilamina (0,6 g, 2,765 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añade bis(trimetilsilil)-amida de sodio (0,6 g, 3,318 mmol) y cloruro de mesilo (0,37 g, 3,318 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La

5 mezcla de reacción se diluye con solución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexano como eluyente proporcionando el

10 compuesto del epígrafe (0,3 g). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,14 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 4,40 (s, 2H), 7,50 (d, $J=8,28\text{Hz}$, 1H), 8,09-8,12 (dd, $J_1=2,8\text{Hz}$, $J_2=8,4\text{Hz}$, 1H), 8,71 (d, $J=2,36\text{Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 297,1$.

Etapa 4 Preparación de 2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-{6-[(metanosulfonil-metoxi-amino)-metil]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-

15 acetamida

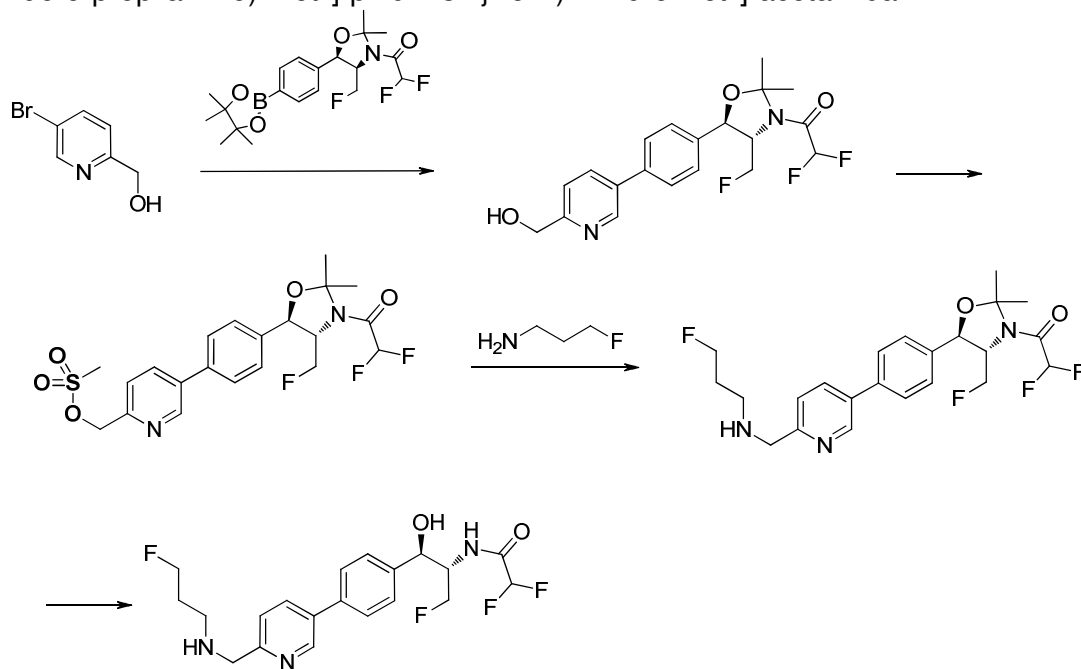


A una solución agitada de N-(5-bromo-piridin-2-ilmetil)-N-metoxi-metano sulfonamida (0,2 g, 0,678 mmol) en N-metil-2-pirrolidona (8 ml) se añade y 2,2-

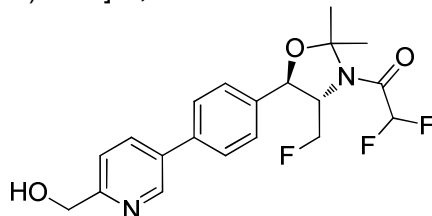
20 difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-trimetilestannanil-fenil)etil]-acetamida (0,27 g, 0,678 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica con nitrógeno durante 15 minutos luego se añaden, simultáneamente,

tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,06 mg, 0,068 mmol) y Tri-2-furilfosfina (0,03 g, 0,136 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a 80 °C durante 5 horas. Se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por Combiflash usando acetato de etilo al 50 % en hexano como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (0,05 g). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,16 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 4,30-4,37 (m, 1,5H), 4,41-4,46 (m, 0,5H), 4,46 (s, 2H), 4,54-4,56 (m, 0,5H), 4,65-4,68 (m, 0,5H), 4,89 (m, 1H), 5,94 (d, $J=4,2\text{Hz}$, 1H), 6,20 (t, $J=53,76\text{Hz}$, 1H), 7,47 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 7,59 (d, $J=8,16\text{Hz}$, 1H), 7,74 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 8,14-8,16 (dd, $J_1=2,32\text{Hz}$, $J_2=8,16\text{Hz}$, 1H), 8,86 (d, $J=8,72\text{Hz}$, 1H), 8,91 (d, $J=2,08\text{Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 461,9$.

Ejemplo 52 Preparación de 2,2-difluoro-N-[(1R,2R)-1-fluorometil-2-(4-{6-[(3-fluoro-propilamino)-metil]-piridin-3-il}-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamida



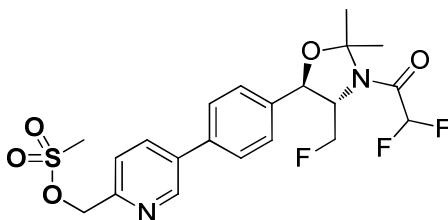
Etapa 1 Preparación de 2,2-difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluorometil-5-[4-(6-hidroxi-metil-piridin-3-il)-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il]-etanona



- 5 A una solución agitada de 2,2-difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-il]-etanona (2,0 g, 4,843 mmol) en tolueno (40 ml), etanol (10 ml), agua (10 ml) y (5-bromo-piridin-2-il)-metanol (0,91 g, 4,843 mmol) se añade Na_2CO_3 (1,54 g, 14,528 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasifica con
- 10 nitrógeno durante 30 minutos y luego se añade $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,559 g, 0,484 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta 90 °C durante 6 horas. El disolvente se evapora a vacío, luego se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía Combiflash usando acetato
- 15 de etilo al 80 % en hexano como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (0,67 g): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,53 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 4,54-4,58 (m, 0,5H), 4,60 (d, $J = 5,84\text{Hz}$, 2H), 4,66-4,72 (m, 1H), 4,81-4,84 (m, 0,5H), 4,90-4,94 (m, 1H), 5,26 (d, $J = 3,72\text{Hz}$, 1H), 5,48 (t, $J = 5,8\text{Hz}$, 1H), 6,64 (t, $J = 52,4\text{Hz}$, 1H), 7,55-7,64 (m, 3H), 7,78 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 2H), 8,09-8,12 (dd, $J = 2,32\text{Hz}$, $J = 8,16\text{Hz}$, 1H), 8,81 (d, $J = 2,04\text{Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 395,0$.
- 20

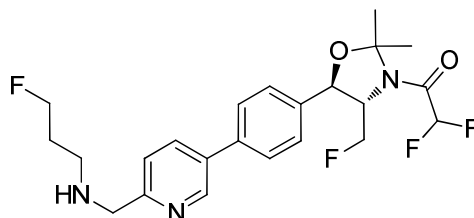
Etapa 2 Preparación de éster 5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-difluoro-acetil)-4-

fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il]-fenil}-piridin-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico



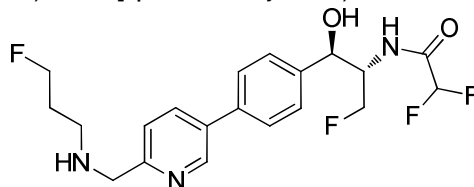
A una solución de 2,2-difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluorometil-5-[4-(6-hidroximetil-
 5 piridin-3-il)-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il]-etanona (1,1 g, 2,792 mmol) en
 CH₂Cl₂ (50 ml) se añade trietil amina (0,564 g, 5,584 mmol) seguido por cloruro
 de metanosulfonilo (0,365 g, 3,071 mmol) a 0 °C y luego se agita durante 30
 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se diluye con solución acuosa saturada
 de bicarbonato y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre
 10 sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía
 Combiflash usando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente
 proporcionando el compuesto del epígrafe (0,875 g). RMN de ¹H (400 MHz,
 DMSO) δ: 1,53 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 4,54-4,58 (m, 0,5H), 4,60-
 4,70 (m, 1H), 4,82-4,83 (m, 0,5H), 4,90-4,94 (m, 1H), 5,28 (d, J= 3,68Hz, 1H),
 15 5,36 (s, 2H), 6,64 (t, J=52,4Hz, 1H), 7,61-7,64 (m, 3H), 7,82 (d, J= 8,08Hz, 2H),
 8,19-8,21 (dd, J₁= 2,4Hz, J₂= 8,16Hz, 1H), 8,94 (d, J= 2,2Hz, 1H). CL-EM (*m/z*):
 [M+H] = 473,2.

Etapa 3 Preparación de 2,2-difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluorometil-5-(4-
 20 {6-[(3-fluoro-propilamino)-metil]-piridin-3-il}-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il]-
 etanona



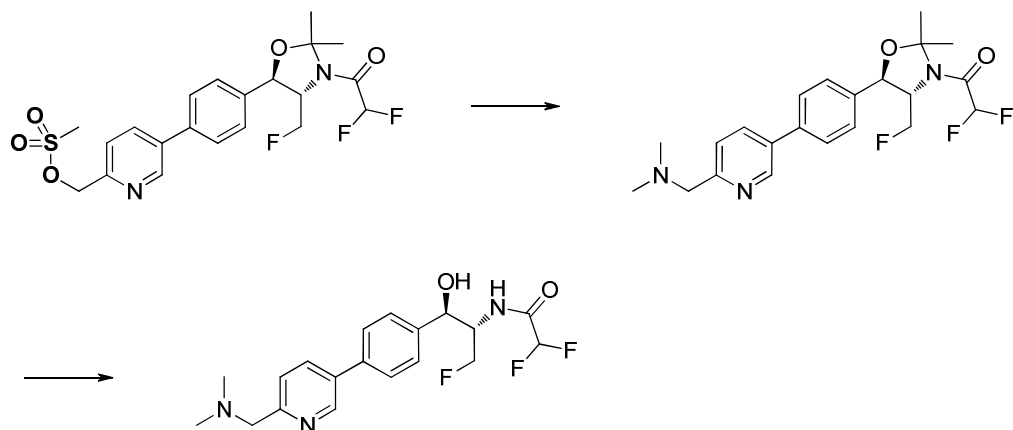
A una solución de clorhidrato de 3-fluoro-propilamina (0,072 g, 0,636 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añade diisopropiletilamina (0,082 ml, 0,636 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 minutos se añade éster 5-
 5 {4-[(4S,5R)-3-(2,2-difluoro-acetil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il]-fenil}-piridin-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico (0,1 g, 0,211 mmol) y a continuación la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evapora a presión reducida y el material bruto se purifica por cromatografía Combiflash usando metanol al 12 % en CH₂Cl₂ como
 10 eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (0,093 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,52 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,06-2,14 (m, 2H), 3,57-3,60 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,49-4,51 (m, 1H), 4,52-4,56 (m, 0,5H), 4,57-4,63 (m, 1H), 4,64-4,70 (m, 1H), 4,83-4,86 (m, 0,5H), 4,93-4,97 (m, 1H), 5,28 (d, J= 3,48Hz, 1H), 6,66 (t, J=52,3Hz, 1H), 7,61-7,65 (m, 3H), 7,84 (d, J= 8,2Hz, 2H), 8,21-
 15 8,23 (dd, J₁= 3,04Hz, J₂= 8,16Hz, 1H), 8,97 (d, J=1,96Hz, 1H). CL-EM (*m/z*): [M+H] = 454,1.

Etapa 4 Preparación de 2,2-difluoro-N-[(1R,2R)-1-fluorometil-2-(4-{6-[(3-fluoro-propilamino)-metil]-piridin-3-il}-fenil)-2-hidroxi-etil]-acetamida

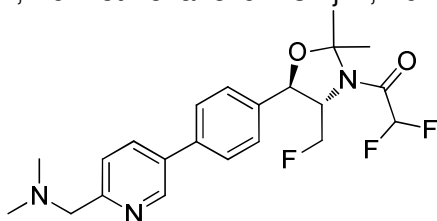


A una solución de 2,2-difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluorometil-5-(4-{6-[(3-fluoropropilamino)-metil]-piridin-3-il}-fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il]-etanona (0,113 g, 0,249 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añade ácido trifluoracético (1,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo bruto se diluye con solución acuosa de bicarbonato y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía Combiflash usando metanol al 15 % en CH₂Cl₂ como eluyente. El sólido obtenido se lava adicionalmente con n-pentano y éter dietílico dando el compuesto del epígrafe (0,034 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,84-1,93 (m, 2H), 2,50-2,54 (m, 2H), 2,76 (s ancho, 1H), 3,99 (s ancho, 2H), 4,29-4,31 (m, 1,5H), 4,40-4,48 (m, 1,5H), 4,54-4,60 (m, 1,5H), 4,65-4,68 (m, 0,5H), 4,87 (s ancho, 1H), 5,92 (d, J= 4,52Hz, 1H), 6,20 (t, J=53,64Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,24Hz, 2H), 7,52 (d, J=8,12Hz,1H), 7,70 (d, J= 8,24Hz, 2H), 8,08-8,10 (dd, J1= 2,36Hz, J2= 8,2Hz, 1H), 8,85 (m, 2H). CL-EM (*m/z*): [M+H] = 414,1.

Ejemplo 53 Preparación de N-[(1R,2R)-2-[4-(6-dimetilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil]-2,2-difluoro-acetamida

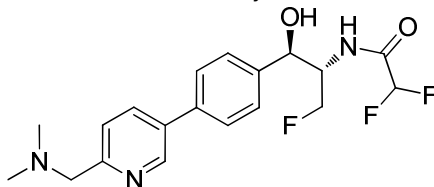


Etapa 1 Preparación de 1-((4S,5R)-5-[4-(6-dimetilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il)-2,2-difluoro-etanona



- 5 A una solución agitada de dimetil amina (solución 2,0M en tetrahydrofurano) (0,31 ml, 0,028 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) se añade éster 5-{4-[(4R, 5R)-3-(2, 2-difluoro-acetil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il]-fenil}-piridin-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico (0,1 g, 0,212 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evapora a vacío y el
- 10 material bruto se purifica por cromatografía Combiflash usando metanol al 10 % en CH₂Cl₂ como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (0,072 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,53 (s, 3H), 1,60 (S, 3H), 2,21 (s, 6H), 3,56 (s, 2H), 4,56-4,58 (m, 0,5H), 4,66-4,72 (m, 1H), 4,80-4,84 (m, 0,5H), 4,90-4,94 (m, 1H), 5,26 (d, J= 3,76Hz, 1H), 6,64 (t, J=52,36Hz, 1H), 7,50 (d, J=
- 15 8,08Hz, 1H), 7,59 (d, J= 8,08Hz, 2H), 7,78 (d, J= 8,12Hz, 2H), 8,07-8,09 (m, 1H), 8,81 (s, 1H). CL-EM (*m/z*): [M+H] = 422.

Etapa 2 Preparación de N-((1R,2R)-2-[4-(6-dimetilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil)-2,2-difluoro-acetamida

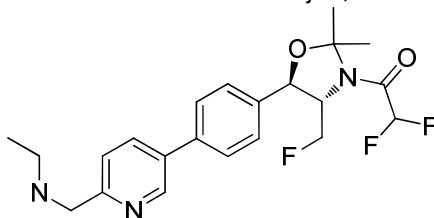


- 5 A una solución de 1-((4S,5R)-5-[4-(6-dimetilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il)-2,2-difluoro-etanona (0,070 g, 0,166 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añade ácido trifluoracético (1,0 ml). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentra obteniendo el producto bruto como residuo y se diluye con solución
- 10 acuosa de bicarbonato y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía Combiflash usando metanol al 15 % en CH₂Cl₂ como eluyente. El sólido obtenido se lava con n-pentano y éter dietílico proporcionando el compuesto del epígrafe (0,030 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,44 (s, 6H), 3,90 (s ancho, 2H), 4,28-4,30 (m, 1 H), 4,31-4,33 (m, 0,5H), 4,41-4,45 (m, 0,5H), 4,54-4,55 (m, 0,5H), 4,65-4,68 (m, 0,5H), 4,89 (t, J= 4,0Hz, 1H), 5,93 (d, J= 4,56Hz, 1H), 6,20 (t, J=53,76Hz, 1H), 7,47 (d, J= 8,24Hz, 2H), 7,53 (d, J=8,16Hz,1H), 7,72 (d, J= 8,24Hz, 2H), 8,11-8,13 (m, 1H), 8,84-8,87 (m, 2H). CL-EM (m/z): [M+H] = 382,1.

20

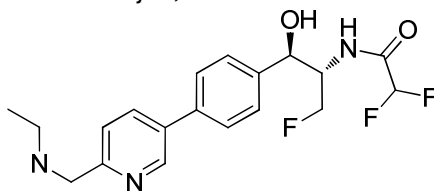
Ejemplo 54 Preparación de N-((1R,2R)-2-[4-(6-etilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil)-2,2-difluoro-acetamida

Etapa 1 Preparación de 1-[(4S,5R)-5-[4-(6-etilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il]-2,2-difluoro-etanona



A una solución agitada de etilamina (solución 2,0M en tetrahidrofurano; 0,31 ml, 0,027 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añade éster 5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-difluoro-acetil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il]-fenil}-piridin-2-ilmetílico del ácido metanosulfónico (0,1 g, 0,212 mmol) a temperatura ambiente, luego se agita durante la noche. El disolvente se evapora a vacío. El material bruto se purifica por cromatografía Combiflash usando metanol al 10 % en CH₂Cl₂ como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (0,062 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,09 (t, J= 7,12Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,66-2,71 (q, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,51-4,56 (m, 0,5H), 4,57-4,58 (m, 1H), 4,59-4,69 (m, 0,5H), 4,70-4,82 (m, 1H), 5,27 (d, J= 3,56Hz, 1H), 6,64 (t, J=52,4Hz, 1H), 7,53 (d, J= 8,2Hz, 1H), 7,60 (d, J= 8,12Hz, 2H), 7,79 (d, J= 8,2Hz, 2H), 8,09-8,11 (dd, J₁= 2,28Hz, J₂= 8,08Hz, 1H), 8,86 (d, J=2,08Hz, 1H). CL-EM (m/z): [M+H] = 422.

Etapa 2 Preparación de N-[(1R,2R)-2-[4-(6-etilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil]-2,2-difluoro-acetamida



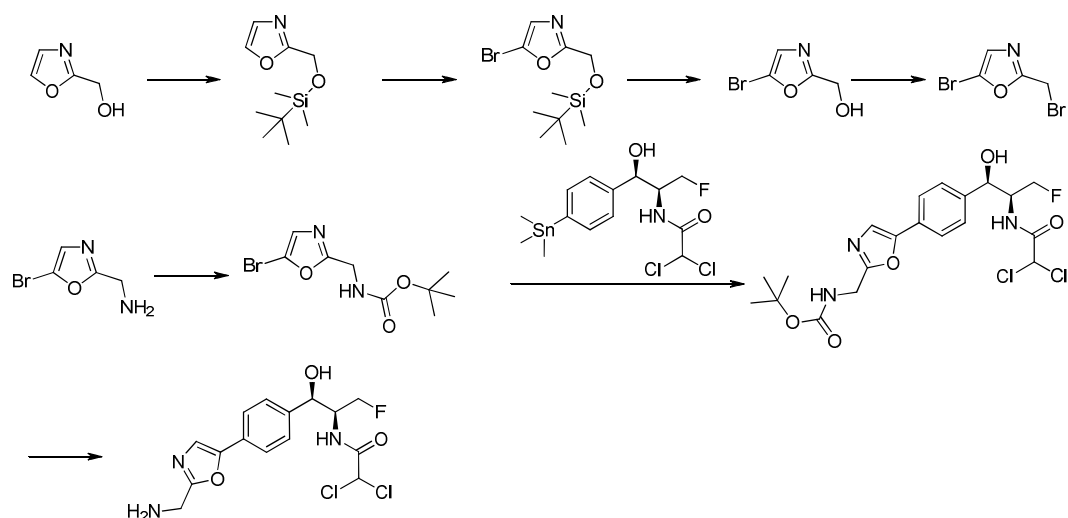
A una solución de 1-{{(4S,5R)-5-[4-(6-etilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il}-2,2-difluoro-etanona (0,062 g, 0,147 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añade ácido trifluoracético (1,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente

5 durante 5 horas. El disolvente se evapora a vacío obteniendo el producto bruto como residuo y se diluye con solución acuosa de bicarbonato y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se concentra y se purifica por cromatografía Combiflash usando metanol al 15 % en CH₂Cl₂ como eluyente. El sólido obtenido se lava con n-pentano y éter dietílico

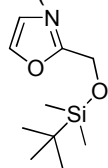
10 proporcionando el compuesto del epígrafe (0,035 g) después de secar en un liofilizador. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,16 (t, J= 7,2Hz, 3H), 2,83-2,88 (q, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,30-4,33 (m, 1,5H), 4,41-4,45 (m, 0,5H), 4,55-4,56 (m, 0,5H), 4,65-4,68 (m, 0,5H), 4,89 (t, J= 4,08Hz, 1H), 5,93 (d, J= 4,55Hz, 1H), 6,20 (t, J=53,76Hz, 1H), 7,47 (d, J= 8,24Hz, 2H), 7,54 (d, J=8,2Hz, 1H), 7,72 (d,

15 J= 8,24Hz, 2H), 8,12-8,15 (dd, J1= 2,32Hz, J2= 8,16Hz, 1H), 8,85 (d, J=8,8Hz, 1H), 8,90 (d, J= 2,12Hz, 1H). CL-EM (m/z): [M+H] = 382,1.

Ejemplo 55 Preparación de N-{{(1S, 2R)-2-[4-(2-aminometil-oxazol-5-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil}-2, 2-dicloro-acetamida



Etapa 1

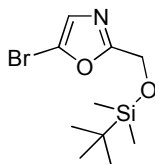
Preparación de 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol

5

A una solución de oxazol-2-il-metanol (1,0 g, 0,010 mmol) en tetrahidrofurano seco (15 ml) se añade imidazol (1,37 g, 0,020 mmol) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (1,97 g, 0,0131 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agita entonces a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna eluyendo en acetato de etilo al 5 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (0,7 g). RMN de ^1H (400MHz, CDCl_3) δ : 0,09 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 4,75 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,62 (s, 1H). CL-EM (m/z) $[\text{M}+\text{H}] = 214,2$.

15

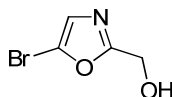
Etapa 2 Preparación de 5-bromo-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol



A una solución de 2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol (0,35 g, 1,643 mmol) en tetrahidrofurano seco (8 ml) se añade n-butil litio (0,26 g, 4,107 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a -78 °C y luego se agita a -40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría de nuevo hasta -78 °C, luego se añade tetrabromuro de carbono (1,36 g, 4,107 mmol) y se agita hasta temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se diluye con solución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 2 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe bruto (0,18 g), que se usa en la etapa siguiente sin purificación. CL-EM (m/z): $[M+H] = 294,2$.

15

Etapa 3 Preparación de (5-Bromo-oxazol-2-il)-metanol

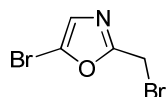


Una solución de 5-bromo-2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-oxazol (0,05 g, 0,171 mmol) en metanol (1,0 ml) se purga con exceso de cloruro de hidrógeno gas a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agita hasta temperatura ambiente durante 3 horas, luego se concentra a vacío

20

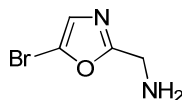
proporcionando el compuesto del epígrafe (0,03 g), que se usa en la reacción siguiente sin purificación. RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3,83 (s ancho, 1H), 4,47 (s, 2H), 7,26 (s, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 180,1$.

5 Etapa 4 Preparación de 5-bromo-2-bromometil-oxazol



A una solución agitada de (5-bromo-oxazol-2-il)-metanol (0,15 g, 0,842 mmol) en CH_2Cl_2 seco (6,0 ml) se añade tetrabromuro de carbono (0,38 g, 1,011 mmol) y trifenilfosfina (0,24 g, 0,962 mmol) a 0 °C y luego se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el material bruto se purifica por cromatografía en columna eluyendo en acetato de etilo al 5 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (0,05 g). RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ : 4,42 (s, 2H), 6,99 (s, 1H). CL-EM (m/z) $[\text{M}+\text{H}]$ 240,86.

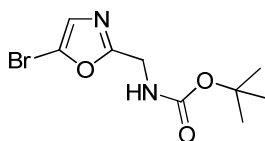
Etapa 5 Preparación de C-(5-Bromo-oxazol-2-il)-metilamina



A solución de amoníaco en metanol (4,0 ml) [Preparado purgando amoníaco gas en exceso en metanol durante 15 minutos a temperatura ambiente] se añade 5-bromo-2-bromometil-oxazol (0,05 g, 0,207 mmol) a temperatura ambiente y luego se agita durante 14 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra a vacío dando el compuesto del epígrafe como sal

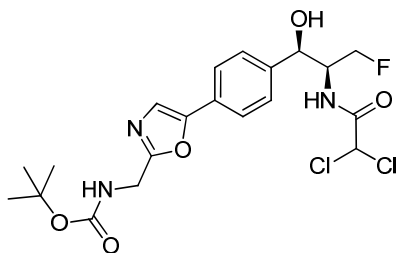
clorhidrato (0,052 g), que se usa en la etapa siguiente sin purificación. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,11 (s, 2H), 7,04 (s ancho, 3H), 7,36 (s, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 178,9$.

- 5 Etapa 6 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-oxazol-2-ilmetil)-carbámico



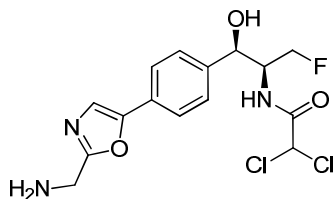
- A una solución agitada de C-(5-Bromo-oxazol-2-il)-metilamina (0,12 g, 0,468 mmol) en Dioxano:agua 1:1 (4,0 ml) se añade K_2CO_3 (0,129 g, 0,937 mmol) seguido por adición de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,112 g, 0,515 mmol) a 0 °C y luego se agita hasta temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna eluyendo en acetato de etilo al 30 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (0,52 g), que se usa en la etapa siguiente sin purificación. CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 279,0$.

- Etapa 7 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (5-{4-[(1R, 2S)-2-(2,2-dicloro-acetilamino)-3-fluoro-1-hidroxi-propil]-fenil}-oxazol-2-ilmetil)-carbámico



- A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 5-cromo-oxazol-2-ilmetil)-carbámico (0,035 g, 0,13 mmol) y 2,2-dicloro-N-[(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-trimetilestannanil-fenil)-etil]-acetamida (0,05 g, 0,11 mmol) en tolueno seco
- 5 (2,0 ml) se añade CsF (0,034 g, 0,22 mmol) seguido por CuI (0,002 g, 0,011 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasifica con nitrógeno durante 30 minutos, luego se añade Pd₂(PPh₃)Cl₂ (0,008 g, 0,011 mmol) y se calienta en microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase
- 10 orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna eluyendo en metanol al 10 % en CH₂Cl₂ seguido por una segunda purificación usando HPLC preparativa dando el compuesto del epígrafe (0,006 g, puro). CL-EM (*m/z*): [M-H] = 476,0.

- 15 Etapa 8 Preparación de N-[(1S, 2R)-2-[4-(2-aminometil-oxazol-5-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil]-2, 2-dicloro-acetamida

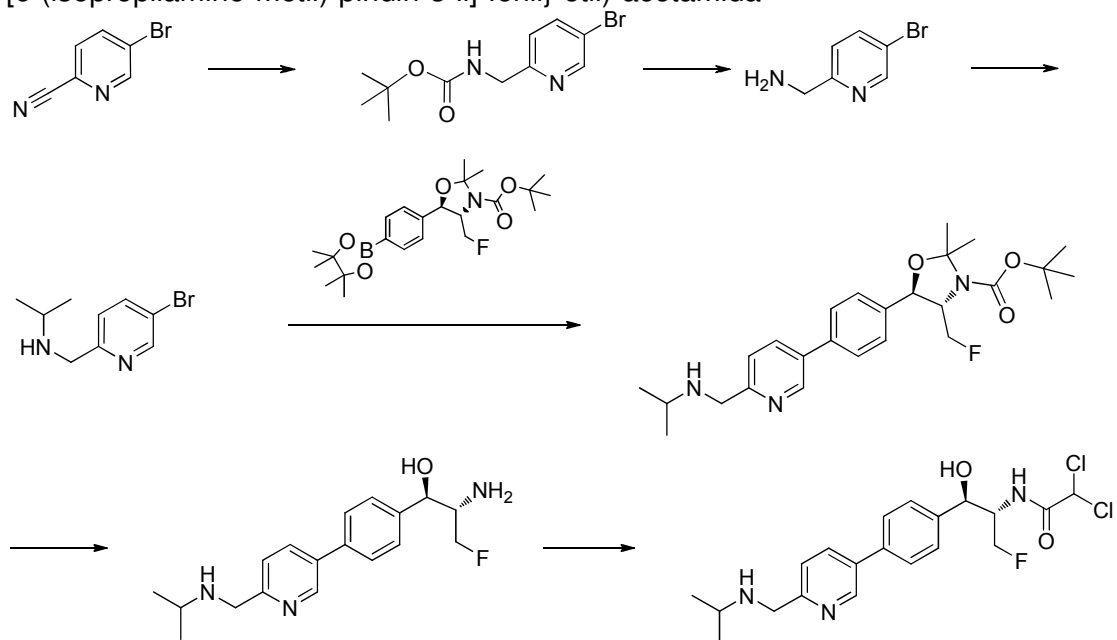


A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido (5-{4-[(1R, 2S)-2-(2, 2-

dcloro-acetilamino)-3-fluoro-1-hidroxi-propil]-fenil}-oxazol-2-ilmetil)-carbámico
(0,006 g, 0,012 mmol) en CH_2Cl_2 (1,0 ml) se añade ácido trifluoracético (0,1 ml)
a 0 °C y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de
reacción se concentra a vacío y el residuo se lava con n-pentano secado a
vacío dando el compuesto del epígrafe (0,005 g). RMN de ^1H (400MHz, DMSO-
d₆) δ : 4,22-4,28 (m, 1,5H), 4,31 (s, 2H), 4,40-4,44 (m, 0,5H), 4,56-4,60 (m,
0,5H), 4,68-4,71 (m, 0,5H), 4,89 (m, 1H), 6,02 (d, J = 4,28 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H),
7,47 (d, J = 8,16Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,2Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,21 (s ancho,
3H), 8,60 (d, J = 8,88 Hz, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 376,1$.

10

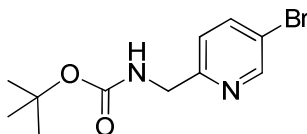
Ejemplo 56 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-{4-[6-(isopropilamino-metil)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-acetamida



15 Etapa 1

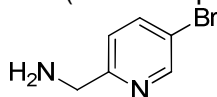
Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (5-bromo-

piridin-2-ilmetil)-carbámico



A una solución de 5-bromo-piridin-2-carbonitrilo (1,0 g, 5,46 mmol) en metanol (10 ml) a 0 °C se añade NiCl₂·6H₂O (0,12 g, 0,54 mmol), dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,38 g, 0,010 mmol) y NaBH₄ (0,413 g, 0,010 mmol) a 0 °C y luego se agita a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente de reacción se elimina a presión reducida y el producto bruto se diluye con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se concentra a vacío. El material bruto se purifica por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (650 mg). RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) δ: 1,44 (s, 9H), 4,37 (d, J = 5,44Hz, 2H), 5,41 (s ancho, 1H), 7,18 (d, J = 8,28Hz, 1H), 7,75-7,78 (dd, J₁ = 8,32Hz, J₂ = 2,28Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,08Hz, 1H). CL-EM (*m/z*): [M+H] = 289,0.

Etapa 2 Preparación de (5-bromo-piridin-2-il)-metilamina

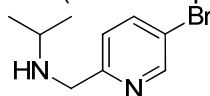


A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (5-bromo-piridin-2-ilmetil)-carbámico (650 mg, 2,264 mmol) en CH₂Cl₂ (8,0 ml) se añade ácido trifluoracético (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. Se eliminan los volátiles a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe bruto (500 mg). RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ: 4,19 (d, J = 3,64Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,4Hz, 1H), 8,14-8,16 (dd, J₁ = 8,36Hz, J₂ = 2,36Hz, 1H), 8,32 (s ancho, 2H), 8,77 (d,

$J = 2,2\text{Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): $[M+H] = 189,1$.

Etapas 3

Preparación de (5-bromo-piridin-2-ilmetil)-isopropil-amina.

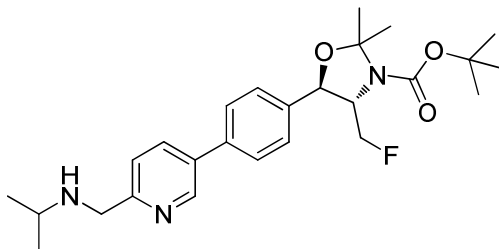


- 5 A una solución de (5-bromo-piridin-2-il)-metilamina (0,350 g, 1,871 mmol) en acetonitrilo seco (7,0 ml) se añade acetona (119 mg, 2,05 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se añade triacetoxiborohidruro sódico (595 mg, 2,807 mmol) y luego se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminan los volátiles a presión
- 10 reducida, se diluye con solución acuosa saturada de bicarbonato y acetato de etilo. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica reunida se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y el producto bruto se purifica por cromatografía en columna eluyendo en metanol al 6 % en CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del
- 15 epígrafe (160 mg). RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ : 0,98 (d, $J = 6,24\text{Hz}$, 6H), 2,66-2,73 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 7,44 (d, $J = 8,36\text{Hz}$, 1H), 7,97-7,80 (dd, $J_1 = 8,4\text{Hz}$, $J_2 = 2,4\text{Hz}$, 1H), 8,59 (d, $J = 2,32\text{Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): $[M+H] = 230,9$.

Etapas 4

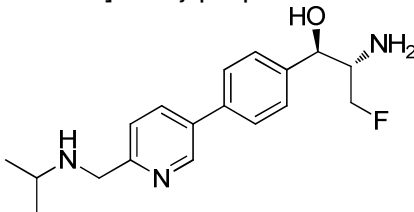
Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (4S,5R)-4-

- 20 fluorometil-5-{4-[6-(isopropilamino-metil)-piridin-3-il]-fenil}-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico



A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-carboxílico (270 mg, 0,620 mmol) en dimetoxietano:agua (8:2, 3,6 ml) se añade Cs₂CO₃ (504 mg, 1,55 mmol) y (5-bromo-piridin-2-ilmetil)-isopropil-amina (156 mg, 0,682 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasifica con nitrógeno durante 30 minutos luego se añade Pd(PPh₃)₄ (71 mg, 0,062 mmol). La mezcla de reacción resultante se calienta hasta 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a vacío. El producto bruto se purifica por cromatografía en columna eluyendo en metanol al 5 % en CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del epígrafe (100 mg). CL-EM (*m/z*): [M+H] = 458,2.

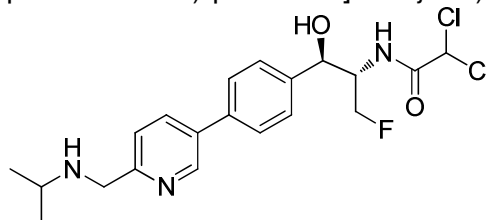
Etapa 5 Preparación de (1R, 2S)-2-amino-3-fluoro-1-{4-[6-(isopropilamino-metil)-piridin-3-il]-fenil}-propan-1-ol sal TFA



A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (4R, 5R)-4-fluorometil-5-{4-[6-(isopropilamino-metil)-piridin-3-il]-fenil}-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (100

mg, 0,218 mmol) en CH₂Cl₂ (0,17 ml) se añade ácido trifluoracético (0,4 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminan los volátiles a presión reducida y el material bruto se purifica por cromatografía en columna sobre alúmina básica usando metanol al 50 % en CH₂Cl₂ como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (70 mg, impuro). CL-EM (*m/z*): [M+H] = 318,2.

Etapla 6 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-{4-[6-(isopropilamino-metil)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-acetamida



10

A una solución de (1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-{4-[6-(isopropilamino-metil)-piridin-3-il]-fenil}-propan-1-ol sal TFA (70 mg, 0,162 mmol, bruto) en metanol seco (0,7 ml) se añade dicloroacetato de etilo (51 mg, 0,324 mmol) y trietilamina (32 mg, 0,324 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agita durante 24 horas. Se eliminan los volátiles a presión reducida obteniendo material bruto que se purifica por cromatografía en columna sobre alúmina básica usando metanol al 5 % en CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del epígrafe (21 mg). RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1,01 (d, J = 6,2Hz, 6H), 2,70-2,77 (m, 1H) , 3,82 (s, 2H), 4,19-4,24 (m, 1H), 4,26-4,31 (m, 0,5H), 4,39-4,43 (m, 0,5H), 4,55-4,59 (m, 0,5H), 4,67-4,71 (m, 0,5H), 4,89 (t, J = 3,64Hz, 1H), 5,99 (d, J = 4,16Hz, 1H), 6,52 (s, 1H),

20

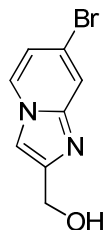
CCOC(=O)c1cnc2cc(Br)ccc2n1

A una solución agitada de 4-bromo-piridin-2-ilamina (4 g, 23,12 mmol) en tolueno (40 ml) se añade éster etílico del ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (4,5 g, 23,12 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 115 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfría hasta 0 °C, luego se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (6,5 g). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,31 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 4,26-4,33 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 7,18-7,20 (dd, $J_1 = 1,92\text{Hz}$, $J_2 = 7,16\text{Hz}$, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,53 (d, $J = 7,32\text{ Hz}$, 1H), 8,57 (s, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 271,0$.

10

Etapa 2

Preparación de 7-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-metanol

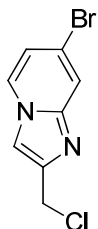


A una solución agitada de éster etílico del ácido 7-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (3,3 g, 12,26 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se añade hidruro de litio y aluminio (solución 2M en tetrahidrofurano) (5,8 ml, 12,26 mmol). La mezcla de reacción se agita 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y la mezcla se filtra a través de un embudo de Buchner. El residuo se disuelve en solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con metanol al 10 % en CH_2Cl_2 (30 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, y se evapora el disolvente a vacío dando material bruto, se purifica por cromatografía en columna eluyendo en MeOH al 3 %: CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del epígrafe (0,340 g). RMN de ^1H (400 MHz,

20

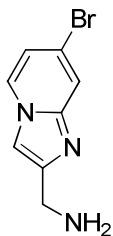
DMSO- d_6) δ : 4,57 (d, $J = 5,76$ Hz, 2H), 5,22 (t, $J = 5,68$ Hz, 1H), 7,00-7,02 (dd, $J_1 = 1,96$ Hz, $J_2 = 7,12$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,64$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H). CL-EM (m/z): $[M+H] = 227,0$.

5 Etapa 3 Preparación de 7-bromo-2-clorometil-imidazo[1,2-a]piridina



A una solución agitada de 7-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-metanol (0,340 g, 1,497 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añade $SOCl_2$ (0,11 ml, 1,497 mmol) gota a gota a 0 °C y luego se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La
 10 mezcla de reacción se diluye con bicarbonato sódico saturado y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, y se evapora el disolvente a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (0,325 mg). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,84 (s, 2H), 7,07-7,09 (dd, $J_1 = 1,92$ Hz, $J_2 = 7,16$ Hz), 7,85 (d, $J = 1,48$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 7,24$ Hz, 1H). CL-
 15 EM (m/z): $[M+H] = 247,0$.

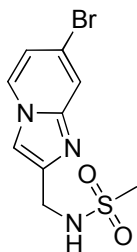
Etapa 4 Preparación de C-(7-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-metilamina



En una solución agitada de 7-bromo-2-clorometil-imidazo[1,2-a]piridina (0,325 g, 1,326 mmol) en metanol (5 ml), se purga NH_3 gas a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se concentra proporcionando el compuesto del epígrafe (0,315 g).

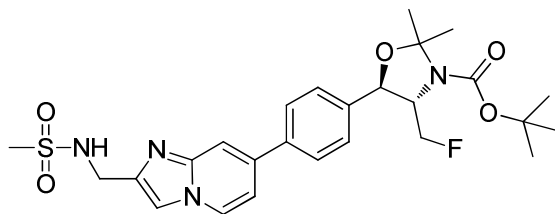
- 5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 4,15 (s, 2H), 7,12-7,15 (dd $J_1 = 1,96\text{Hz}$, $J_2 = 7,24\text{Hz}$, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,32 (s ancho, 2H), 8,61 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 225,9$.

- Etapa 5 Preparación de N-(7-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-
10 metano sulfonamida



- A una solución agitada de C-(7-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-metilamina (310 mg, 1,371 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añade trietil amina (0,23 ml, 1,64 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonilo (0,112 ml, 1,371 mmol) a 0 °C
15 luego se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna eluyendo en metanol al 2 %: CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del epígrafe (130 mg). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 2,91 (s, 3H), 4,25 (d,
20 $J = 6,08\text{ Hz}$, 2H), 7,04-7,06 (dd, $J_1 = 1,88\text{Hz}$, $J_2 = 7,24\text{Hz}$, 1H), 7,58 (t, $J = 6,12\text{Hz}$, 1H), 7,81 (d, $J = 0,88\text{Hz}$, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,51 (d, $J = 7,04\text{ Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 306,0$.

Etapa 6 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (4S,5R)-4-fluorometil-5-[4-[2-(metanosulfonilamino-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico



5

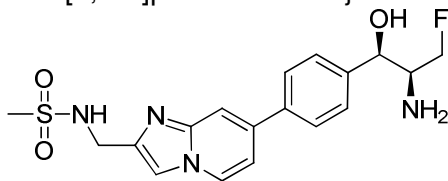
A la solución de N-(7-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-metano sulfonamida (71 mg, 0,233 mmol) y éster *terc*-butílico del ácido (4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-carboxílico (111 mg, 0,256 mmol) en dimetoxietano:agua (2,2 ml:0,5 ml) en un tubo de microondas se añade Na_2CO_3 (62 mg, 0,583 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasifica con nitrógeno durante 30 minutos, luego se añade $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (9 mg, 0,0116 mmol) y se calienta en microondas a 120 °C durante 2 horas. El disolvente se evapora y se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo en metanol al 2 % en CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del epígrafe (75 mg). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,44 (s, 9H), 1,51 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,83-3,89 (m, 1H), 4,28 (d, J = 6,12Hz, 2H), 4,45-4,55 (m, 1H), 4,65-4,75 (m, 1H), 5,13 (d, J = 7,2Hz, 1H), 7,27-7,29 (dd, J1 = 1,6Hz, J2 = 7,20Hz, 1H), 7,56-7,58 (m, 3H), 7,82-7,88 (m, 4H), 8,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] =$

533,1.

20

Etapa 7 Preparación de N-{7-[4-((1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-

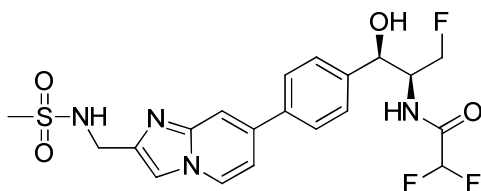
hidroxi-propil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil}-metanosulfonamida



A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido (4S,5R)-4-fluorometil-5-{4-[2-(metanosulfonilamino-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenil}-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (75 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añade ácido trifluoracético (0,3 ml) gota a gota a 0 °C luego se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentra y se destila con CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del epígrafe (88 mg, bruto) que se usa como tal en la etapa siguiente. CL-EM (*m/z*): [M+H] = 393,1.

10

Etapa 8 Preparación de 2, 2-difluoro-N-((1S, 2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-{4-[2-(metanosulfonilamino-metil)-imidazo[1,2-a]piridin-7-il]-fenil}-etil)-acetamida



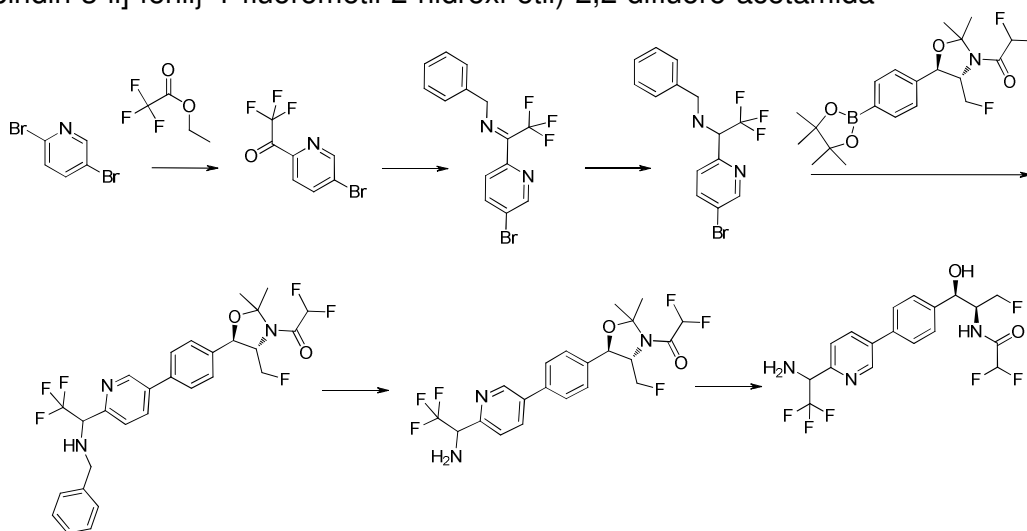
15

A una solución agitada de N-{7-[4-((1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-hidroxi-propil)-fenil]-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil}-metano sulfonamida (88 mg, bruto) en metanol (1 ml) se añade trietil amina (0,05 ml, 0,346 mmol) seguido por adición de difluoroacetato de etilo (0,02 ml, 0,208 mmol) a 0 °C y luego se agita a temperatura ambiente durante 20h. La mezcla de reacción se concentra y se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna eluyendo en MeOH al 2,1 %

20

en CH₂Cl₂ seguido por una nueva purificación por TLC preparativa proporcionando 5 mg y que se vuelve a cristalizar en cloroformo: hexano proporcionando 3 mg del compuesto del epígrafe. RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ: 2,94 (s, 3H), 4,31-4,35 (m, 3,5H), 4,41-4,45 (m, 0,5H), 4,54-4,57 (m, 0,5H), 4,65-4,68 (m, 0,5H), 4,89 (t, J = 3,96Hz, 1H), 5,92 (d, J= 4,52Hz, 1H), 6,20 (t, J = 53,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 6,16 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 6,12, 1H), 7,78-7,83 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,63 (d, J = 7,16 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,93 (s ancho, 1H). CL-EM (*m/z*): [M+H] = 471,2.

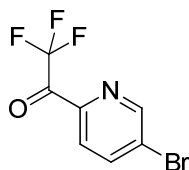
10 Ejemplo 58 Preparación de N-((1S, 2R)-2-{4-[6-(1-amino-2,2,2-trifluoro-etil)-piridin-3-il]-fenil}-1-fluorometil-2-hidroxi-etil)-2,2-difluoro-acetamida



Etapas 1
Preparación de

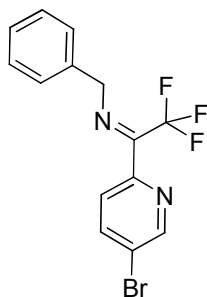
1-(5-bromo-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-

etanona



A una solución agitada de 2,5-dibromo-piridina (4 g, 6,87 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) y tolueno seco (40 ml) se añade gota a gota n-butir litio (1,62 g, 25,31 mmol) a -78 °C. Después de agitar durante 15-20 minutos, se añade éster etílico del ácido trifluoracético (3,56 g, 25,31 mmol) a -78 °C luego se agita a -78 °C durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con solución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna eluyendo en acetato de etilo al 20 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (1,2 g). RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ : 7,72 (d, J = 8,32Hz, 1H), 7,85-7,88 (dd, J1 = 8,32Hz, J2 = 2,44Hz 1H), 8,52 (d, J = 2,36Hz, 1H). CL-EM (m/z): [M+H] = 255,8.

Etapla 2 Preparación de bencil-[1-(5-bromo-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-et-(E)-ilideno]-amina



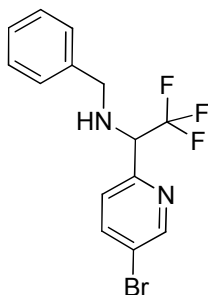
15

A una solución de 1-(5-bromo-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (7,5 g, 29,52 mmol) en tolueno seco (30 ml) se añade bencilamina (3,15 g, 29,52 mmol) y etóxido de titanio (7,4 g, 32,48 mmol) a temperatura ambiente, luego se agita durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluye con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por

20

cromatografía en columna eluyendo en acetato de etilo al 20 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (0,45 g). CL-EM (m/z): $[M+H] = 345,0$.

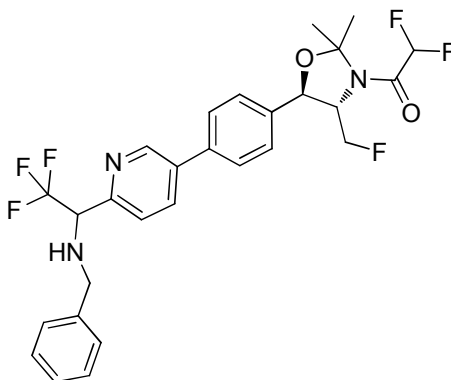
- 5 Etapa 3 Preparación de bencil-[1-(5-bromo-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etil]-amina



- A una solución agitada de bencil-[1-(5-bromo-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-et-(E)-ilideno]-amina (0,45 g, 1,31 mmol) en metanol (20 ml) se añade
 10 triacetoxiborohidruro sódico (0,55 g, 2,62 mmol) a 0 °C y luego se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna eluyendo en acetato de etilo al 10 % en hexano proporcionando el
 15 compuesto del epígrafe (0,15 g). RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ : 3,57-3,61 (m, 1H), 3,64-3,73 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 7,22-7,25 (m, 1H), 7,28-7,29 (m, 4H), 7,73 (d, $J = 8,2\text{Hz}$, 1H), 7,91-7,93 (dd, $J_1 = 8,2\text{Hz}$, $J_2 = 2,24\text{Hz}$, 1H), 8,48 (d, $J = 2,08\text{Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): $[M+H] = 347,0$.

- 20 Etapa 4 Preparación de 1-((4R,5R)-5-{4-[6-(1-bencilamino-2,2,2-trifluoro-etil)-piridin-3-il]-fenil}-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il)-2,2-

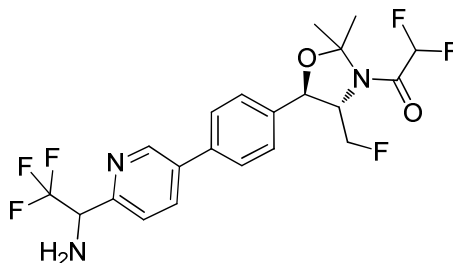
difluoro-etanona



A una solución agitada de bencil-[1-(5-bromo-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etil]-amina (0,15 g, 0,43 mmol) y 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-il)-etanona (0,18 g, 0,43 mmol) en tolueno:etanol:agua (1:1:1; 7:7:7 ml) se añade Na_2CO_3 (0,11 g, 1,08 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasifica con nitrógeno durante 30 minutos, luego se añade $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05 g, 0,043 mmol) y la mezcla se calienta hasta 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentra a vacío y el material bruto se purifica por Combiflash eluyendo en acetato de etilo al 20 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (0,22 g). RMN de ^1H (400MHz, DMSO) δ : 1,52 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,73-3,78 (m, 1H), 4,47-4,51 (m, 0,5H), 4,55-4,59 (m, 0,5H), 4,66-4,72 (m, 1H), 4,75-4,79 (m, 0,5H), 4,80-4,93 (m, 0,5H), 5,28 (d, J = 3,68Hz 1H), 6,65 (t, J = 51,92Hz, 1H), 7,23-7,24 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 3H), 7,56-7,62 (m, 3H), 7,75 (d, J = 8,16Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,32Hz 1H), 8,73 (s, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 552,1$.

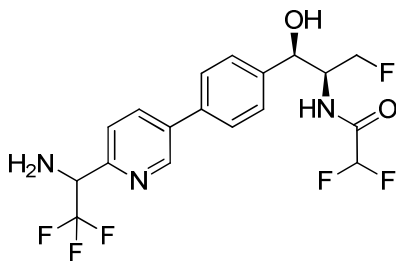
Etapa 5 Preparación de 1-((4R, 5R)-5-{4-[6-(1-amino-2,2,2-trifluoro-etil)-piridin-3-il]-fenil}-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il)-2,2-difluoro-

etanona



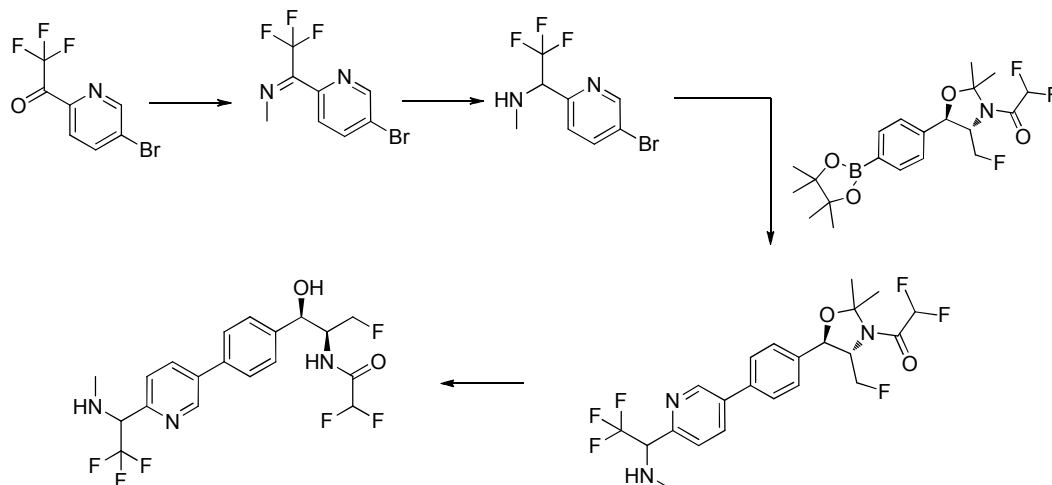
- Una solución agitada de 1-((4R,5R)-5-{4-[6-(1-bencilamino-2,2,2-trifluoro-etil)-piridin-3-il]-fenil}-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il)-2,2-difluoro-etanona
- 5 (0,22 g, 0,63 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente se desgasifica con nitrógeno durante 10 minutos seguido por adición de paladio sobre carbón (0,022 g, 0,0063 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite, se concentra a vacío. El material bruto se
- 10 purifica por Combi flash eluyendo en acetato de etilo al 80 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (0,035 g). RMN de ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1,52 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,60-2,80 (m, 2H), 4,54-4,58 (m, 0,5H), 4,64-4,73 (m, 2H), 4,81-4,85 (m, 0,5H), 4,91-4,95 (m, 1H), 5,27 (d, J = 3,6Hz, 1H), 6,65 (t, J = 52,44Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,28Hz, 2H), 8,03 (m, 2H), 8,14 (d, J
- 15 = 8,32Hz, 2H), 8,75 (s, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 462,0$.

Etapas 6 Preparación de N-((1S, 2R)-2-{4-[6-(1-amino-2,2,2-trifluoro-etil)-piridin-3-il]-fenil}-1-fluorometil-2-hidroxi-etil)-2, 2-difluoro-acetamida

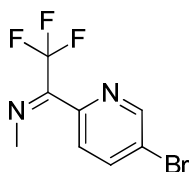


A una solución agitada de 1-((4R, 5R)-5-{4-[6-(1-amino-2,2,2-trifluoro-etil)-
 piridin-3-il]-fenil}-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il)-2,2-difluoro-etanona
 5 (35 mg, 0,076 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añade ácido trifluoracético (1 ml) a 0
 °C y luego se agita hasta temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente
 se evapora a vacío y el material bruto se diluye con solución de amoníaco y se
 extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se
 evapora el disolvente a vacío y se purifica por TLC preparativa usando acetato
 10 de etilo al 70 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (0,013 g):
 RMN de ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ: 2,66 (d, J =7,28Hz, 2H), 4,30-4,36 (m,
 1,5H), 4,40-4,44 (m, 0,5H), 4,54-4,55 (m, 0,5H), 4,61-4,68 (m, 1,5H), 4,89 (t, J =
 3,8Hz, 1H), 5,93 (d, J = 4,36Hz, 1H), 6,19 (t, J = 53,8Hz, 1H), 7,45 (d, J =
 8,32Hz, 2H), 8,00 (d, 1,16Hz, 2H), 8,05 (d, J = 8,28Hz, 2H), 8,73 (s, 1H), 8,84
 15 (d, J = 8,56Hz, 1H). CL-EM (m/z): [M+H] = 422,0.

Ejemplo 59 Preparación de 2, 2-difluoro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-
 {4-[6-(2,2,2-trifluoro-1-metilamino-etil)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-acetamida



Etapa 1 Preparación de [1-(5-bromo-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-et-(E)-ilideno]-metil-amina



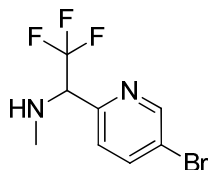
5

A una solución agitada de 1-(5-bromo-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etanona (1,0 g, 3,93 mol) y metilamina (20 ml, solución de tetrahidrofurano) se añade etóxido de titanio (0,987 g, 4,33 mmol) a 0 °C y luego se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se concentra y se purifica por cromatografía en columna eluyendo en acetato de etilo al 20 % en hexano dando el compuesto del epígrafe (0,10 g). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ : 3,25-3,26 (m, 3H), 7,85-7,90 (m, 2H), 8,49 (s, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 266,8$.

15

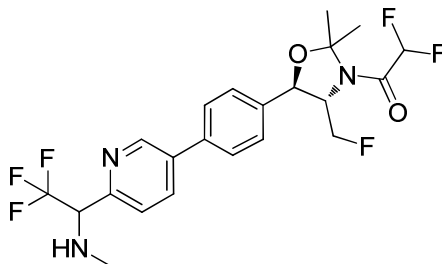
Etapa 2 Preparación de [1-(5-bromo-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etil]-

metil-amina



A una solución agitada de [1-(5-bromo-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-et-(E)-ilideno]-metil-amina (0,1 g, 0,375 mmol) en metanol (5 ml) se añade ciano borohidruro
 5 sódico (0,027 g, 0,449 mmol) a 0 °C y luego se agita a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se diluye con solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía en columna eluyendo en acetato de etilo al 10 % en hexano
 10 dando el compuesto del epígrafe bruto (0,075 g, bruto). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO) δ : 2,21 (d, $J = 5,32\text{Hz}$, 3H), 3,04 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 8,24\text{Hz}$, 1H), 8,87 (dd, $J_1 = 2,4\text{Hz}$, $J_2 = 8,28\text{Hz}$, 1H), 8,48 (d, $J_1 = 2,36\text{Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 271,2$.

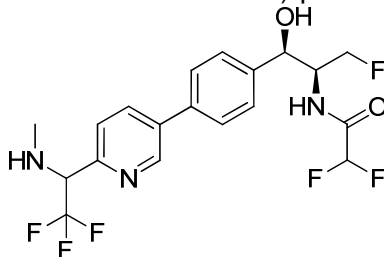
15 Etapa 3 Preparación de 2, 2-difluoro-1-((4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-{4-[6-(2,2,2-trifluoro-1-metilamino-etil)-piridin-3-il]-fenil}-oxazolidin-3-il)etanona



A una solución agitada de [1-(5-bromo-piridin-2-il)-2,2,2-trifluoro-etil]-metil-
 20 amina (0,075 g, 0,279 mmol) y 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-

5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-il]-etanona (0,115 g, 0,279 mmol) en tolueno:etanol:agua (3:3:3 ml) se añade Na_2CO_3 (0,073 g, 0,697 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasifica con nitrógeno durante 30 minutos seguido por adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,032 g, 0,028 mmol) y se calienta hasta 80 °C durante 3h. La mezcla de reacción se concentra a vacío, luego se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora a vacío. El material bruto se purifica por Combi-flash eluyendo en acetato de etilo al 20 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (0,120 g). RMN de ^1H (400MHz, DMSO) δ : 1,52 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,25 (d, J = 5,76Hz, 3H), 3,01-3,05 (m, 1H), 4,44-4,48 (m, 1H), 4,56-4,58 (m, 0,5H), 4,67-4,72 (m, 1H), 4,81-4,88 (m, 0,5H), 4,90-5,00 (m, 1H), 5,27 (d, J = 3,68Hz, 1H), 6,65 (t, J = 52,36Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,24Hz, 2H), 7,98-8,00 (dd, J1 = 2,04Hz, J2 = 8,2Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,24Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,32, 2H), 8,73 (d, J = 1,8Hz, 1H). CL-EM (m/z): [M-H] = 476,0.

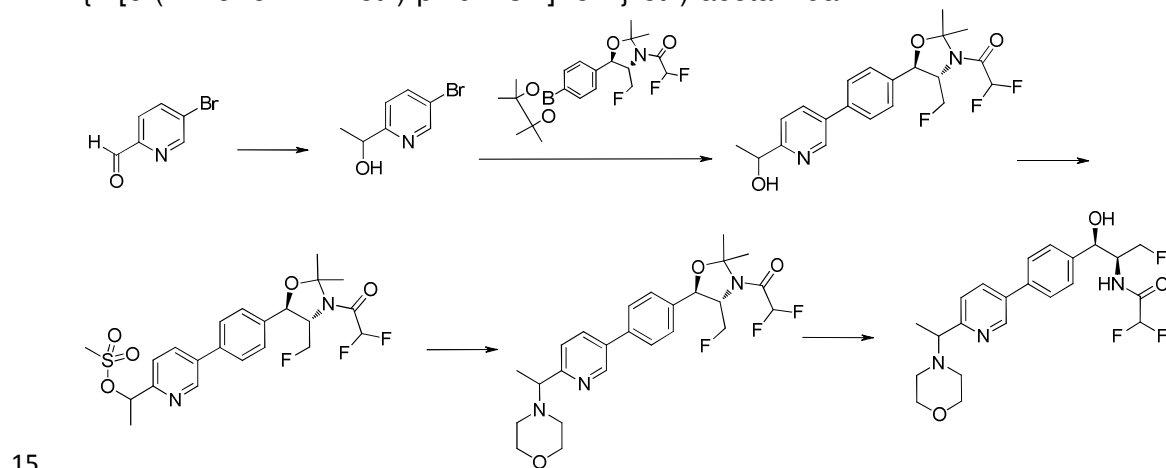
Etapla 4 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-{4-[6-(2,2,2-trifluoro-1-metilamino-etil)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-acetamida



20 A una solución de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-{4-[6-(2,2,2-trifluoro-1-metilamino-etil)-piridin-3-il]-fenil}-oxazolidin-3-il)etanona (0,12 g, 0,235 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añade ácido trifluoracético (0,5 ml) a 0 °C

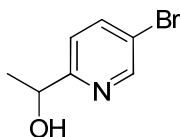
luego se agita hasta temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente de reacción se evapora a vacío, luego se diluye con solución de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por combiflash eluyendo en metanol al 5 % en CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del epígrafe (0,028 g). RMN de ¹H (400MHz, DMSO) δ: 2,25 (d, J = 5,84Hz, 3H), 3,00-3,04 (m, 1H), 4,31-4,35 (m, 1,5H), 4,41-4,46 (m, 1,5H), 4,55-4,56 (m, 0,5H), 4,65-4,68 (m, 0,5H), 4,90 (m, 1H), 5,93 (d, J = 4,36Hz, 1H), 6,19 (d, J = 53,72Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,32Hz, 2H), 7,95-7,98 (dd, J1 = 1,96Hz, J2 = 8,32Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,32Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,48Hz, 2H), 8,71 (d, J = 1,88Hz, 1H), 8,84 (d, J = 8,72Hz, 1H). CL-EM (m/z): [M+H] = 436,0.

Ejemplo 60 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-{4-[6-(1-morfolin-4-il-etil)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-acetamida



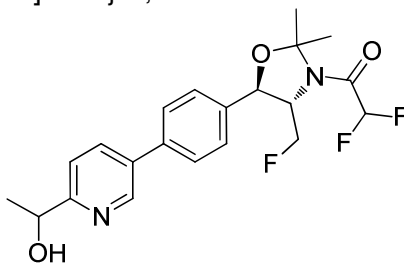
Etapas 1

Preparación de 1-(5-bromo-piridin-2-il)-etanol



A una solución agitada de 5-bromo-piridin-2-carbaldehído (10 g, 53,76 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) a 0 °C se añade gota a gota bromuro de metilmagnesio (45 ml, 64,51 mmol). La mezcla de reacción se agita 0 °C
 5 durante 6 horas y se diluye usando solución saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se concentra y se purifica por combiflash usando acetato de etilo al 25 % en hexano como eluyente dando el compuesto del epígrafe (8 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,34 (d, J= 6,52Hz, 3H), 4,66-4,72 (m, 1H), 5,47 (d, J =
 10 4,76Hz, 1H), 7,48 (d, 8,36Hz, 1H), 8,021 (dd, J1= 2,44Hz, J2= 8,44Hz 1H), 8,58 (d, J = 2,36Hz, 1H). CL-EM (*m/z*): 203,9 [M+H].

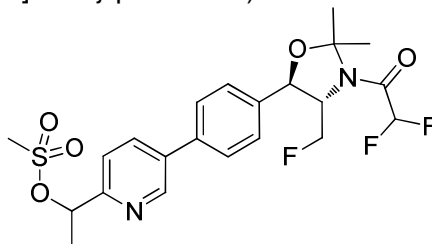
Etapa 2 Preparación de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-fluorometil-5-{4-[6-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-fenil}-2, 2-dimetil-oxazolidin-3-il)-etanona



15 A una solución agitada de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-il)-etanona (3 g, 7,26 mmol) y 1-(5-bromo-piridin-2-il)-etanol (1,46 g, 7,26 mmol) en tolueno: etanol: agua (15:15:7 ml) se añade Na₂CO₃ (2,3 g, 21,79 mmol) a temperatura
 20 ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasifica con nitrógeno

durante 30 minutos y luego se añade $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,839 g, 0,726 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta 100 °C durante 16 horas. El disolvente se evapora a vacío y el material bruto se purifica por Combiflash usando acetato de etilo al 55 % en hexano como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (2,2 g). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,39 (d, $J=6,6\text{Hz}$, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 4,57-4,58 (m, 0,5H), 4,69-4,70 (m, 1H), 4,75-4,77 (m, 1H), 4,78-7,80 (m, 0,5H), 4,89-4,94 (m, 1H), 5,26 (d, $J=3,88\text{Hz}$, 1H), 5,41 (d, $J=4,6\text{Hz}$, 1H), 6,64 (t, $J_1=52,32\text{Hz}$, 1H), 7,57-7,64 (m, 3H), 7,77 (d, $J=8,16\text{Hz}$, 2H), 8,08 (dd, $J_1=8,2\text{Hz}$, $J_2=2,32\text{Hz}$, 1H), 8,80 (d, $J=2,04\text{Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): 409 $[\text{M}+\text{H}]$.

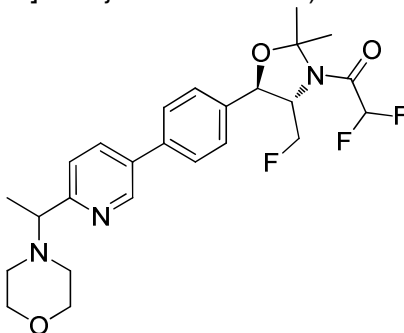
Etapa 3 Éster 1-(5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-difluoro-acetil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il]-fenil}-piridin-2-il)-etilico del ácido metanosulfónico



A una solución agitada de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-fluorometil-5-{4-[6-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-fenil}-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il)-etanona (2,2 g, 5,39 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se añade trietilamina (1,51 ml, 10,78 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,527 ml, 6,47 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 30 minutos, luego se diluye usando solución saturada de bicarbonato y se extrae con CH_2Cl_2 (30 ml) La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por combiflash usando acetato de etilo al 45 % en hexano como eluyente proporcionando el

compuesto del epígrafe (1,8 g). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,53 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,68 (d, $J=6,56\text{Hz}$, 3H), 3,21 (s, 3H), 4,54-4,58 (m, 0,5H), 4,66-4,71 (m, 1H), 4,81-4,84 (m, 0,5H), 4,90-4,95 (m, 1H), 5,27 (d, $J=3,92\text{Hz}$, 1H), 5,79-5,84 (m, 1H), 6,64 (t, $J=52,24$, 1H), 7,60-7,63 (m, 3H), 7,81 (d, $J=8,2\text{Hz}$, 2H), 8,17-8,20 (dd, $J_1=8,08\text{Hz}$, $J_2=2,24\text{Hz}$, 1H), 8,92 (d, $J=2,00\text{Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): 487,1 $[\text{M}+\text{H}]$.

Etapla 4 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-{4-[6-(1-morfolin-4-il-etil)-piridin-3-il]-fenil}-oxazolidin-3-il)-etanona



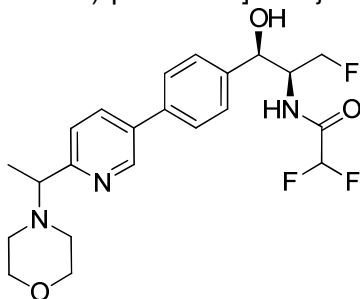
10

A una solución agitada de éster 1-(5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-difluoro-acetil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il]-fenil}-piridin-2-il)-etílico del ácido metanosulfónico (0,150 g, 0,309 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añade diisopropiletilamina (0,161 ml, 0,926 mmol) y morfolina (0,054 ml, 0,617 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60 °C durante 16h. El disolvente se evapora a vacío y el material bruto se purifica por combiflash usando metanol al 1 %: CH_2Cl_2 como eluyente proporcionando el compuesto del epígrafe (0,101 g). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,33 (d, $J=6,48\text{Hz}$, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,32-2,33 (m, 2H), 2,45-2,50 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 4H), 3,60-3,63 (m, 1H), 4,54-4,58 (m, 0,5H), 4,66-4,72 (m, 1H), 4,80-4,84 (m, 0,5H), 4,90-4,94 (m,

20

1H) 5,26 (d, J=4Hz, 1H), 6,64 (t, J=52,32, 1H), 7,50 (d, J=8,2Hz, 2H), 7,59 (d, J=8,12Hz, 2H), 7,78 (d, J=8,24Hz, 2H), 8,06-8,10 (dd, J1=8,8Hz, J2=6,48Hz, 1H), 8,83 (d, J=2,24Hz, 1H). CL-EM-no ionizado.

- 5 Etapa 5 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-{4-[6-(1-morfolin-4-il-etil)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-acetamida



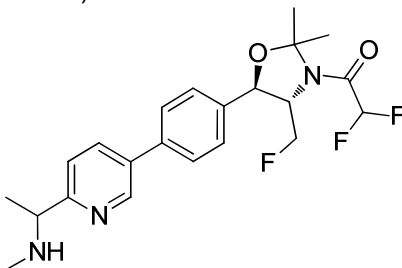
- A una solución agitada de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-{4-[6-(1-morfolin-4-il-etil)-piridin-3-il]-fenil}-oxazolidin-3-il)-etanona (0,101 g, 0,309 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añade ácido trifluoracético (1 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evapora a vacío y el material bruto se diluye con solución saturada de bicarbonato y se extrae con MeOH al 10 %:DCM. La fase orgánica
- 15 reunida se seca sobre sulfato sódico, se concentra y se purifica por combiflash usando metanol al 5 %:CH₂Cl₂ como eluyente proporcionando el compuesto deseado (0,076 g): RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,33 (d, J=2,52Hz, 3H), 2,32-2,35 (m, 2H), 2,49-2,50 (m, 2H), 3,55-3,57 (m, 4H), 3,59-3,60 (m, 1H), 4,29-4,30 (m, 1H), 4,32 (m, 0,5H), 4,40-4,44 (m, 0,5H), 4,54-4,55 (m, 0,5H),
- 20 4,64-4,66 (m, 0,5H), 4,88 (s ancho, 1H), 5,92 (d, J=3,96Hz, 1H), 6,20 (t, J=53,72Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,24Hz, 2H), 7,49 (d, J=8,24, 1H), 7,69 (d,

J=8,28Hz, 2H), 8,03-8,06 (dd, J1=8,2Hz, J2=2,4Hz, 1H), 8,80 (d, J=2,04Hz, 1H), 8,86 (d, J=8,56Hz, 1H). CL-EM (m/z): 438,1[M+H].

Ejemplo 61 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-
5 {4-[6-(1-metilamino-etil)-piridin-3-il]-fenil}-etil)-acetamida

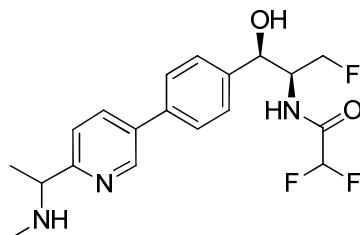
Este compuesto se prepara usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo
60

2,2-Difluoro-1-((4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-{4-[6-(1-metilamino-etil)-
10 piridin-3-il]-fenil}-oxazolidin-3-il)-etanona



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,41 (d, J = 6,72Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 4,14-4,16 (m, 1H), 4,45-4,61 (m, 0,5H), 4,69-4,72 (m, 1H), 4,80-4,90 (m, 0,5H), 4,91-4,96 (m, 1H), 5,28 (d, J = 3,68Hz, 1H), 6,65 (t, J =
15 52,28Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,12Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,12Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,24Hz, 2H), 8,15-8,18 (dd, J1 = 8,12Hz, J2 = 2,28Hz, 1H), 8,91 (d, J = 2 Hz, 1H). CL-EM (m/z): 422 [M+H].

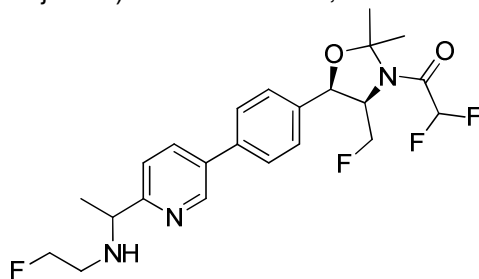
2,2-Difluoro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-{4-[6-(1-metilamino-etil)-piridin-
20 3-il]-fenil}-etil)-acetamida



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,30 (d, $J = 6,64\text{Hz}$, 3H), 2,21 (s, 3H), 3,80 (s ancho, 1H), 4,29-4,31 (m, 1,5H), 4,40-4,44 (m, 0,5H), 4,54-4,55 (m, 0,5H),
 5 4,64-4,68 (m, 0,5H), 4,87 (s ancho, 1H), 5,91 (d, $J = 4,4,1\text{H}$), 6,20 (t, $J = 53,84\text{Hz}$, 1H), 7,45 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H), 7,50 (d, $J = 8,16\text{Hz}$, 1H), 7,69 (d, $J = 8,08\text{Hz}$, 2H), 8,07 (m, 1H), 8,82-8,86 (m, 2H). CL-EM (m/z): 382,2 [M+H].

Ejemplo 62 Preparación de 2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-2-(4-{6-[1-(2-fluoro-
 10 etilamino)-etil]-piridin-3-il}-fenil)-1-fluorometil-2-hidroxi-etil]-acetamida

Etapa 1 Preparación de 2,2-difluoro-1-[(4S,5R)-5-(4-{6-[1-(2-fluoro-
 etilamino)-etil]-piridin-3-il}-fenil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il]-etanona



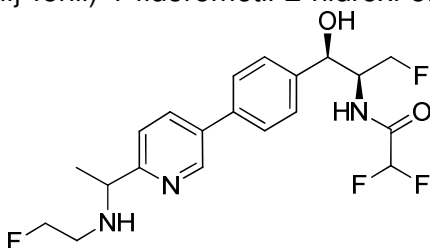
15 Este compuesto se prepara usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 60.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,30 (d, $J = 6,68\text{Hz}$, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,54-2,67 (m, 2H), 3,83-3,86 (m, 1H), 4,36-4,39 (m, 1H), 4,48-4,51 (m,

1H), 4,56-4,58 (m, 0,5H), 4,68-4,70 (m, 1H), 4,80-4,83 (m, 0,5H), 4,89-4,93 (m, 1H), 5,26 (d, J=3,96Hz, 1H), 6,64 (t, J = 52,2Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,12Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,08Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,12Hz, 2H) 8,05-8,08 (dd, J1 = 8,04Hz, J2 = 2,2Hz, 1H), 8,2 (d, J = 2,12Hz, 1H). CL-EM (m/z): 454 [M+H].

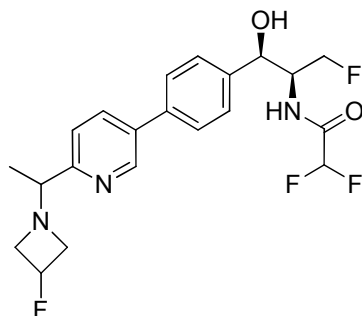
5

Etapas 2 Preparación de 2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-2-(4-{6-[1-(2-fluoro-etilamino)-etil]-piridin-3-il}-fenil)-1-fluorometil-2-hidroxi-etil]-acetamida



- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,29 (d, J = 6,72Hz, 3H), 2,36-2,38 (m, 1H), 2,60-2,61 (m, 1H), 3,84 (s ancho, 1H), 4,29-4,32 (m, 1,5H), 4,35-4,38 (m, 1H), 4,39-4,42 (m, 0,5H), 4,49-4,50 (m, 1H), 4,55-4,58 (m, 0,5H), 4,65-4,70 (m, 0,5H), 4,88 (s ancho, 1H), 5,93 (s ancho, 1H), 6,20 (t, J = 53,76Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,24Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,12Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,28Hz, 2H), 8,03-8,06
- 15 (dd, J1 = 2,4Hz, J2= 8,2Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,2Hz, 1H), 8,87 (d, J = 8,64Hz, 1H). CL-EM (m/z): [M+H] = 414,2.

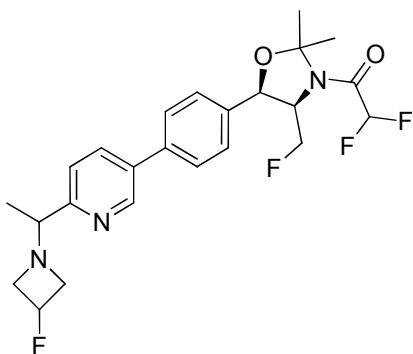
Ejemplo 63 2,2-Difluoro-N-[(1S,2R)-2-(4-{6-[1-(3-fluoro-azetidin-1-il)-etil]-piridin-3-il}-fenil)-1-fluorometil-2-hidroxi-etil]-acetamida



Este compuesto se prepara usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 60.

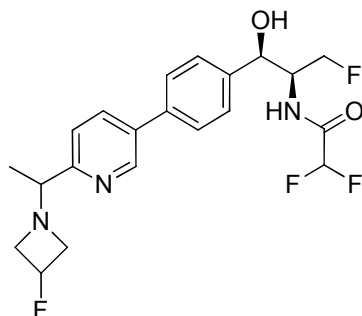
5

2,2-Difluoro-1-[(4S,5R)-5-(4-{6-[1-(3-fluoro-azetidin-1-il)-etil]-piridin-3-il}-fenil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il]-etanona



10 CL-EM (m/z): 426 [M+H].

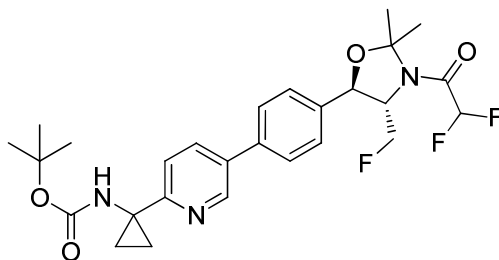
2,2-Difluoro-N-[(1S,2R)-2-(4-{6-[1-(3-fluoro-azetidin-1-il)-etil]-piridin-3-il}-fenil)-1-fluorometil-2-hidroxi-etil]-acetamida



RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,19 (d, $J = 6,52\text{Hz}$, 3H), 3,03-3,31 (m, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 4,28-4,38 (m, 1,5H), 4,40-4,44 (m, 0,5H), 4,54-4,55 (m, 0,5H), 4,64-4,67 (m, 0,5H), 4,87 (m, 1H), 5,08-5,10 (m, 0,5H), 5,22-5,25 (m, 0,5H), 5,93 (s ancho, 1H), 6,20 (t, $J = 53,68\text{Hz}$, 1H), 7,43-7,46 (m, 3H), 7,68 (d, $J = 8,24\text{Hz}$, 2H), 8,03-8,05 (dd, $J_1 = 2,36\text{Hz}$, $J_2 = 8,12\text{Hz}$, 1H), 8,79 (d, $J = 2,04\text{Hz}$, 2H), 8,87 (d, $J = 8,68\text{Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): 426,2 $[\text{M}+\text{H}]$.

Ejemplo 64 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida

Etapas 1 Preparación de (1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)ciclopropil)-carbamato de *tert*-butilo

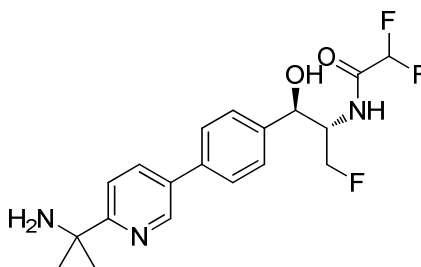


15

Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 22, Etapa 1 y realizando variaciones no críticas pero usando (1-(5-bromopiridin-2-

il)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (descrito con anterioridad en el documento WO 2012/076063, Descripción 11, página 41) se obtiene el compuesto del epígrafe (535 mg) m/z (IQ) 520 [M+H].

- 5 Etapa 2 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida



- Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando (1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)ciclopropil)-carbamato de *terc*-butilo se obtiene el compuesto del epígrafe (323 mg) RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,9-1,05 (m, 2H), 1,2-1,3 (m, 2H), 2,45 (s, 2H), 4,2-4,4 (m, 1,5H), 4,4-4,6 (m, 1H), 4,6-4,7 (m, 0,5H), 4,85 (t, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,2 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,8 (d, 1H). m/z (IQ) 380 [M+H].

- Los siguientes derivados del compuesto del epígrafe del Ejemplo 64 se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo los descritos en el Ejemplo 95 A más adelante:

N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-

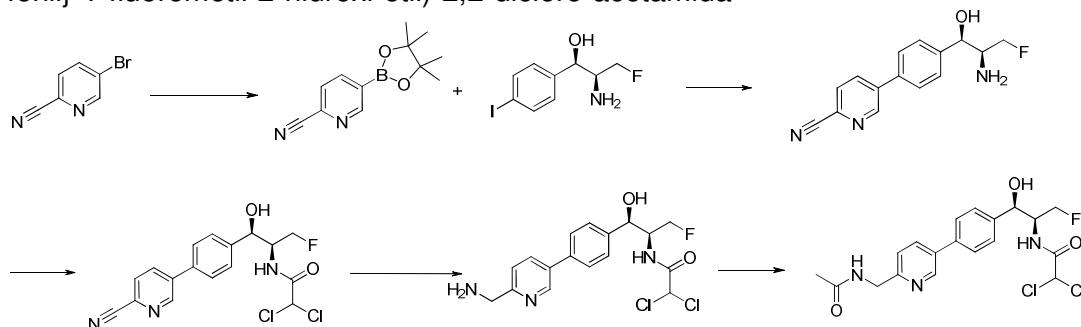
2-il)-2,2-dicloroacetamida;

(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloro-acetamido)-3-fluoropropil hidrogenofosfato sódico;

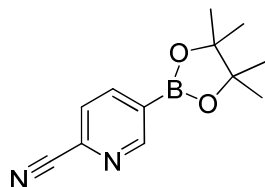
- 5 (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloro-acetamido)-3-fluoropropil dihidrogenofosfato;
- (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoro-acetamido)-3-fluoropropil hidrogenofosfato sódico; y
- (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoro-acetamido)-3-fluoropropil dihidrogenofosfato.

10

Ejemplo 65 Preparación de N-((1S,2R)-2-{4-[6-(acetilamino-metil)-piridin-3-il]-fenil}-1-fluorometil-2-hidroxi-etil)-2,2-dicloro-acetamida



- 15 Etapa 1 Preparación de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-carbonitrilo

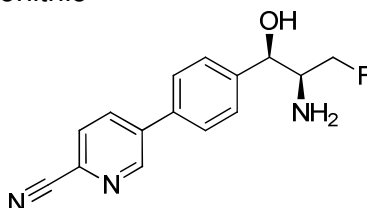


A una solución de 5-bromo-piridin-2-carbonitrilo (2 g, 10,92 mmol) en dioxano

(60 ml) se añade bispinacolato diborano (3,33 g, 13,11 mmol) y acetato potásico (1,6 g, 16,39 mmol) y la mezcla de reacción se desgasifica y añade triciclohexil fosfina (0,4 g, 1,42 mmol), y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,5 g, 0,546 mmol) y se calienta hasta 90 °C durante la noche. Se diluye con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a vacío dando material bruto, que se purifica por cromatografía en columna eluyendo en acetato de etilo al 6-8 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (1,0 g): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,35(s,12H) , 7,66 (d, J=7,76Hz, 1H), 8,17 (d, J= 8,88Hz, 1H), 9,00 (s, 1H).

10

Etapla 2 Preparación de 5-[4-((1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-hidroxi-propil)-fenil]-piridin-2-carbonitrilo



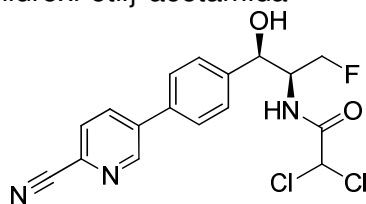
A una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridin-2-carbonitrilo (0,5 g, 2,17 mmol) en dimetoxietano (10 ml) y agua (3 ml) se añade (1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-(4-yodo-fenil)-propan-1-ol (0,65 g, 2,20 mmol) y Cs_2CO_3 (2,15 g, 6,59 mmol), y se desgasifica con nitrógeno seguido por adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,25 g, 0,21 mmol) y se calienta la mezcla de reacción hasta 90 °C durante 1,5 horas. El disolvente se evapora a vacío, obteniendo material bruto que se purifica por cromatografía en columna eluyendo en metanol de 2,5 a 3 % en CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del epígrafe (0,3 g) como material impuro. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,09-3,18 (m, 1H), 3,48 (s,

20

1H), 4,24 – 4,28 (m, 0,5H), 4,36 – 4,41 (m, 1H), 4,49 – 4,52 (m, 0,5H), 4,64 (d, J = 6,16Hz, 1H), 7,53 (d, J= 8,16Hz, 2H), 7,59 (d, J= 8,24Hz, 2H), 7,76 (d, J= 8,2, 1H), 8,0 (dd, J1= 8,16Hz, J2= 2,32Hz, 1H), 8,93 (d, J=1,76Hz, 1H). CL-EM (*m/z*): [M+H] = 272,00.

5

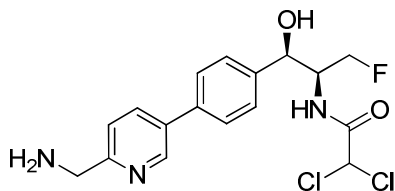
Etapla 3 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1S,2R)-2-[4-(6-ciano-piridin-3-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil)-acetamida



A la solución de 5-(4-((1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-hidroxipropil)fenil)piridin-2-carbonitrilo (0,5 g, 1,1 mmol) en metanol (5 ml) se añade trietilamina (0,22 g, 2,2 mmol) y dicloroacetato de etilo (0,34 g, 2,2 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evapora a vacío y el material bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del epígrafe (200 mg). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,26 – 4,35 (m, 1H), 4,36 – 4,37 (m, 0,5H), 4,45 – 4,51 (m, 1H), 4,59 – 4,63 (m, 0,5H), 5,02 (d, J= 3,28Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 7,47 (d, J= 8,2Hz, 2H), 7,54 (d, J= 8,24 Hz, 2H), 7,76 (d, J= 8,04Hz, 1H), 7,96 (dd, J1= 8,08Hz, J2= 2,2Hz, 1H), 8,85 (d, J= 1,64Hz, 1H). CL-EM (*m/z*): [M+H] = 379,70.

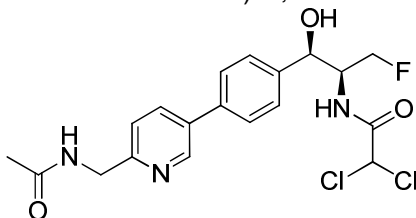
20

Etapla 4 Preparación de N-((1S,2R)-2-[4-(6-aminometil-piridin-3-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil)-2,2-dicloro-acetamida



A una solución enfriada en hielo de hidruro de litio y aluminio (0,048 g, 1,33 mmol, 4,0 eq) en tetrahidrofurano (10 ml) hasta -40 °C se añade una solución de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-1-(4-(6-cianopiridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)acetamida (0,13 g, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -40 °C. Se añade más hidruro de litio y aluminio (0,012 g, 0,33 mmol) tres veces y la mezcla de reacción se agita a -40 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactiva con sulfato sódico acuoso saturado y se agita durante 15 minutos seguido por filtración. El filtrado se evapora a vacío y el material bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol/CH₂Cl₂ y amoníaco proporcionando el compuesto del epígrafe (43 mg): RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,20 – 4,24 (m, 2H), 4,27 – 4,29 (m, 0,5H), 4,39 – 4,43 (m, 0,5H), 4,56 – 4,59 (m, 1H), 4,67 – 4,69 (m, 0,5H), 4,89 – 4,90 (m, 1H), 5,99 (d, J= 4,2 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,46 – 7,48 (m, 3H), 7,64 – 7,69 (m, 3H), 8,06 – 8,10 (m, 1H), 8,63 (d, J= 8,76Hz, 1H). CL-EM (*m/z*): [M+H] = 386,10.

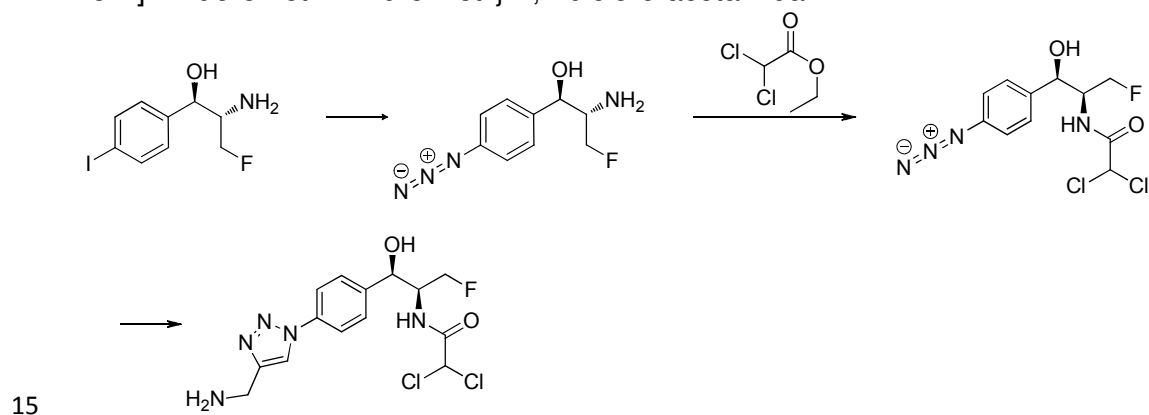
Etapas 5 Preparación de N-((1S,2R)-2-[4-[6-(acetilamino-metil)-piridin-3-il]-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil)-2,2-dicloro-acetamida



A una solución agitada de N-((1S,2R)-2-[4-(6-aminometil-piridin-3-il)-fenil]-1-

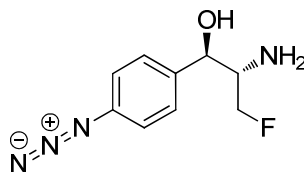
fluorometil-2-hidroxi-etil}-2,2-dicloro-acetamida bruta (30 mg, 0,077 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) se añade trietil amina (8 mg, 0,078 mmol) y anhídrido acético (20 mg, 0,198) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6h. Se diluye con agua y se extrae con CH_2Cl_2 , se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a vacío dando material bruto, que se purifica por TLC prep sobre gel de sílice usando la fase móvil metanol al 10 % en CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del epígrafe (5 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : (s, 3H), 4,30-4,34 (m, 1H), 4,45 (d, $J=5,96\text{Hz}$, 2H), 4,48-4,51 (m, 1H), 4,55-4,58 (m, 1H), 5,00 (d, 1H), 5,95 (d, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,99 (s ancho, 1H), 7,34-7,36 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,62-7,67 (m, 2H), 7,96 (dd, $J_1=8,2\text{Hz}$, $J_2=2,4\text{Hz}$, 1H), 8,76 (d, $J=2,2\text{Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 428,10$.

Ejemplo 66 Preparación de N-{(1S, 2R)-2-[4-(4-aminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil}-2,2-dicloro-acetamida



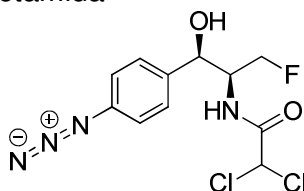
Etapas 1

Preparación de (1R,2R)-2-amino-1-(4-azido-fenil)-3-fluoropropan-1-ol



A la solución agitada de (1R,2R)-2-amino-3-fluoro-1-(4-yodo-fenil)-propan-1-ol (1 g, 3,38 mmol) en dimetilsulfóxido: agua (9:1, 10 ml) se añade NaN₃ (0,26 g, 3,99 mmol), ascorbato sódico (0,1 g, 0,50 mmol), CuSO₄·5H₂O (0,17 g, 0,68 mmol), L-prolina (78 mg, 0,67 mmol), K₂CO₃ (93 mg 0,67 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calienta hasta 60 °C durante 5 horas. Se diluye con agua fría y se extrae con acetato de etilo y se lava con exceso de agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a vacío obteniendo el producto bruto compuesto del epígrafe (0,6 g, bruto), usado como tal en la etapa siguiente. CL-EM (*m/z*): [M+H] = 211,2.

Etapla 2 Preparación de ((N-[(1S, 2R)-2-(4-azido-fenil)-1-fluorometil-2-hidroxi-etil]-2, 2-dicloro-acetamida

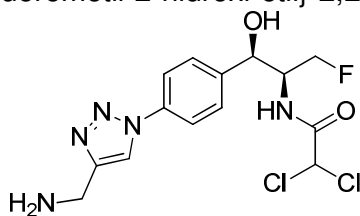


A la solución agitada de (1R,2R)-2-amino-1-(4-azido-fenil)-3-fluoro-propan-1-ol (600 mg, 2,83 mmol) en metanol (6,5 ml) se añade trietil amina (0,57 g, 5,64 mmol) y dicloroacetato de etilo (0,88 g, 5,60 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evapora a vacío obteniendo el material bruto que se purifica por cromatografía en columna eluyendo en metanol al 0,5 % en diclorometano proporcionando el compuesto del epígrafe (150 mg). RMN de ¹H (400 MHz,

DMSO- d_6) δ : 4,40-4,41 (m, 1H), 4,24-4,26 (m, 0,5H), 4,36-4,38 (m, 0,5H), 4,52-4,54 (m, 0,5H), 4,64-4,66 (m, 0,5H), 4,84 (t, 1H, J = 3,64 Hz), 5,96 (d, 1H, J = 4,24 Hz), 6,49 (s, 1H), 7,05 (d, 2H, J = 8,48Hz), 7,38 (d, 2H, J = 8,44 Hz), 8,58 (d, 1H, J = 8,98 Hz). CL-EM (m/z): $[M-H] = 318,8$.

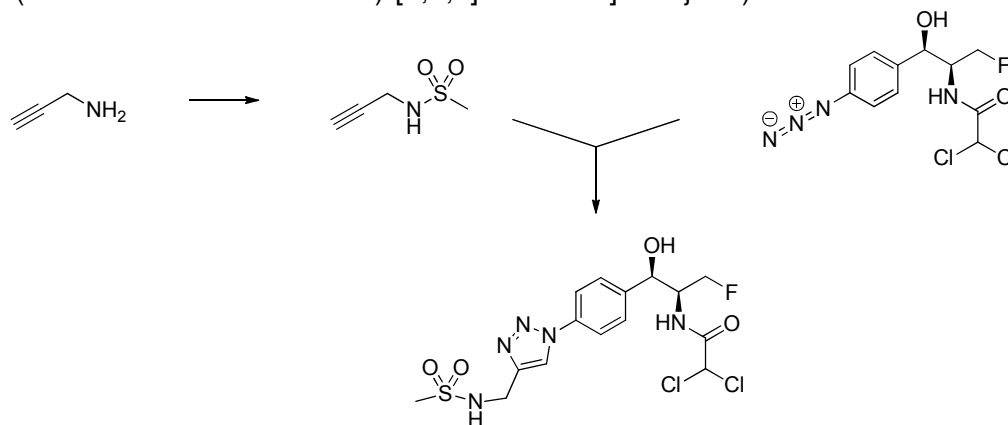
5

Etapa 3 Preparación de (N-[(1S, 2R)-2-[4-(4-aminometil-[1,2,3]triazol-1-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil]-2,2-dicloroacetamida)

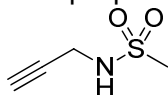


A la solución de ((N-[(1S, 2R)-2-(4-azido-fenil)-1-fluorometil-2-hidroxi-etil]-2, 2-
 10 dicloro-acetamida (150 mg, 0,465 mmol) en alcohol *terc*-butílico: agua (1:1, 3 ml) se añade ascorbato sódico (12 mg, 0,060 mmol), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (3 mg, 0,012 mmol), propargil amina (26 mg, 0,472 mmol) dando lugar a una mezcla de reacción que se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evapora a vacío obteniendo el material bruto que se purifica por
 15 cromatografía en columna eluyendo en metanol al 25-40 % en diclorometano y se lava con éter dietílico y se seca a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (25 mg). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3,84 (s, 2H), 4,23-4,29 (m, 1H), 4,30-4,34 (m, 0,5H), 4,42-4,46 (m, 0,5H), 4,58-4,61 (m, 0,5H), 4,69-4,73 (m, 0,5H), 4,93 (s ancho, 1H), 6,07 (d, 1H, J = 4,28 Hz), 6,49 (s, 1H), 7,54
 20 (d, 2H, J = 8,48 Hz), 7,81 (d, 2H, J =8,52Hz), 8,57 (s, 1H), 8,61 (d, 1H, J = 5,6 Hz). CL-EM (m/z): $[M+H] = 376,2$.

Ejemplo 67 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-{4-[4-(metanosulfonilamino-metil)-[1,2,3]triazol-1-il]-fenil}-etil)-acetamida

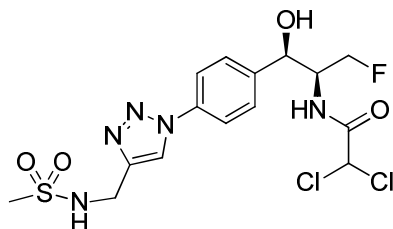


5 Etapa 1 Preparación de N-prop-2-inil-metanosulfonamida



A una solución agitada de prop-2-inilamina (1 g, 18,18 mmol) en piridina (1,5 ml) se añade cloruro de mesilo gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evapora a vacío obteniendo el producto bruto que se lava con pentano y se seca completamente proporcionando el compuesto del epígrafe bruto (3,0 g). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,36 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,32 (t, 1H, J = 2,56 Hz), 3,78 (d, J = 2,48 Hz, 2H), CL-EM (m/z): [M-H] = 131,7.

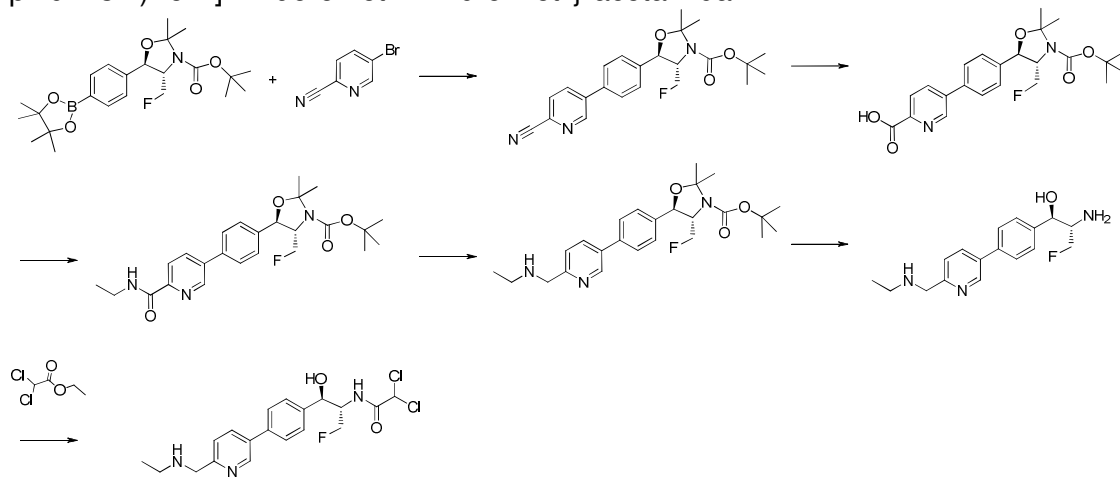
15 Etapa 2 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R, 2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(4-(metilsulfonamidometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)propan-2-il) acetamida



Seguindo el procedimiento general del Ejemplo 66, Etapa 3 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la etapa 1, Ejemplo 67 con el producto del Ejemplo 66, Etapa 2 se obtiene el compuesto del epígrafe (45 mg). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2,95 (s, 3H), 4,25-4,26 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,33-4,34 (m, 0,5H), 4,42-4,46 (m, 0,5H), 4,58-4,61 (m, 0,5H), 4,69-4,73 (m, 0,5H), 4,95 (t, 1H, $J = 3,3$ Hz), 6,08 (d, 1H, $J = 3,92$ Hz), 6,49 (s, 1H), 7,55 (d, 2H, $J = 8,56$ Hz), 7,84 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 8,64 (d, 1H, $J = 9,04$ Hz), 8,70 (s, 1H). CL-EM (m/z): $[M+H] = 453,9$.

10

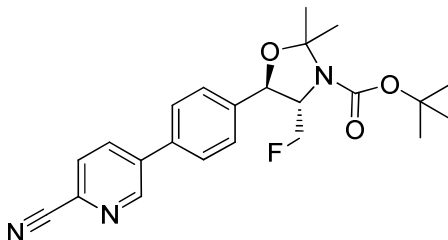
Ejemplo 68 Preparación de 2,2-dicloro-N-[(1S,2R)-2-[4-(6-etilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil]-acetamida



15 Etapa 1

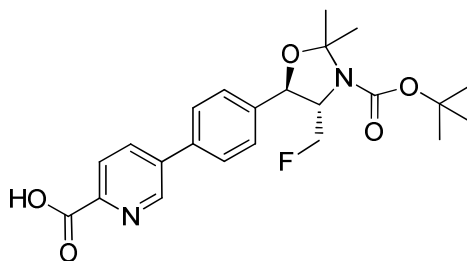
éster *terc*-butílico del ácido (4S,5R)-5-[4-(6-ciano-piridin-3-

il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico



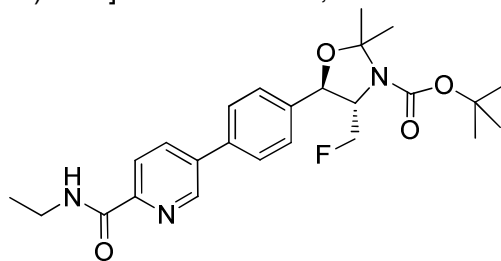
A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido (4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-carboxílico (0,75 g, 1,72 mmol) en dimetoxietano:agua (8:2, 10 ml) se añade Cs₂CO₃ (1,12 g, 3,44 mmol) y 5-bromo-piridin-2-carbonitrilo (0,347 g, 1,89 mmol). La mezcla de reacción se desgasifica con nitrógeno durante 30 minutos, seguido por adición de Pd(PPh₃)₄ (0,199 g, 0,172 mmol). La mezcla de reacción resultante se calienta hasta 90 °C durante 3 horas. Se diluye con agua (20 ml) y acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a vacío obteniendo material bruto que se purifica por cromatografía en columna eluyendo en acetato de etilo al 15 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (0,3 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆):δ: 1,43(s,9H) , 1,51 (s,3H), 1,63 (s,3H), 3,83-3,90 (m, 1H), 4,47-4,58 (m, 2H), 4,75-4,93 (m, 2H), 5,15 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 7,64 (d, 2H, *J* = 8,28 Hz), 7,87 (d, 2H, *J* = 8,24 Hz), 8,15 (d, 1H, *J* = 8,16 Hz), 8,36 (dd, 1H, *J* = 8,2 Hz, *J* = 2,2 Hz), 9,12 (d, 1H, *J* = 2,24Hz), CL-EM (*m/z*): [M+H] = 412,1.

Etapa 2 Preparación de ácido 5-[4-((4S,5R)-3-*terc*-butoxicarbonil-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il)-fenil]-piridin-2-carboxílico



A la solución de éster *terc*-butílico del ácido (4S,5R)-5-[4-(6-ciano-piridin-3-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (0,3 g, 0,729 mmol) en metanol (3 ml) se añade KOH (0,409 g, 7,29 mmol) a temperatura ambiente. La
 5 mezcla de reacción resultante se calienta a 65 °C durante 48 horas. El disolvente se evapora a vacío, se añade agua (10 ml) y la fase acuosa se lava con CH₂Cl₂. La fase acuosa se acidifica con solución saturada de ácido cítrico y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe (0,22
 10 g): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆):δ: 1,43 (s,9H) , 1,51 (s,3H), 1,64 (s,3H) , 3,84-3,90 (m, 2H), 4,45-4,59 (m, 2H), 4,77-5,0 (m, 2H), 5,14 (d, 1H, *J* = 7,2Hz), 7,61 (d, 2H, *J* = 8,08 Hz), 7,83 (d, 2H, *J* = 8,12 Hz), 8,08 (d, 1H, *J* = 8,32 Hz), 8,23 (d, 1H, *J* = 8,68 Hz), 9,0 (s, 1H). CL-EM (*m/z*): [M+H] = 431,2.

15 Etapa 3 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (4S,5R)-5-[4-(6-etilcarbamoil-piridin-3-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico



A una solución agitada de ácido 5-[4-((4S,5R)-3-*terc*-butoxicarbonil-4-

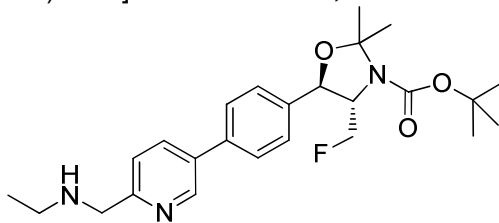
fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il)-fenil]-piridin-2-carboxílico (0,3 g, 0,697 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se añade etil amina (0,038 g, 0,837 mmol), diisopropilamina (0,27 g, 2,092 mmol) y solución al 50 % de trifenil fosfina en acetato de etilo (0,332 g, 0,66 ml, 1,046 mmol) y se agita a

5 temperatura ambiente durante 14 horas. Se diluye con agua y acetato de etilo, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío obteniendo material bruto que se purifica por cromatografía en columna eluyendo en metanol al 3 % en CH₂Cl₂ proporcionando el

10 compuesto del epígrafe (0,21 g): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆):δ: 1,13 (t, 3H, *J* = 6,98Hz), 1,44 (s,9H), 1,51 (s,3H), 1,64 (s, 3H), 3,34-3,37 (m, 2H), 3,84-3,91 (m, 1H), 4,47-4,59 (m, 1H), 4,76-4,95 (m, 2H), 5,15 (d, 1H, *J* = 7,24 Hz), 7,61 (d, 2H, *J* = 8,28 Hz), 7,83 (d, 2H, *J* = 8,24 Hz), 8,09 (d, 1H, *J* = 8,20Hz), 8,29 (dd, 1H, *J* = 8,08 Hz, *J* = 2,2 Hz), 8,84 (t, 1H, *J* = 5,68Hz), 8,93 (d, 1H, *J* =

15 1,88Hz) CL-EM (*m/z*): [M+H] = 458,1.

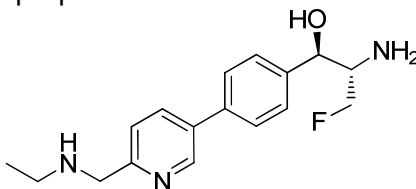
Etapas 4 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (4S,5R)-5-[4-(6-etilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico



20 A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido (4S,5R)-5-[4-(6-etilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (0,21 g, 0,459 mmol) en tetrahidrofurano seco (5,25 ml) se añade solución 2 M

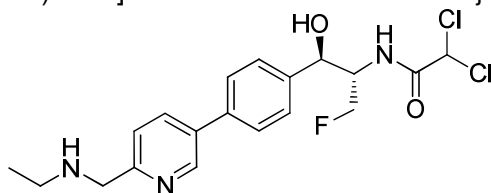
en tolueno de BH_3 ·dimetilsulfuro (0,104 g, 1,378 mmol) a 0 °C. La reacción se calienta hasta 65 °C durante 16 horas. Se inactiva con metanol (2 ml). Los volátiles se eliminan a presión reducida obteniendo material bruto que se purifica por cromatografía en columna eluyendo en metanol al 6 % en CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del epígrafe (0,05 g): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ : 1,09 (t, 3H, $J = 7,15\text{Hz}$) , 1,43 (s, 9H), 1,51 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,82-3,89 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,45-4,55 (m, 2H), 5,12 (d, 1H, $J = 7,24\text{Hz}$), 7,52 (d, 1H, $J = 8,20\text{ Hz}$), 7,57 (d, 2H, $J = 8,20\text{ Hz}$), 7,75 (d, 2H, $J = 8,24\text{Hz}$), 8,09 (dd, 1H, $J = 7,88\text{ Hz}$, $J = 2,08\text{ Hz}$), 8,84 (d, 1H, $J = 1,92\text{Hz}$). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 444$.

Etapa 5 Preparación de (1S,2S)-2-amino-1-[4-(6-etilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-3-fluoro-propan-1-ol



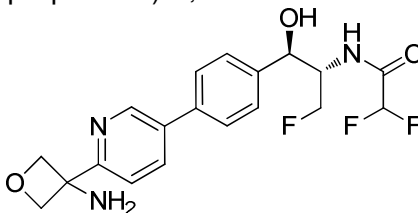
A una solución agitada de éster *terc*-butilico del ácido (4S,5R)-5-[4-(6-etilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (0,05 g, 0,112 mmol) en CH_2Cl_2 (0,2 ml) se añade ácido trifluoracético (0,2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Los volátiles se eliminan a presión reducida obteniendo material bruto que se purifica por cromatografía en columna eluyendo en metanol al 10 % en CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del epígrafe bruto (0,04 g, bruto). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 304,2$.

Etapa 6 Preparación de 2, 2-dicloro-N-((1S,2R)-2-[4-(6-etilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil}-acetamida

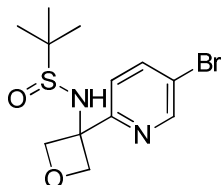


A una solución agitada de (1S,2S)-2-amino-1-[4-(6-etilaminometil-piridin-3-il)-
 5 fenil]-3-fluoro-propan-1-ol (0,04 g, 0,095 mmol, bruto) en metanol seco (0,17 ml) se añade dicloroacetato de etilo (0,03 g, 0,191 mmol) y trietilamina (0,0194 g, 0,191 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agita durante 16 horas. Los volátiles se eliminan a presión reducida obteniendo material bruto que se purifica por cromatografía en columna eluyendo en
 10 metanol al 7 % en CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del epígrafe (0,016 g):
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (t, 3H, *J* = 7,09Hz), 2,54-2,58 (m, 2H) ,
 3,30 (s, 2H), 4,19-4,22 (m, 1H) , 4,27-4,31 (m, 0,5H), 4,39-4,43 (m, 0,5H), 4,56-
 4,59 (m, 0,5H), 4,67-4,71 (m, 0,5H), 4,89-4,90 (m, 1H), 5,99 (d, 1H, *J* = 4,2Hz),
 6,52 (s, 1H), 7,45-7,50 (m, 3H), 7,65 (d, 2H, *J* = 8,2Hz), 8,02 (dd, 1H, *J* = 8,2Hz,
 15 *J* = 2,4Hz), 8,62 (d, 1H, *J* = 8,72Hz), 8,77 (d, 1H, *J* = 2,2Hz). LC-S (*m/z*): [M+H] =
 414.

Ejemplo 69 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida

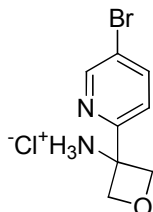


Etapa 1 Preparación de N-(3-(5-bromopiridin-2-il)oxetan-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida



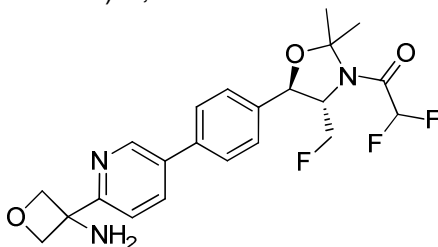
A una solución en tolueno (20 ml) de 2,5-dibromopiridina (1,93 g, 8,16 mmol) que se enfría hasta -78°C en una atmósfera de nitrógeno se añade n-butil litio (2,5 M en hexanos, 3,6 ml, 8,98 mmol) gota a gota mediante jeringa durante un período de cinco minutos. La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante diez minutos más antes de añadir 2-metil-N-(oxetan-3-ilideno)propano-2-sulfinamida (1,43 g, 8,16 mmol) de una vez como una solución concentrada en tolueno. La reacción se agita durante 30 minutos a -78 °C y durante 20 minutos a 0 °C antes de esto se inactiva con cloruro amónico saturado (5 ml). Los volátiles se eliminan por evaporación rotatoria a presión reducida. El material residual se reparte entre agua (20 ml) y cloruro de metileno (50 ml). La fase acuosa se extrae una vez más con cloruro de metileno (30 ml). Los extractos reunidos se concentraron y el material residual se somete a cromatografía ultrarrápida en columna usando un gradiente de acetona en hexanos (20 % a 75 % durante 5 volúmenes de columna) proporcionando N-(3-(5-bromopiridin-2-il)oxetan-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (850 mg): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,32 (s, 9 H) 4,91 - 4,97 (m, 2 H) 5,13 (d, 1 H) 5,34 (d, 1 H) 7,78 (d, 1 H) 8,04 (m, 1 H) 8,68 (d, 1 H); m/z (IQ) 333, 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2 Preparación de cloruro de 3-(5-bromopiridin-2-il)oxetan-3-aminio



A una solución en metanol (15 ml) de N-(3-(5-bromopiridin-2-il)oxetan-3-il)-2-metilpropano-2-sulfonamida (850 mg, 2,55 mmol) que se había enfriado hasta 0°C se añade HCl 4N en dioxano (1,3 ml, 5,2 mmol). La solución se agita
 5 durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se eliminan por evaporación rotatoria a baja presión. Después de varios ciclos de evaporación usando acetonitrilo (3 x 10 ml) se obtiene el producto del epígrafe (584 mg): m/z (IQ) 229, 231 $[M+H]^+$.

Etapa 3 Preparación de 1-((4S,5R)-5-(4-(6-(3-aminooxetan-3-il)piridin-3-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)-2,2-difluoroetanona
 10

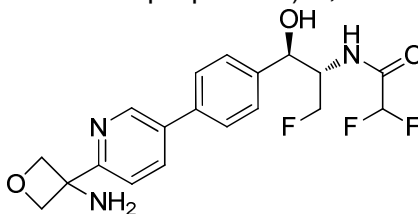


A una solución en tolueno/etanol (15 ml de tolueno, 12 ml de etanol) de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxazolidin-3-il)etanona (594 mg, 1,44 mmol) se añade
 15 cloruro de 3-(5-bromopiridin-2-il)oxetan-3-aminio (434 mg, 1,44 mmol), bicarbonato sódico (3 ml de una solución 2M) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (150 mg, 0,2 mmol)). La mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C mientras se agita bajo nitrógeno durante dos horas. La reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo (60 ml). La mezcla se lava con agua (2 x 10 ml).

La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra. El material residual se purifica sobre gel de sílice (fase móvil metanol al 6 % en cloruro de metileno) dando el compuesto del epígrafe (436 mg, 70 %): m/z (IQ) 436 $[M+H]^+$.

5

Etapas 4 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropán-2-il)-2,2-difluoroacetamida



10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la Etapa 3, Ejemplo 69 se obtiene el compuesto del epígrafe (132 mg): RMN de ^1H (400 MHz, metanol- d_4) 4,30 - 4,37 (m, 0,5 H) 4,38 - 4,49 (m, 1,5 H) 4,55 (0,5 H) 4,62 - 4,70 (m, 0,5 H) 4,82 (d, $J=6,57$ Hz, 2 H) 5,00 (d, $J=4,29$ Hz, 1 H) 5,04 (d, $J=6,57$ Hz, 2 H) 5,86 - 6,16 (m, 1 H) 7,54 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H) 7,68 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H) 7,78 (d, $J=8,84$ Hz, 1 H) 8,11 (dd, $J=8,21, 2,40$ Hz, 1 H) 8,85 (d, $J=1,77$ Hz, 1 H); m/z (IQ) 396 $[M+H]^+$.

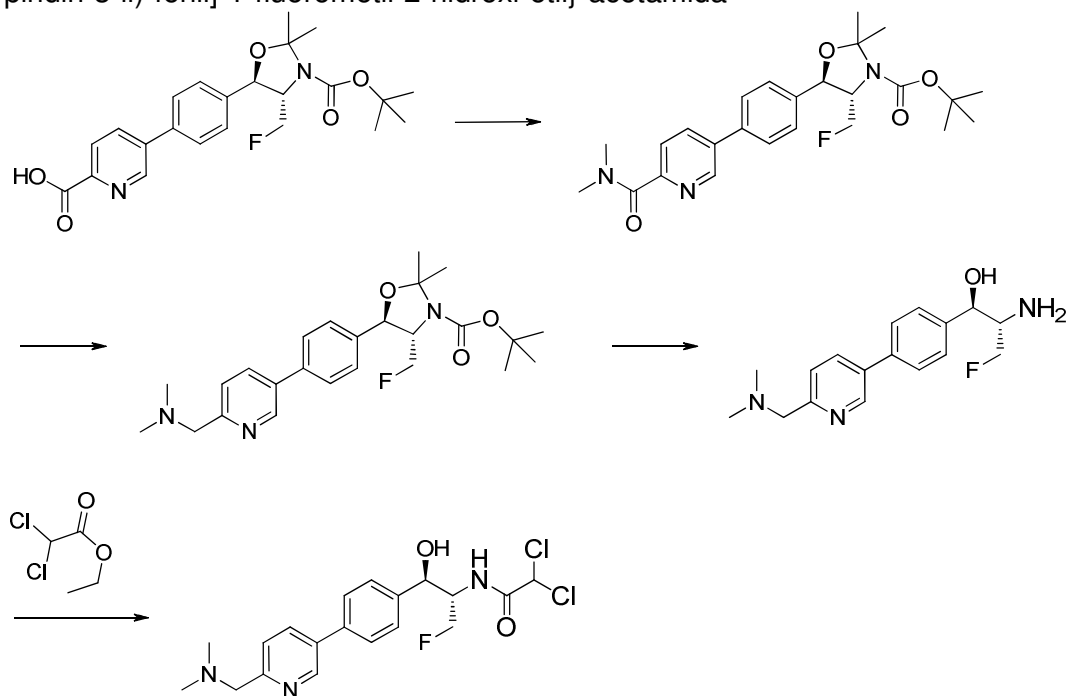
Los siguientes derivados del compuesto del epígrafe del Ejemplo 69 se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica:

- 20 (1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-il)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoro-acetamido)-3-fluoropropil dihidrogenofosfato;
(1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-il)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloro-acetamido)-

3-fluoropropilo dihidrogenofosfato; y

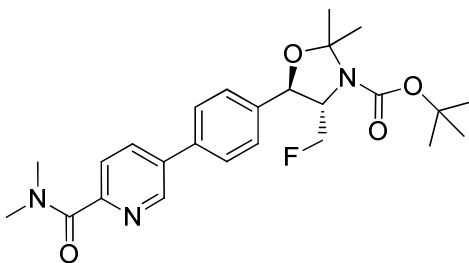
N-((1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-dicloroacetamida.

- 5 Ejemplo 70 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1S, 2R)-2-[4-(6-dimetilamino-metil-piridin-3-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil)-acetamida



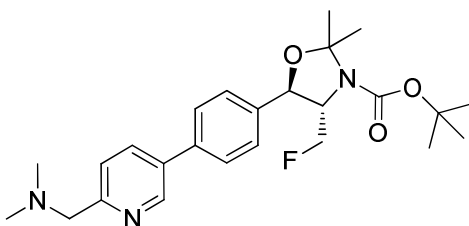
Etapa 1 Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (4S,5R)-5-[4-(6-dimetilcarbamoil-piridin-3-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-

10 carboxílico



A una solución agitada de ácido 5-[4-((4S,5R)-3-*tert*-butoxicarbonil-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il)-fenil]-piridin-2-carboxílico (220 mg, 0,511 mmol) en tetrahidrofurano seco (6 ml) se añade solución de N,N-dimetil amina, 2 M en tetrahidrofurano (28 mg, 0,31 ml, 0,61 mmol), diisopropilamina (198 mg, 1,534 mmol) y solución al 50 % de trifenilfosfina en acetato de etilo (244 mg, 0,49 ml, 0,767 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agita a la misma temperatura durante 14 horas. Se diluye con agua y acetato de etilo, se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica reunida se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío a presión reducida obteniendo material bruto que se purifica por cromatografía en columna eluyendo en metanol al 3 % en CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del epígrafe (100 mg): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,44 (s,9H) , 1,51 (s,3H), 1,64 (s,3H), 3,00 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 3,60-3,61 (m, 0,5H), 3,84-3,90 (m, 1,5H), 4,00-4,05 (m, 0,5H), 4,08-4,12 (m, 0,5H), 5,13 (d, 1H, *J* = 7,24 Hz), 7,60 (d, 2H, *J* = 8,24 Hz), 7,64 (d, 1H, *J* = 8,20 Hz), 7,81 (d, 2H, *J* = 8,32Hz), 8,22 (dd, 1H, *J* = 8,16 Hz, *J* = 2,32 Hz), 8,91 (d, 1H, *J* = 1,88Hz), CL-EM (*m/z*): [M+H] = 458,2.

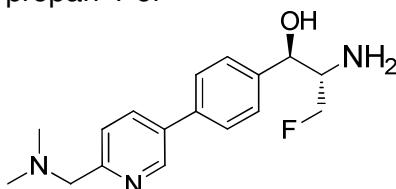
Etapa 2 Preparación de éster *tert*-butílico del ácido (4S,5R)-5-[4-(6-dimetilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico



A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido (4S,5R)-5-[4-(6-dimetilcarbamoyl-piridin-3-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (260 mg, 0,569 mmol) en tetrahidrofurano seco (6,5 ml) se añade solución 2M en tolueno de $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (130 mg, 1,708 mmol) a 0 °C. La reacción se calienta hasta 65 °C durante 16 horas. Se añade metanol a la mezcla de reacción y se calienta a 65 °C durante 2 horas. Los volátiles se eliminan a presión reducida obteniendo material bruto que se purifica por cromatografía en columna eluyendo en metanol al 5 % en CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del epígrafe (50 mg): CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 444$.

10

Etapa 3 Preparación de (1S,2S)-2-amino-1-[4-(6-dimetilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-3-fluoro-propan-1-ol

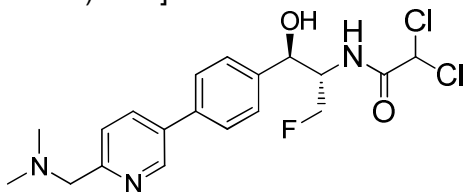


A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido (4S,5R)-5-[4-(6-dimetilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxílico (80 mg, 0,180 mmol) en CH_2Cl_2 (0,32 ml) se añade ácido trifluoracético (0,32 ml). La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se eliminan los volátiles a presión reducida obteniendo material bruto que se purifica por cromatografía en columna eluyendo en metanol al 40 % en CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del epígrafe (60 mg). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 304,1$.

20

Etapa 4 Preparación de 2,2-dicloro-N-[(1S,2R)-2-[4-(6-

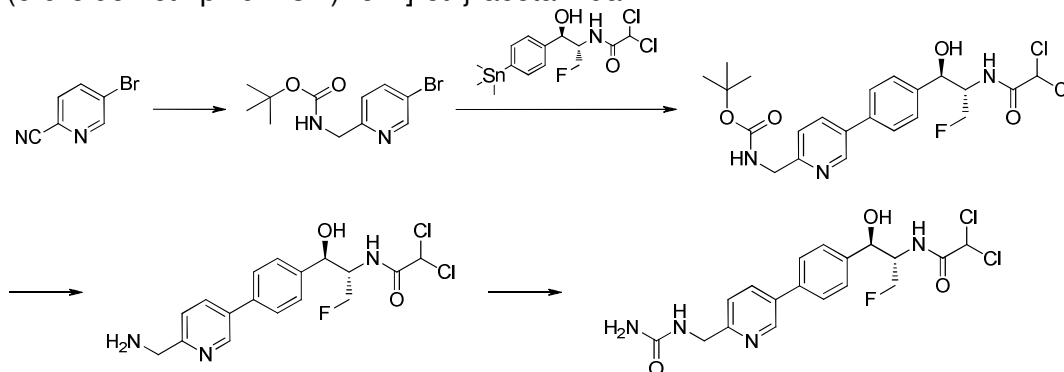
dimetilamino-metil-piridin-3-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil}-acetamida



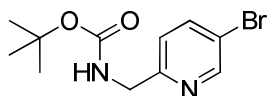
A una solución agitada de (1S,2S)-2-Amino-1-[4-(6-dimetilaminometil-piridin-3-il)-fenil]-3-fluoro-propan-1-ol (60 mg, 0,143 mmol) en metanol seco (0,26 ml) se
 5 añade dicloroacetato de etilo (45 mg, 0,287 mmol) y trietilamina (29 mg, 0,287 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agita durante 24 horas. El disolvente se evapora a vacío y el material bruto se purifica por cromatografía en columna eluyendo en metanol al 6 % en CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del epígrafe (13 mg): RMN de ¹H (400 MHz,
 10 DMSO-d₆) δ: 2,20 (s, 6H) , 3,54 (s, 2H), 4,17-4,24 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 0,5H), 4,39-4,41 (m, 0,5H), 4,56-4,58 (m, 0,5H), 4,59-4,71 (m, 0,5H), 4,89 (m, 1H), 4,99 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 6,52 (s, 1H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,68 (d, 2H, *J* = 8,24 Hz), 8,03 (dd, 1H, *J*₁ = 8,08 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 8,64 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 8,77 (d, 1H, *J* = 2,04 Hz). CL-EM (*m/z*): [M+H] = 414.

15

Ejemplo 71 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6-ureidometil-piridin-3-il)-fenil]-etil)-acetamida



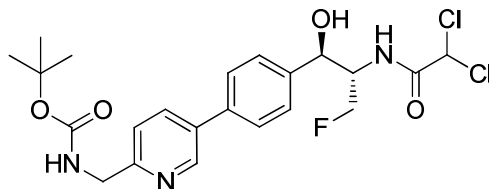
Etapa 1 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (5-bromo-piridin-2-ilmetil)-carbámico



- 5 A una solución de 5-bromo-piridin-2-carbonitrilo (2 g, 10,92 mmol, 1 eq) en metanol (20,0 ml) se añade $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,259 g, 1,09 mmol, 0,1 eq) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,76 g, 21,85 mmol, 2 eq). A esta mezcla resultante se añade NaBH_4 (0,830 g, 21,57 mmol, 2 eq) a 0 °C (NaBH_4 se añade en porciones). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evapora a vacío y el residuo se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora el disolvente a vacío dando material bruto que se purifica por cromatografía en columna eluyendo en acetato de etilo al 10 %/*n*-Hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (1,2 g): RMN de ^1H (400
- 10 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (s, 9H), 4,37 (d, 2H, $J=5,52$ Hz), 5,41 – 5,44 (s ancho, 1H), 7,18 (d, 1H, $J=8,32$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J_1=2,26$ Hz, $J_2=8,30$ Hz), 8,58 (d, 1H, $J=4$ Hz). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 286,9$.

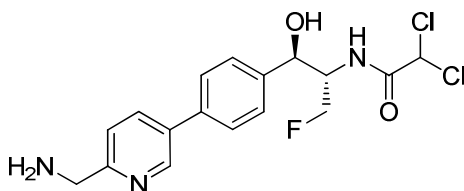
Etapa 2 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (5-{4-[(1R,2S)-2-(2,2-dicloro-acetilamino)-3-fluoro-1-hidroxi-propil]-fenil}-piridin-2-ilmetil)-carbámico

20



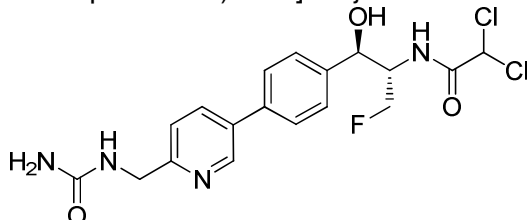
A una solución del producto de la Etapa 1, Ejemplo 71 (1,4 g, 3,16 mmol) en *N*-Metil-2-pirrolidona (70,0 ml) se añade éster *tert*-butílico del ácido (5-bromopiridin-2-ilmetil)-carbámico (0,905 g, 3,16 mmol) y cloruro de litio (0,399 g, 9,501 mmol). La solución resultante se burbujea con nitrógeno gas durante 15 minutos y se añade Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,222 g, 0,316 mmol). La mezcla de reacción resultante se calienta hasta 60 °C durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a vacío dando un material bruto, que se purifica seguidamente usando cromatografía en columna eluyendo en metanol al 10 % en CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del epígrafe (220 mg): CL-EM (*m/z*): [M+H] = 483,8.

Etapa 3 Preparación de sal del ácido trifluoracético de N-{(1*S*,2*R*)-2-[4-(6-aminometil-piridin-3-il)-fenil]-1-luorometil-2-hidroxi-etil}-2,2-dicloro-
15 acetamida



A una solución de éster *tert*-butílico del ácido (5-{4-[(1*R*,2*S*)-2-(2,2-dicloroacetilamino)-3-fluoro-1-hidroxi-propil]-fenil}-piridin-2-ilmetil)-carbámico (0,212 g, 0,437 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añade trietilamina (1,0 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evapora a vacío dando un residuo, que se destila con tolueno (2 x 5 ml) proporcionando el compuesto del epígrafe (0,250 g): CL-EM (*m/z*): M+H = 386,1.

Etapa 4 Preparación de 2, 2-dicloro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6-ureidometil-piridin-3-il)-fenil]-etil)-acetamida

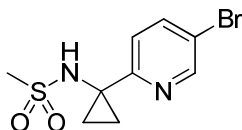


- 5 A una solución del producto de la etapa 3, Ejemplo 71 (0,250 g, 0,649 mmol) mezclado con 1,4-dioxano (16,0 ml) y agua (4,0 ml) se añade isocianato potásico (0,057 g, 0,714 mmol). La mezcla de reacción resultante se calienta hasta 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfría y se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y
- 10 salmuera, se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a vacío dando un material bruto que se purifica usando cromatografía en columna eluyendo en metanol al 2 % en CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del epígrafe (0,018 g): RMN DE ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 4,20-4,22 (m, 1H), 4,22-4,24 (m, 0,5H), 4,30 (d, 2H, J= 6 Hz), 4,39-4,43 (m, 0,5H), 4,56-4,59 (m,
- 15 0,5H), 4,67-4,71 (m, 0,5H), 4,89 (t, 1H, J=3,6 Hz), 5,65 (s, 2H), 6,00 (d, 1H, J= 3,1 Hz), 6,52 (s, 1H), 6,56 (t, 1H, J= 5,68 Hz), 7,35 (d, 1H, J=8,16 Hz), 7,46 (d, 2H, J=8,2 Hz), 7,66 (d, 2H, J=8,24 Hz), 8,02-8,05(dd, 1H, J₁=2,32 Hz, J₂=8,16 Hz), 8,65 (d, 1H, J=8,84 Hz), 8,78 (d, 1H, J=2,08 Hz). CL-EM (m/z): [M+H] = 429,0.

20

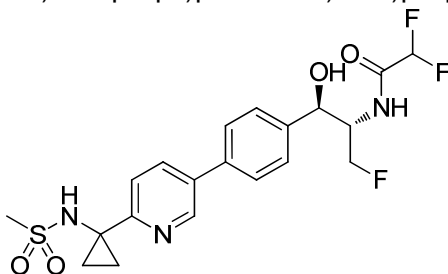
Ejemplo 72 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(1-(metilsulfonamido)ciclopropil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida

Etapa 1 Preparación de N-(1-(5-bromopiridin-2-il)ciclopropil)metano-sulfonamida



- 5 Se disuelve sal clorhidrato de 1-(5-bromopiridin-2-il)ciclopropanamina disponible de forma comercial (494 mg, 1,73 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ (11,5 ml, 0,15M) y se habían añadido a la misma 3,1eq. de trietilamina (543 mg, 5,36 mmol). Se añaden entonces 1,1eq. de cloruro de metanosulfonilo (218 mg, 1,9 mmol) y la mezcla se agita durante 16 horas. Se añade diclorometano (20 ml) y
10 se lava con NaHCO₃ (sat, ac). El disolvente se evapora dando el compuesto del epígrafe (310 mg): *m/z* (IQ) 293 [M+H].

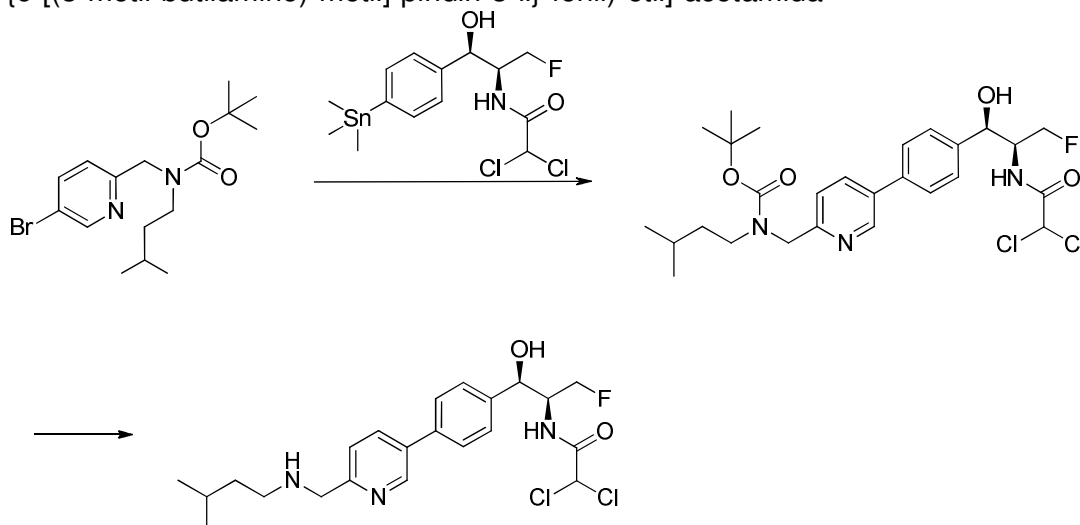
Etapa 2 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(1-(metilsulfonamido)ciclopropil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



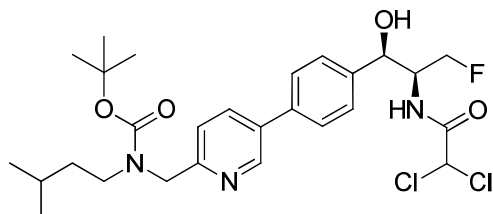
- 15 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 9 - Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto del Ejemplo 72 – Etapa 1 y Ejemplo 17 – Etapa 3 se obtiene el compuesto del epígrafe (310 mg): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ:1,4-1,45 (m, 2H), 1,45-1,5 (m, 2H), 2,9 (s, 3H), 4,2-4,35 (m, 1,5H), 4,35-4,45 (m, 0,5H), 4,45-4,6 (m, 0,5H), 4,6-4,7 (m, 0,5H), 4,85
20 4,35 (m, 1,5H), 4,35-4,45 (m, 0,5H), 4,45-4,6 (m, 0,5H), 4,6-4,7 (m, 0,5H), 4,85

(t, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,2 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,8 (d, 1H). m/z (IQ) 458 [M+H].

Ejemplo 73 Preparación de 2,2-dicloro-N-[(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-{6-[(3-metil-butilamino)-metil]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-acetamida



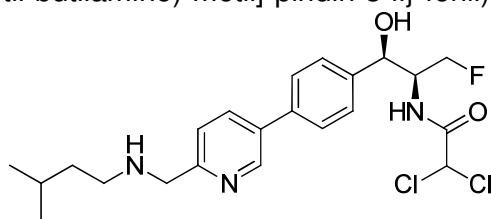
Etapa 1 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (5-{4-[(1R,2S)-2-(2,2-dicloro-acetilamino)-3-fluoro-1-hidroxi-propil]-fenil}-piridin-2-ilmetil)-(3-metil-butil)-carbámico



A una solución de 2,2-dicloro-N-[(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-trimetil estannanil-fenil)-etil]-acetamida (100 mg, 0,226 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (1,5 ml) se añade éster *terc*-butílico del ácido (5-bromo-piridin-2-ilmetil)-(3-metil-butil)-carbámico (81 mg, 0,226 mmol) y la solución resultante se burbujea

con nitrógeno gas durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se añade $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21 mg, 0,022 mmol) y $\text{P}(2\text{-fur})_3$ (11 mg, 0,045 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calienta hasta 80 °C durante 18 horas. Se enfría, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora el disolvente a vacío dando un material bruto que se purifica usando cromatografía en columna eluyendo en metanol al 2,4 % en CH_2Cl_2 proporcionando el compuesto del epígrafe (10 mg). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 556,1$.

- 10 Etapa 2 Preparación de 2,2-dicloro-N-[(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-(4-{6-[(3-metil-butilamino)-metil]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-acetamida



- A una solución de éster *terc*-butilico del ácido (5-{4-[(1R, 2S)-2-(2,2-dicloro-acetilamino)-3-fluoro-1-hidroxi-propil]-fenil}-piridin-2-ilmetil)-(3-metil-butil)-carbámico (8 mg, 0,014 mmol) en CH_2Cl_2 seco (0,04 ml) se añade ácido trifluoracético (0,04 ml) y la mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evapora a vacío obteniendo un material bruto pardo, que se lava con éter dietílico: pentano (1:9), dando el compuesto del epígrafe (8 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 (d, 6H, $J = 6,40$ Hz), 1,52-1,58 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 1H), 3,01 (s ancho, 1H), 4,20-4,23 (m, 2H), 4,29-4,31 (m, 0,5H), 4,36-4,38 (m, 2H), 4,40-4,44 (m, 0,5H), 4,57-4,59 (m, 0,5H), 4,70-4,71 (m, 0,5H), 4,91-4,93 (m, 1H),

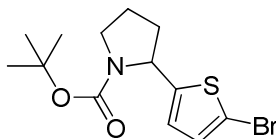
6,02 (d, 1H, $J = 4,28$ Hz), 6,52 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, $J = 8,24$), 7,57 (d, 1H, $J = 8,16$ Hz), 7,73 (d, 2H, $J = 8,28$ Hz), 8,19 (dd, 1H, $J_1 = 8,16$ Hz, $J_2 = 2,32$ Hz), 8,65 (d, 1H, $J = 8,96$ Hz), 8,96 (d, 1H, $J = 1,96$ Hz), 9,00 (s ancho, 2H). CL-EM (m/z): $[M+H] = 456,1$.

5

Ejemplo 74 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(5-(pirrolidin-2-il)tiofen-2-il)fenil)propan-2-il)acetamida

Etapas 1 Preparación de 2-(5-bromotiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

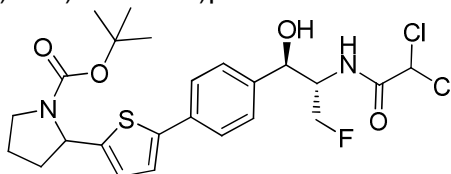
10



A una solución agitada de 2-(5-bromotiofen-2-il)-pirrolidina disponible de forma comercial (0,986 g, 4,25 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añade K_2CO_3 (1,21 g, 8,49 mmol) y agua (10 ml). La mezcla se enfría hasta 0 °C, y se añade dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,02 g, 2,40 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente y se agita durante 16 h. La mezcla de reacción se concentra a vacío. El material bruto se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se filtra a través de gel de sílice fina y se concentra proporcionando el compuesto del epígrafe (1,48 g): RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,32 – 1,52 (m, 9H), 1,86 – 2,06 (m, 3H), 2,16 – 2,31 (m, 1H), 3,35 – 3,58 (m, 2H), 4,91 - 5,15 (m, 1H), 6,61 (s ancho, 1H), 6,85 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H). m/z (IQ) $M+H$ 332,0.

20

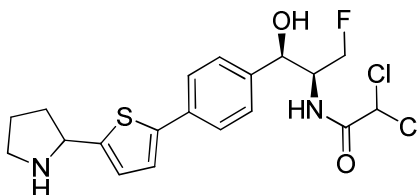
Etapa 2 Preparación de 2-(5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-dicloro-acetamido)-3-fluoro-1-hidroxipropil)fenil)tiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada de 2-(5-bromotiofen-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,750 g, 2,26 mmol), 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(trimetilestannil)fenil)propan-2-il)acetamida (1,0 g, 2,26 mmol), y tri(furan-2-il)fosfina (105 mg, 0,452 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidona (10 ml) desgasificada con nitrógeno se añade $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (207 mg, 0,226 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta 80 °C durante 5 horas y luego se deja a temperatura ambiente 70 horas. La mezcla de reacción se reparte entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La fase orgánica se aísla y se concentra a vacío dando el material bruto, que se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo en acetato de etilo al 0 - 100 % en heptano dando el compuesto del epígrafe (559 mg): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,32 – 1,52 (m, 9H), 1,89 - 2,15 (m, 3H), 2,21 – 2,37 (m, 1H), 2,59 - 2,78 (m, 1H), 3,40 - 3,66 (m, 2H), 4,25-4,38 (m, 1H), 4,43-4,49 (m, 0,5H), 4,54-4,62 (m, 1H), 4,66-4,73 (m, 0,5H), 5,01-5,25 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), 6,83 (s ancho, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H). m/z (IQ) $\text{M}^+\text{b}^+ \text{C}+\text{H}$ 431,0.

20

Etapa 3 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(5-(pirrolidin-2-il)tiofen-2-il)fenil)propan-2-il)acetamida

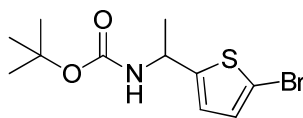


Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la etapa 3, Ejemplo 74 se obtiene el compuesto del epígrafe (257 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6)
 5 δ : 1,60-2,01 (m, 3H), 2,18 - 2,33 (m, 1H), 2,89 - 3,21 (m, 2H), 3,31 - 3,6 (m, 2H), 4,09 - 4,33 (m, 2H), 4,37 - 4,44 (m, 0,5H), 4,52 - 4,62 (m, 1H), 4,64 - 4,71 (m, 0,5H), 4,83 - 4,89 (m, 1H), 5,96 (s ancho, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,92 - 7,12 (m, 1H), 7,26 - 7,41 (m, 2H), 7,50 - 7,59 (m, 2H), 8,55 - 8,62 (m, 1H): m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 431,0.

10

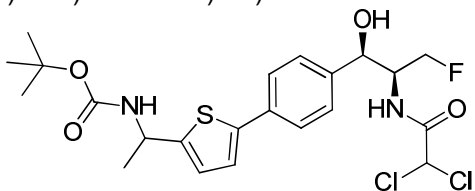
Ejemplo 75 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(5-(1-aminoetil)tiofen-2-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida

Etapa 1 Preparación de (1-(5-bromotiofen-2-il)etil)carbamato de
 15 *tert*-butilo



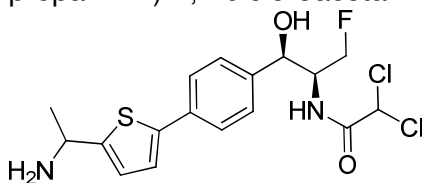
El compuesto se prepara a partir de 1-(5-bromotiofen-2-il)etanamina disponible de forma comercial (992 mg, 4,09 mmol) de una forma análoga al Ejemplo 74 Etapa 1 dando el compuesto del epígrafe (1,25 g): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,46 (s, 9H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 4,78 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 6,70
 20 (dd, J = 3,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

Etapla 2 Preparación de (1-(5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-dicloro-acetamido)-3-fluoro-1-hidroxipropil)fenil)tiofen-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo



El compuesto se prepara a partir de (1-(5-bromotiofen-2-il)etil)-carbamato de *tert*-butilo (138 mg, 0,45 mmol) y 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(trimetilestannil)fenil)propan-2-il)acetamida (200 mg, 0,45 mmol) de una forma análoga al Ejemplo 74, Etapa 2 dando el compuesto del epígrafe (70 mg): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,47 (s, 9H), 1,57 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,68 (s ancho, 1H), 4,25 - 4,38 (m, 1H), 4,42 - 4,48 (m, 0,5H), 4,53 - 4,60 (m, 1H), 4,65 - 4,72 (m, 0,5H), 4,77 - 4,89 (m, 1H), 4,98 - 5,09 (m, 1H), 5,11 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,55 (m, 2H).

Etapla 3 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(5-(1-aminoetil)tiofen-2-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida

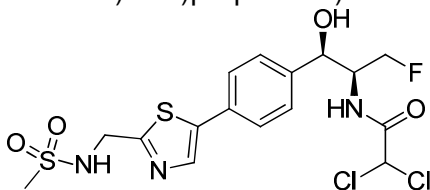


Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la etapa 2, Ejemplo 75 se obtiene el compuesto del epígrafe (8,3 mg): m/z (IQ) $M+H$ 406,0.

20

Ejemplo 76 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(2-

(metilsulfonamidometil)tiazol-5-il)fenil)propan-2-il)acetamida

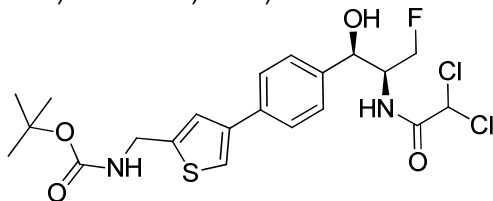


El compuesto se prepara a partir de N-((1R,2S)-1-(4-(2-(aminometil)tiazol-5-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida (30 mg, 0,06 mmol)
 5 de una forma análoga al Ejemplo 3 dando el compuesto del epígrafe (6,5 mg):
 m/z (IQ) M^+ 470.

Ejemplo 77 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(5-(aminometil)tiofen-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida

10

Etapas 1 Preparación de ((4-(4-((1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoro-1-hidroxipropil)fenil)tiofen-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

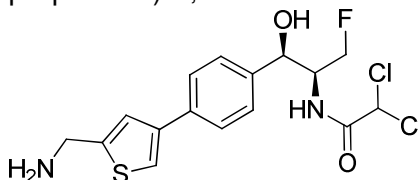


El compuesto se prepara a partir de ((4-bromotiofen-2-il)metil)-carbamato de
 15 *terc*-butilo (132 mg, 0,45 mmol) y 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(trimetilestannil)fenil)propan-2-il)acetamida (200 mg, 0,45 mmol) de una forma
 análoga al Ejemplo 2 dando el compuesto del epígrafe (45 mg): RMN de ^1H
 (400 MHz, CDCl_3) 1,47 (s, 9H), 2,73 (s ancho, 1H), 4,26 - 4,38 (m, 1H), 4,39 -
 4,52 (m, 2,5H), 4,53 - 4,61 (m, 1H), 4,65 - 4,72 (m, 0,5H), 4,87 - 5,03 (m, 1H),
 20 5,12 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,32

(d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,54 (m, 2H).

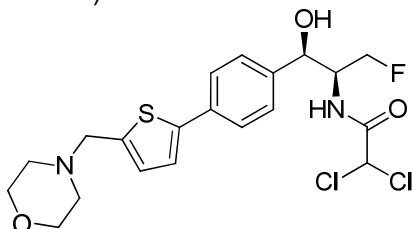
Etapa 2 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(5-(aminometil)tiofen-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida

5



Seguindo el procedimiento general del Ejemplo 2, Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la Etapa 1, Ejemplo 77, se obtiene el compuesto del epígrafe (25,8 mg): m/z (IQ) M-OH+H 374,0.

10 Ejemplo 78 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(5-(morfolino-metil)tiofen-2-il)fenil)propan-2-il)acetamida



Seguindo el procedimiento general del Ejemplo 22, Etapa 1 y realizando variaciones no críticas pero usando 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-yodofenil)propan-2-il)acetamida (150 mg, 0,34 mmol) y 4-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)metil)morfolina (114 mg, 0,37 mmol), seguido por el procedimiento general del Ejemplo 2, etapa 2, se obtiene el compuesto del epígrafe (50 mg): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,66 (s ancho, 1H), 2,53 (t, 4H), 3,71 (s, 2H), 3,75 (t, 4H), 4,25 - 4,38 (m, 1H), 4,42 - 4,48 (m, 0,5H), 4,53-4,60 (m, 1H), 4,65 - 4,71 (m, 0,5H), 5,11 (d, 1H), 5,87 (s,

20

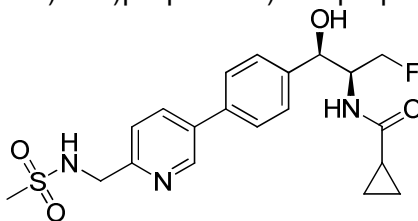
1H), 6,89 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,59 (m, 2H).

Ejemplo 79 Preparación de N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)ciclopropano-carboxamida

Etapa 1 Preparación de N-((5-(4-((1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-hidroxipropil)fenil)piridin-2-il)metil)metanosulfonamida

10 Se disuelve (4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (1800 mg, 3,64 mmol) en diclorometano (20 ml), y se trata con ácido trifluoracético (5,4 ml), durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con tolueno (30 ml) y se concentra hasta un jarabe. El compuesto bruto obtenido se
15 basifica con bicarbonato sódico acuoso, se extrae con acetato de etilo. Los extractos se secan sobre Na_2SO_4 , se filtra, y se concentra dando el compuesto del epígrafe (1110 mg): m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 354.

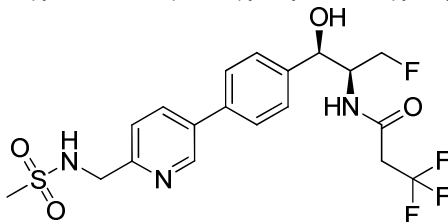
Etapa 2 Preparación de N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)ciclopropanocarboxamida



Una mezcla de amino alcohol (100 mg, 0,28 mmol), ácido

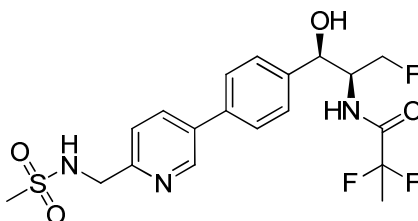
ciclopropanocarboxílico (25 mg, 0,28 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio (118 mg, 0,31 mmol) y diisopropiletilamina (0,150 ml, 0,85 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtra y se purifica usando HPLC dando el compuesto del epígrafe (30 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (0,5-0,7 (m, 4H), 1,67-1,80 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 4,16-4,41 (m, 4H), 4,45-4,70 (m, 1H), 4,81-4,94 (m, 1H), 5,84 (dd, 1H), 7,43-7,62 (m, 3H), 7,66-7,79 (m, 3H), 8,05-8,19 (m, 2H), 8,85 (d, 1H). m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 422.

- 10 Ejemplo 80 Preparación de 3,3,3-trifluoro-*N*-((1*R*,2*S*)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)propanamida



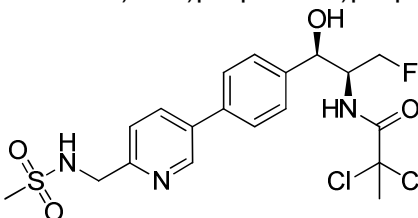
- Si siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 - Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando ácido 3,3,3-trifluoropropanoico se obtiene el compuesto del epígrafe (40 mg). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,95 (s, 3H), 4,19-4,39 (m, 3,5H), 4,49-4,57 (m, 0,5H), 4,60-4,69 (m, 0,5H), 4,82-4,91 (m, 1H), 5,90 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,66-7,79 (m, 3H), 8,10 (dd, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,82 (d, 1H). m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 578.

- 20 Ejemplo 81 Preparación de 2,2-difluoro-*N*-((1*R*,2*S*)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)propanamida



Seguindo el procedimiento general del Ejemplo 1 - Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando ácido 2,2-difluoropropanoico se obtiene el compuesto del epígrafe (40 mg). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 1,63 (t, 3H),
 5 2,95 (s, 3H), 4,27-4,39 (m, 3,5H), 4,44-4,51 (m, 0,5H), 4,52-4,59 9m, 0,5H), 4,64-4,70 (m, 0,5H), 4,86-4,92 (m, 1H), 5,80 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,66-7,74 (m, 3H), 8,11 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,83 (d, 1H). *m/z* (IQ) M+H 446.

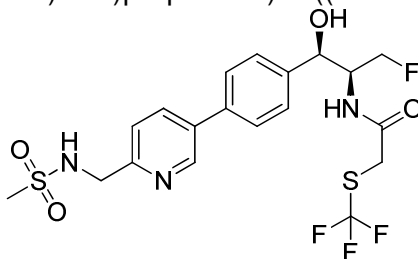
Ejemplo 82 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(
 10 (metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)propanamida



Seguindo el procedimiento general del Ejemplo 1 - Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando ácido 2,2-dicloropropanoico se obtiene el compuesto del epígrafe (33 mg): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 2,95 (s, 3H),
 15 4,23-4,36 (m, 3,5H), 4,37-4,44 (m, 0,5H), 4,48-4,63 (m, 1H), 4,67-4,75 (m, 0,5H), 4,90-4,97 (m, 1H), 5,90-5,97 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,66-7,74 (m, 3H), 8,06-8,16 (m, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,83 (d, 1H). *m/z* (IQ) M+H 478.

Ejemplo 83 Preparación de N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(metil-

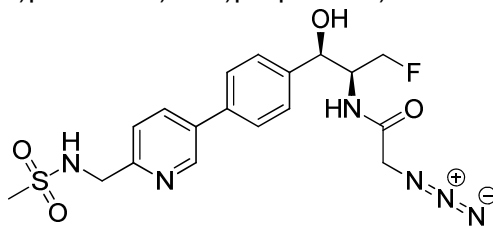
sulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)-2-((trifluorometil)-tio)acetamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 - Etapa 2 y realizando
5 variaciones no críticas pero usando ácido 2-((trifluorometil)tio)acético se
obtiene el compuesto del epígrafe (35 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6)
2,95 (s, 3H), 3,72-3,83 (ABq, 2H), 4,18-4,38 (m, 4H), 4,48-4,55 (m, 0,5H), 4,60-
4,67 (m, 0,5H), 4,85-4,92 (m, 1H), 5,90-5,92 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,53 (d, 1H),
7,64-7,74 (m, 3H), 8,10 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,82 (d, 1H). m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$ 496.

10

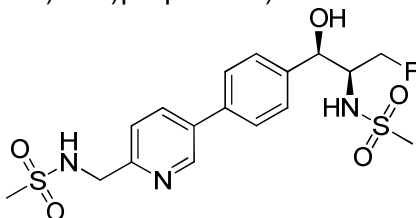
Ejemplo 84 Preparación de 2-azido-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(
(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



15 A una suspensión de N-((5-(4-((1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-hidroxipropil)
fenil)piridin-2-il)metil)metanosulfonamida (800 mg, 2,26 mmol) en acetato de
etilo/ NaHCO_3 acuoso (1:1) (10 ml) se añade lentamente bromuro de
bromoacetilo (900 mg, 4,5 mmol) durante un período de 20 minutos. La fase
orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x 10 ml).

El extracto reunido se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra obteniendo producto bruto. *m/z* (IQ) M+H 474. Una mezcla de bromuro bruto (500 mg) y azida de sodio (470 mg, 7,0 mmol) en dimetilformamida (6 ml) se calienta durante 30 min a 50 °C. La reacción se enfría, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (3x 15 ml). El extracto reunido se seca sobre Na₂SO₄, se concentra a vacío y luego el producto bruto obtenido se purifica en columna sobre gel de sílice usando metanol de 0 a 5 % /CH₂Cl₂ dando el compuesto del epígrafe (300 mg): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 2,95 (s, 3H), 3,71-3,87 (m, 2H), 4,22-4,42 (m, 4H), 4,47-4,58 (m, 0,5H), 4,50-4,70 (m, 0,5H), 4,83-4,93 (m, 1H), 5,83-5,93 (m, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,64-7,77 (m, 3H), 8,06-8,20 (m, 2H), 8,83 (d, 1H). *m/z* (IQ) M+H 437.

Ejemplo 85 Preparación de N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)metanosulfonamida



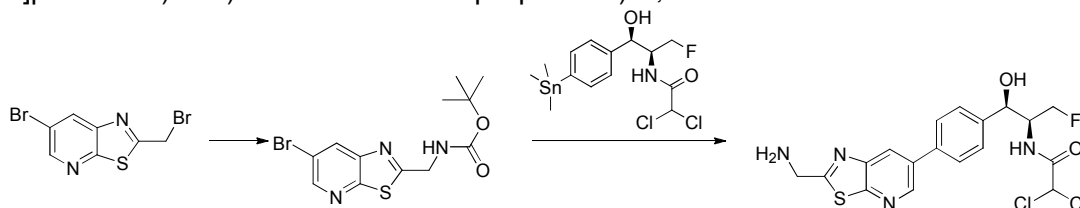
15

A una suspensión de N-((5-(4-((1R,2S)-2-amino-3-fluoro-1-hidroxipropil)fenil)piridin-2-il)metil)metanosulfonamida (100 mg, 0,28 mmol) en acetato de etilo/ NaHCO₃ acuoso (1:1) (2 ml) se añade lentamente cloruro de metanosulfonilo (50 mg, 0,42 mmol) durante un período de 20 minutos. La reacción se diluye con agua (2 ml) y se extrae con acetato de etilo (3x 5 ml). La solución orgánica reunida se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El producto bruto se purifica usando HPLC dando el compuesto del epígrafe (60 mg): RMN

20

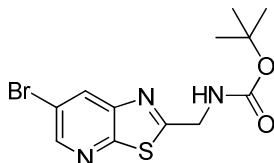
de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) 2,55 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,67-3,80 (m, 1H), 4,18-4,26 (m, 0,5H), 4,31-4,40 (m, 2,5H), 4,48-4,55 (m, 0,5H), 4,60-4,67 (m, 0,5H), 4,80-4,87 (m, 1H), 5,83-5,93 (m, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,70-7,79 (m, 3H), 8,20-8,26 (m, 1H), 8,90 (d, 1H). m/z (IQ) $\text{M}+\text{H}$
 5 432.

Ejemplo 86 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(2-(aminometil)thiazolo[5,4-b]piridin-6-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida



10

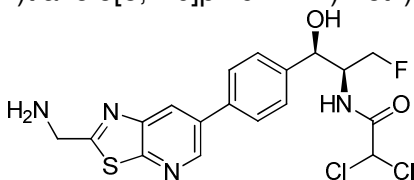
Etapla 1 Preparación de ((6-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)metil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de 6-bromo-2-(bromometil)thiazolo[5,4-b]piridina (800 mg, 2,60
 15 mmol) (Journal of Medicinal Chemistry, 53(10), 3927-3936; 2010) en tetrahydrofurano (10 ml) se añade hidróxido amónico (2 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentra, se diluye con agua (5 ml) y se extrae usando acetato de etilo (3x 10 ml). Los extractos se secan sobre Na_2SO_4 y se concentra obteniendo producto bruto (650 mg). m/z
 20 (IQ) $\text{M}+$ 244. A una solución de amina bruta (350 mg, 1,43 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) y NaHCO_3 acuoso (2 ml) se añade BOC anhídrido y la

mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (5 ml). La solución orgánica reunida se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío dando el compuesto del epígrafe (400 mg): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,50 (s, 9H), 4,74 (d, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,62 (s, 1H). m/z (IQ) $M+2$ 346.

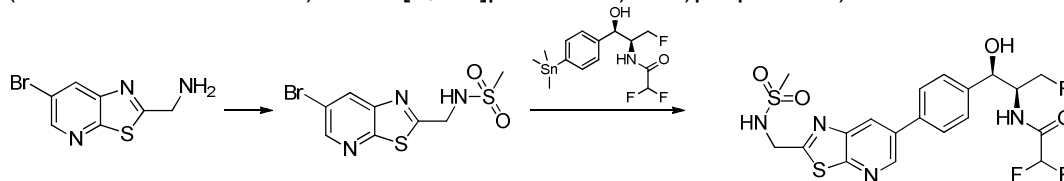
Etapa 2 Preparación de ((6-(4-((1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-



Una mezcla de ((6-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (156 mg, 0,45 mmol), 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(trimetilestannil)fenil)-propan-2-il)acetamida (200 mg, 0,45 mmol) y tris(2-furil)fosfina (21 mg, 0,090 mmol) Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (41 mg, 0,045 mmol) en dimetilformamida (2,5 ml) se calienta a 65 °C durante 3 horas bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla se enfría, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (3x 10 ml). Los extractos se secan sobre Na_2SO_4 y se concentra obteniendo el compuesto del epígrafe bruto. m/z (IQ) $M+1$ 543. A una solución de carbamato de *terc*-butilo bruto (200 mg, 0,452 mmol) en DCM (3 ml) se añade ácido trifluoracético (0,5 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluye con tolueno (10 ml), se concentra a vacío, se basifica con NaHCO_3 acuoso saturado y se extrae usando acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos se secan sobre Na_2SO_4 , se concentra y el compuesto bruto se absorbe sobre celite y se purifica en

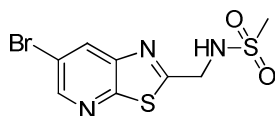
columna sobre gel de sílice usando metano al 0 a 20 % en acetato de etilo dando el compuesto del epígrafe (40 mg). RMN de ^1H (DMSO-d_6): 4,17 (m, 2H). 4,27 (m, 1,5H), 4,43 (m, 0,5H), 4,59 (m, 0,5H), 4,70 (m, 0,5H), 4,93 (m, 1H), 6,01 (m, 1H), 6,54 (1H), 7,50 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 8,51 (m, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), m/z (IQ) $M+H$ 443.

Ejemplo 87 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(2-(metilsulfonamidometil)thiazolo[5,4-b]piridin-6-il)fenil)propan-2-il)acetamida



10

Etapla 1 Preparación de N-((6-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)metil)-metanosulfonamida

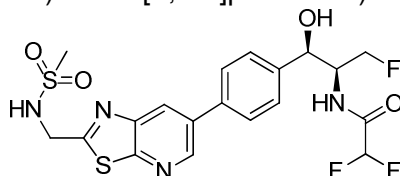


A una solución enfriada (hielo-agua) de (6-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)metanamina (800 mg, 3,28 mmol) y piridina (800 mg, 9,85 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añade lentamente cloruro de metanosulfonilo (380 mg, 3,28) y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se lava con agua (2x 10 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. El producto bruto obtenido se purifica en columna sobre gel de sílice usando metano al 0 a 5 % / CH_2Cl_2 dando el compuesto del epígrafe (800 mg): m/z (IQ) $M+2$ 324.

20

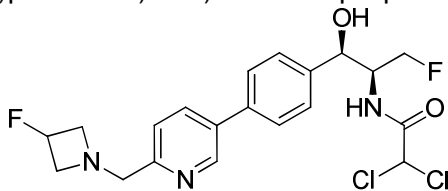
Etapla 2 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-

(4-(2-(metilsulfonamidometil)thiazolo[5,4-b]piridin-6-il)fenil)propan-2-il)-acetamida



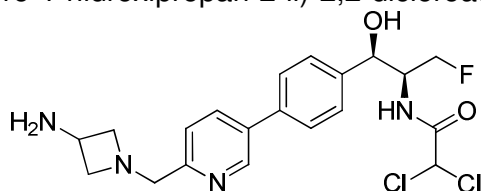
Una mezcla de N-((6-bromotiazolo[5,4-b]piridin-2-il)metil)metanosulfonamida (236 mg, 0,732 mmol), 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(trimetilestannil)fenil)propan-2-il)acetamida (300 mg, 0,0732 mmol) y tris(2-furil)fosfina (34 mg, 0,146 mmol) y Tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (68 mg, 0,0732 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se calienta a 70 °C durante 5 horas bajo nitrógeno. La mezcla se enfría entonces, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (3x 15 ml). Los extractos se secan sobre Na₂SO₄ y se concentra obtenido producto bruto. El producto obtenido se purifica por HPLC dando el compuesto del epígrafe (90 mg): RMN de ¹H (DMSO-d₆): 3,07 (s, 3H), 4,27-4,39 (m, 1,5H), 4,40-4,48 (m, 0,5H), 4,52-4,60 (m, 0,5H), 4,64-4,71 (m, 2,5H) 4,88-4,94 (m, 1H), 6,22 (t, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,22-8,33 (m, 1H), 8,62 (s ancho, 1H), 8,85 (d, 1H), 8,94 (s, 1H). m/z (IQ) M+H 489.

Ejemplo 88 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-(4-(6-((3-fluoroazetidín-1-il)metil)piridin-3-il)fenil)-1-hidroxipropan-2-il)acetamida



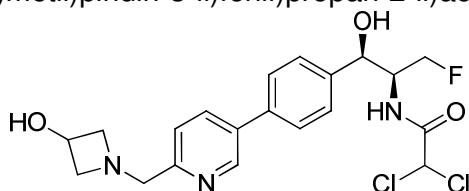
Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 20 - Etapa 2 y 3 y realizando variaciones no críticas pero usando 3-fluoroazetidina se obtiene el compuesto del epígrafe como sal HCl (5 mg). m/z (IQ) M+H 444.

Ejemplo 89 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-((3-aminoazetidin-1-il)metil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida



- 5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 20 - Etapa 2 y 3 y realizando variaciones no críticas pero usando azetidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo se obtiene el compuesto del epígrafe (24 mg): m/z (IQ) $M+H$ 441.

Ejemplo 90 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-
10 ((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida

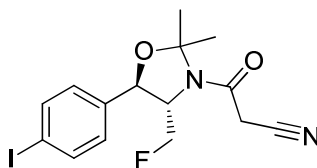


Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 20 - Etapa 2 y 3 y realizando variaciones no críticas pero usando azetidin-3-ol sal HCl se obtiene el compuesto del epígrafe (15 mg): m/z (IQ) $M+H$ 442.

15

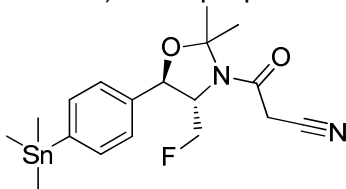
Ejemplo 91 Preparación de 2-ciano-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida

Etapas 1 Preparación de 3-((4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-yodofenil)-
20 2,2-dimetiloxazolidin-3-il)-3-oxopropanonitrilo



A una mezcla de (4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-yodofenil)-2,2-dimetil-oxazolidina (3,5 g, 10,50 mmol), ácido 2-cianoacético (1,34 g, 15,8 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (6,11 g, 15,8 mmol) en dimetilformamida (21 ml) se añade trietilamina (2,12 g, 21 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se reparte entre acetato de etilo y salmuera. La solución orgánica se separa, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora dando un residuo amarillo, que se purifica en columna sobre gel de sílice usando heptano hasta acetato de etilo puro dando el compuesto del epígrafe (2,75 g): RMN de ^1H (DMSO-d_6): 1,48 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 3,96-4,24 (m, 2H), 4,47-4,84 (m, 3H), 5,11 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

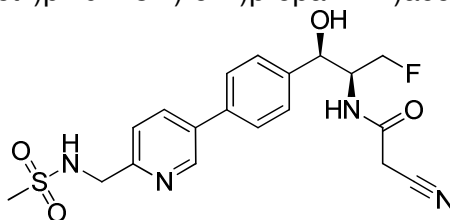
Etapa 2 Preparación de 3-((4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(trimetilestannil)fenil)oxazolidin-3-il)-3-oxopropanonitrilo



A una solución de 3-((4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-yodofenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il)-3-oxopropanonitrilo (2,57 g, 6,39 mmol) en dioxano se añade hexametildiestaño (2,24 g, 6,84 mmol) y a continuación la mezcla se purga con nitrógeno. Se añade dicloruro de paladio (II) bis(trifenilfosfina) (90 mg, 0,128 mmol)) y luego se calienta el contenido de la masa de reacción hasta 80 °C bajo nitrógeno. Después de 1,5 horas, la reacción se enfría, se elimina el

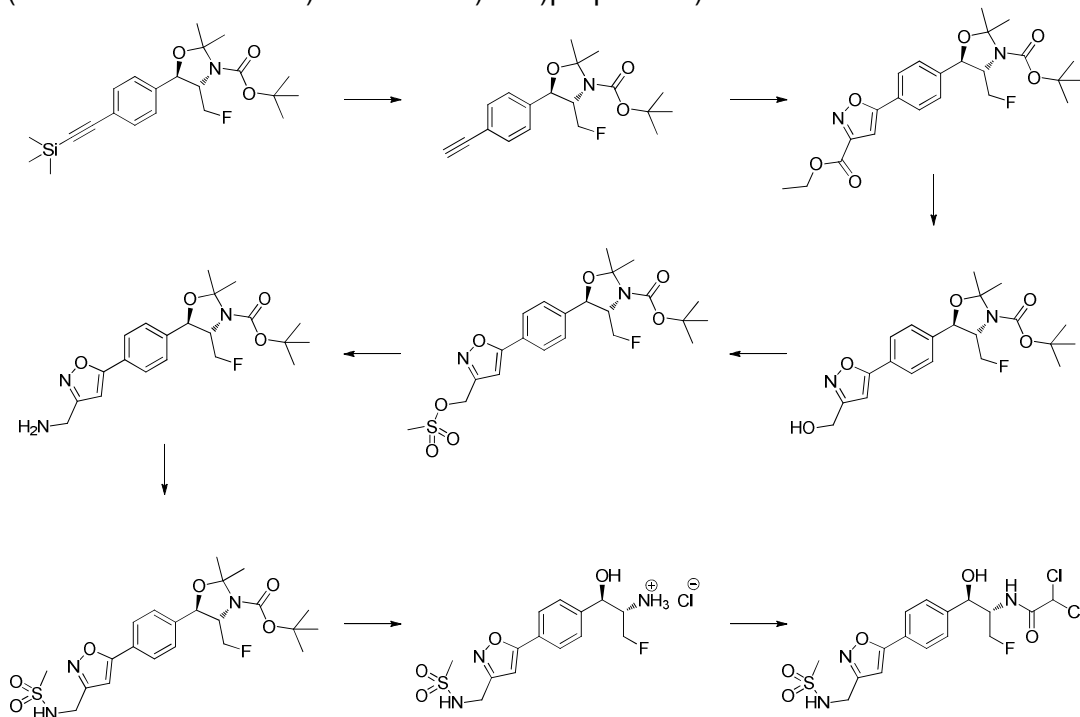
disolvente y el aceite negro se filtra a través de sílice (eluyendo con acetato de etilo) y se evapora. El compuesto bruto se purifica en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 0-100 % en heptano dando el compuesto del epígrafe (2,48 g): RMN de ^1H (DMSO- d_6): 0,7 (s, 9H), 1,31 (s, 3H), 1,33 (s, 3H),
 5 3,78-4,05 (m, 2H), 4,30-4,60 (m, 3H), 5,11 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

Etapla 3 Preparación de 2-ciano-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(metilsulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



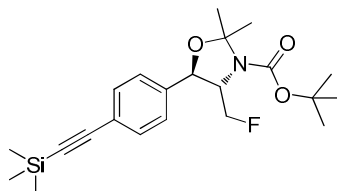
10 Una mezcla de 3-((4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(trimetilestannil)-fenil)oxazolidin-3-il)-3-oxopropanonitrilo (150 mg, 0,342 mmol), N-((5-bromopiridin-2-il)metil)metanosulfonamida (90 mg, 0,342 mmol), tris(2-furil)fosfina (16 mg, 0,068 mmol) y tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (32 mg, 0,034 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se calienta a 70 °C durante 4 h
 15 bajo nitrógeno. La mezcla se enfría seguidamente, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (3x 15 ml). Los extractos se secan sobre Na_2SO_4 y se concentra obteniendo producto bruto m/z (IQ) $M+H$ 461. El producto obtenido se disuelve en CH_2Cl_2 (3 ml) y se trata con ácido trifluoracético (0,5 ml) durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluye con tolueno
 20 (10 ml) y se concentra hasta un jarabe. El producto bruto obtenido se disuelve en dimetilformamida (2 ml) y se purifica usando HPLC dando el producto del epígrafe (4 mg): m/z (IQ) $M+H$ 421.

Ejemplo 92 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(3-(metilsulfonamidometil)isoxazol-5-il)fenil)propan-2-il)acetamida



5

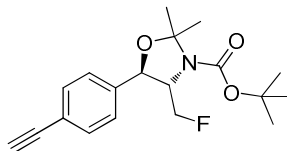
Etapa 1 Preparación de (4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-((trimetilsilil)etnil)fenil)oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución en tolueno (40 ml) de (4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-yodofenil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 4,6 mmol) se añade etniltrimetilsilano (451 mg, 4,6 mmol), yoduro de cobre(I) (88 mg, 0,46 mmol, 0,1 equiv), dicloruro de Bis(trifenilfosfina)paladio(II) (165 mg, 0,23 mmol, 0,05

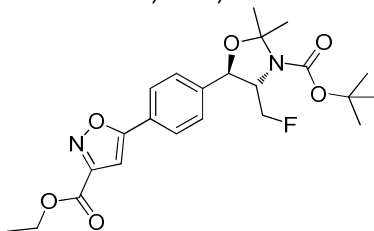
equiv) y piperidina (782 mg, 9,2 mmol, 2 equiv). La mezcla se calienta en una atmósfera de nitrógeno a 35 °C durante seis horas. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lava con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los filtrados orgánicos reunidos se concentraron usando evaporación rotatoria a presión reducida dando un aceite viscoso bruto. El aceite se purifica por cromatografía ultrarrápida en columna (gradiente desde hexanos al 100 % hasta EtOAc al 15 %) dando el compuesto del epígrafe (1,65 g): m/z (IQ) 306 ($[M+H]^+$ - B °C).

- 10 Etapa 2 Preparación de (4S,5R)-5-(4-etinilfenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo



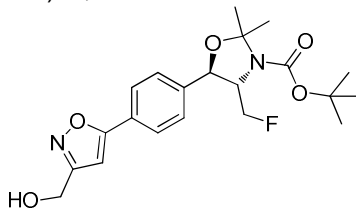
- A una solución en THF (20 ml) de (4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,65 g, 4,1 mmol) que se había enfriado hasta -78 °C (hielo seco/acetona) se añade fluoruro de tetra-*n*-butil-amonio (5 ml de solución 1M en tetrahidrofurano, 5 mmol). La reacción se agita a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactiva (mientras está a -78°C) mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro amónico (2 ml). La mezcla de reacción se calienta hasta temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lava con agua (3 x 25 ml), se seca sobre sulfato sódico y los volátiles se eliminan por evaporación dando el producto del epígrafe (1,35 g).

Etapa 3 Preparación de 5-(4-((4S,5R)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)isoxazol-3-carboxilato de etilo



A una solución en acetato de etilo (20 ml) de (4S,5R)-5-(4-etinilfenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (1,35 g, 4,0 mmol) se añade una solución en dimetilformamida de (E)-2-cloro-2-(hidroxiimino)-acetato de etilo (12,5 ml, 1,5 g, 2,5 equiv). Se añade hidrogenocarbonato sódico (3,5 g) a la solución y esta se deja agitar durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y se diluye con acetato de etilo (100 ml). Después de lavar con agua (4 x 25 ml) la fase orgánica se concentra dando el producto bruto, que se purifica sobre gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexanos (0 % hasta acetato de etilo al 20 %) dando el compuesto del epígrafe (567 mg): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 1,43 - 1,56 (m, 14 H) 1,62 (s, 3 H) 1,74 (s ancho, 3 H) 4,50 (q, $J=7,24$ Hz, 3 H) 5,20 (d, $J=7,33$ Hz, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,60 (d, $J=8,34$ Hz, 2 H) 7,86 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H), m/z (IQ) 449 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Etapa 4 Preparación de (4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-(3-(hidroximetil)isoxazol-5-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución enfriada (0°C) en THF (25 ml) de 5-(4-((4S,5R)-3-(*tert*-

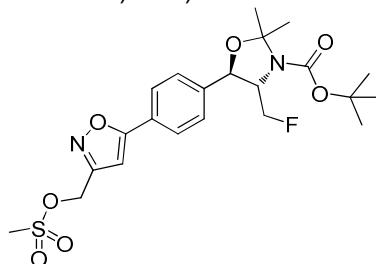
butoxicarbonil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)isoxazol-3-carboxilato de etilo (1,0 g, 2,2 mmol) se añade borohidruro sódico (0,25 g, 6,7 mmol) seguido por metanol (3 ml añadidos lentamente). La reacción se agita durante 30 minutos a 0 °C y durante una hora a temperatura ambiente. El

5 exceso de borohidruro sódico se inactiva mediante la adición de cloruro amónico acuoso saturado (5 ml). La mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo (50 ml) y agua (25 ml). Las fases se mezclaron y se dejó que se separaran. Se recoge la fase orgánica, se seca sobre sulfato sódico y se concentra dando el producto, (4S,5R)-4-(fluorometil)-5-(4-(3-

10 (hidroximetil)isoxazol-5-il)fenil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (875 mg, 96 %), como un aceite viscoso. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 1,52 (s, 9 H) 1,59 (s, 3 H) 1,74 (s ancho, 3 H) 2,03 - 2,08 (m, 1 H) 3,83 - 3,96 (m, 1 H) 4,40 - 4,60 (m, 2 H) 4,85 (d, *J*=6,06 Hz, 2 H) 5,19 (d, *J*=7,58 Hz, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 7,57 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H) 7,82 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H); *m/z* (IQ) 407 ([*M*+*H*]⁺).

15

Etapas 5 Preparación de (4S,5R)- 4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(3-((metilsulfonilo)metil)isoxazol-5-il)fenil)oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo

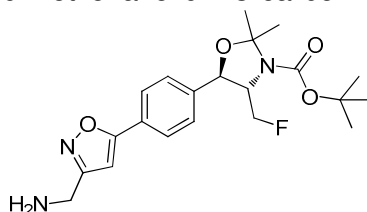


Se enfría una solución en cloruro de metileno (20 ml) de (4S,5R)-4-

20 (fluorometil)-5-(4-(3-(hidroximetil)isoxazol-5-il)fenil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (876 mg, 2,16 mmol) hasta 0 °C y se añade cloruro de

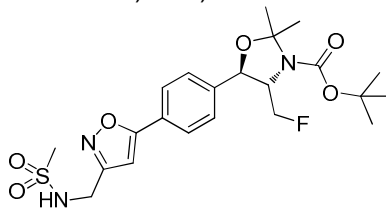
metanosulfonilo (250 mg, 2,16 mmol) seguido por diisopropiletilamina (278 mg, 2,16 mmol). La reacción se agita durante una hora a 0 °C. La reacción se diluye con cloruro de metileno (20 ml) y se lava con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra dando el compuesto del epígrafe
 5 (987 mg): m/z (IQ) 485 ($[M+H]^+$).

Etapa 6 Preparación de (4S,5R)-5-(4-(3-(aminometil)isoxazol-5-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo



10 A una solución en dioxano (10 ml) de (4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(3-((metilsulfonilo)metil)isoxazol-5-il)fenil)oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 2,1 mmol) se añade solución acuosa al 30 % de hidróxido amónico (5 ml). La mezcla se agita a 35 °C durante 12 horas. El producto se reparte entre agua (50 ml) y cloruro de metileno (25 ml). La fase orgánica se seca (sulfato
 15 sódico) y se concentra dando el compuesto del epígrafe (685 mg): m/z (IQ) 406 ($[M+H]^+$).

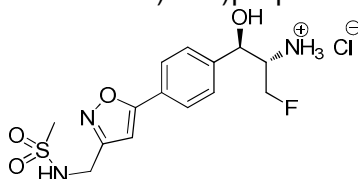
Etapa 7 Preparación de (4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(3-(metilsulfonamidometil)isoxazol-5-il)fenil)oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución en cloruro de metileno (10 ml) de (4S,5R)-5-(4-(3-(aminometil)isoxazol-5-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (270 mg, 0,66 mmol) que se había enfriado hasta 0 °C se añade cloruro de mesilo (83 mg, 0,73 mmol) y diisopropiletilamina (94 mg, 0,73 mmol),
 5 de forma secuencial. La reacción se agita a 0 °C durante treinta minutos y luego se inactiva con agua (2 ml). La reacción inactivada se agita durante treinta minutos a temperatura ambiente. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico y se concentra dando el compuesto del epígrafe (310 mg): *m/z* (IQ) 484 ([M+H]⁺).

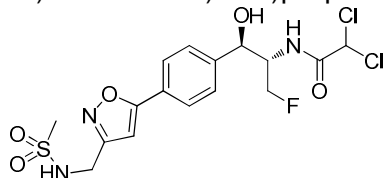
10

Etapas 8 Preparación de cloruro de (1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(3-(metilsulfonamidometil)isoxazol-5-il)fenil)propan-2-aminio



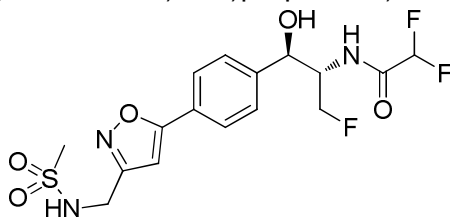
A (4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(3-(metilsulfonamido-metil)isoxazol-5-il)fenil)oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,62 mmol) se añade HCl 4N en dioxano (4 ml) a temperatura ambiente. La solución se enfría entonces hasta 0 °C y se añade agua (0,5 ml). Se retira el baño de hielo después de diez minutos y la reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora. Los volátiles se eliminaron entonces por evaporación rotatoria. Se llevaron a cabo
 15
 20 varios ciclos de evaporación usando acetonitrilo para garantizar la eliminación total del agua y HCl en exceso dando el compuesto del epígrafe (234 mg): *m/z* (IQ) 344 ([M+H]⁺).

Etapa 9 Preparación de 2,2-dicloro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(3-(metilsulfonamidometil)isoxazol-5-il)fenil)propan-2-il)acetamida



A una solución en dimetilformamida (3 ml) de cloruro de (1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(3-(metilsulfonamidometil)isoxazol-5-il)fenil)propan-2-aminio (150 mg, 0,40 mmol) se añade diisopropiletilamina (0,255 g, 2 mmol). Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 0 °C se añade cloruro de dicloroacetilo (62 mg, 0,42 mmol). La reacción se agita a 0 °C durante veinte minutos y luego se inactiva mediante la adición de agua (1 ml). La mezcla de reacción se concentra hasta un volumen de aproximadamente dos mililitros y se somete a purificación por HPLC de fase inversa dando el compuesto del epígrafe (95 mg): RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 3,06 (s, 3 H) 4,30 - 4,43 (m, 1 H) 4,49 (d, $J=6,32$ Hz, 2 H) 4,56 - 4,67 (m, 2 H) 4,93 (m ancho, 1 H) 5,19- 5,24 (m, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 7,03 (d, $J=9,09$ Hz, 1 H) 7,52 (d, $J=8,08$ Hz, 2 H) 7,79 (d, $J=8,59$ Hz, 2 H); m/z (IQ) 454, 456, 458 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Ejemplo 93 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(3-(metilsulfonamidometil)isoxazol-5-il)fenil)propan-2-il)acetamida



Se preparó como se describe en la Etapa 9, Ejemplo 92 pero usando cloruro de

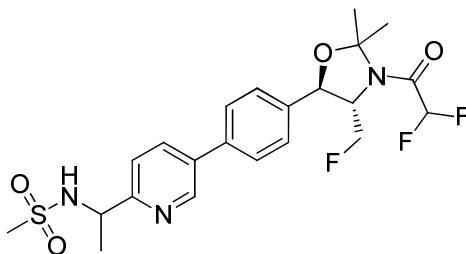
difluoroacetilo.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 3,06 (s, 3 H) 4,35 - 4,75 (m, 6 H) 4,93 (m, ancho, 1 H) 5,20 (d, 1 H) 5,87 (t, 1 H) 6,61 (s, 1 H) 7,52 (d, 2 H) 7,79 (d, 2 H); m/z (IQ) 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5

Ejemplo 94 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((RS)-1-(metilsulfonamido)etil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida

Etapa 1 Preparación de N-(1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)etil)(RS)-metanosulfonamida

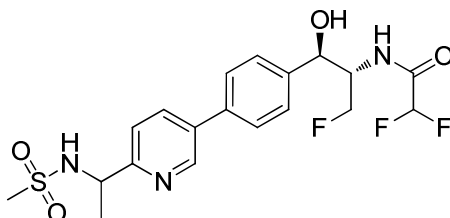


Seguendo el procedimiento general del Ejemplo 11 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la Etapa 1 - Ejemplo 11 y 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxazolidin-3-il)etanona, se obtiene el compuesto del epígrafe (919 mg):

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,6-1,9 (m, 9H), 2,8 (s, 3H), 4,5-4,9 (m, 3H), 5,2-5,3 (m, 1H), 5,8-5,9 (m, 1H), 6,15 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,9 (d, 1H), 8,8 (s, 1H).

20

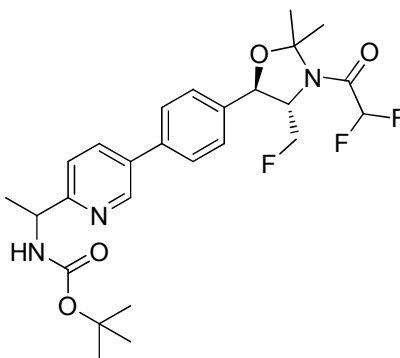
Etapa 2 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((RS)-1-(metilsulfonamido)etil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, Etapa 2 y usando el producto de la Etapa 1, Ejemplo 94, se obtiene el compuesto del epígrafe (782 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,45 (d, 3H), 2,8 (s, 3H), 4,25-4,35 (m, 1,5H), 4,4-4,5 (m, 0,5H), 4,5-4,7 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 5,9 (s, 1H), 6,2 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,65-7,75 (m, 3H), 8,1 (d, 1H), 8,8 (s, 2H). m/z (IQ) 446 [M+H].

Ejemplo 95 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-((RS)-1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida

Etapa 1 Preparación de (1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

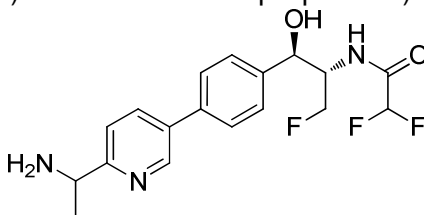


15

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22 y realizando variaciones no críticas pero usando (1-(5-bromopiridin-2-il)etil)carbamato de *tert*-butilo

(descrito con anterioridad en el documento WO 2011/138751) se obtiene el compuesto del epígrafe (910 mg): m/z (IQ) 508 [M+H].

Etapa 2 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-((RS)-1-
5 aminoetil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, Etapa 2 y usando el producto de la Etapa 1, Ejemplo 95, se obtiene el compuesto del epígrafe (970 mg): RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,3 (d, 3H), 4,0-4,15 (m, 1H), 4,25-4,4
10 (m, 1,5H), 4,4-4,6 (m, 1H), 4,65-4,75 (m, 0,5H), 4,9 (t, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,2 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,5-7,6 (m, 1H), 7,70 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,80 (d, 2H). m/z (IQ) 368 [M+H].

Los siguientes derivados del compuesto del epígrafe del Ejemplo 95 se pueden
15 preparar por procedimientos conocidos en la técnica:

N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-
2,2-dicloroacetamida;

(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-
fluoropropil hidrogenofosfato sódico;

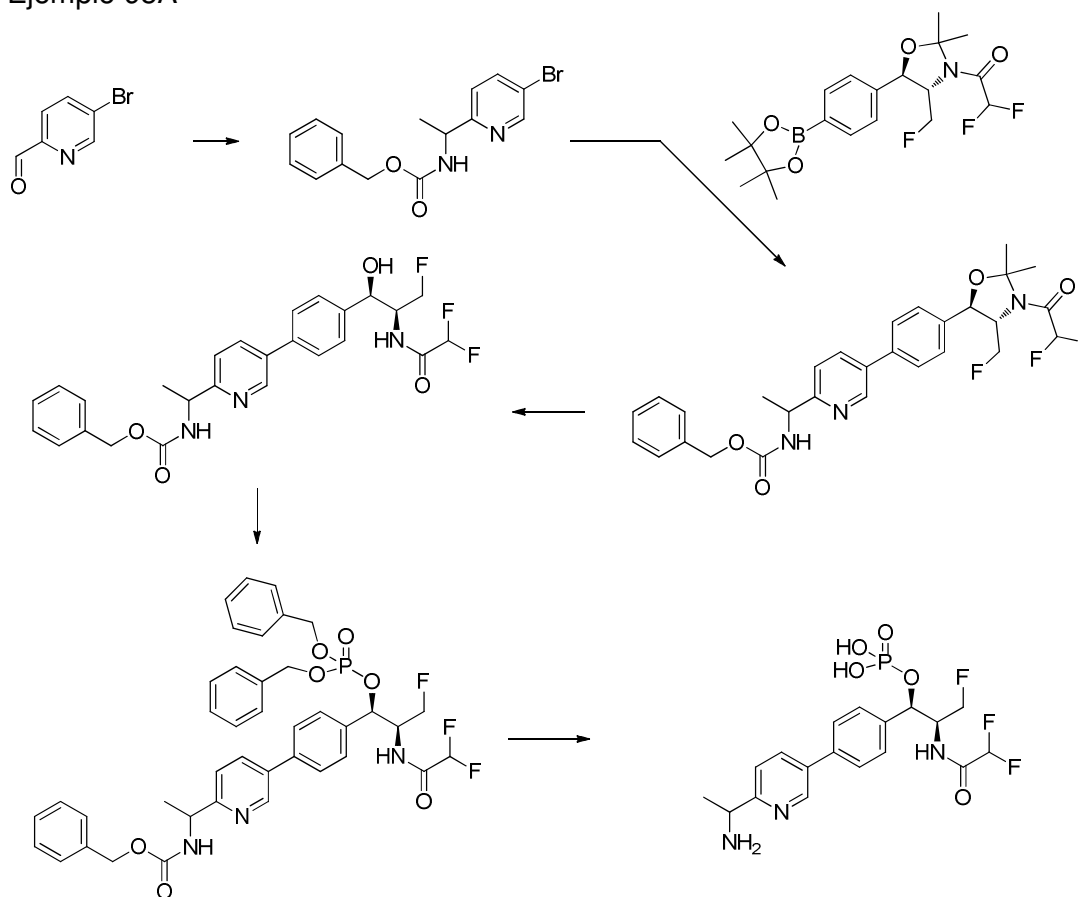
20 (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-
fluoropropil dihidrogenofosfato;

(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-

fluoropropil hidrogenofosfato sódico; y

(1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropil dihidrogenofosfato. Este derivado se ha preparado como se describe más adelante:

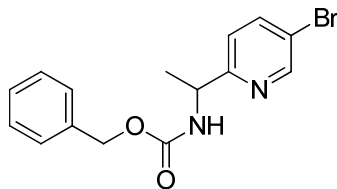
5 Ejemplo 95A



Etapas 1

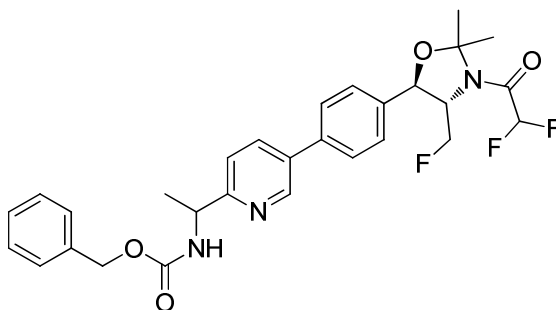
bencilo

Preparación de (1-(5-bromopiridin-2-il)etil)carbamato de



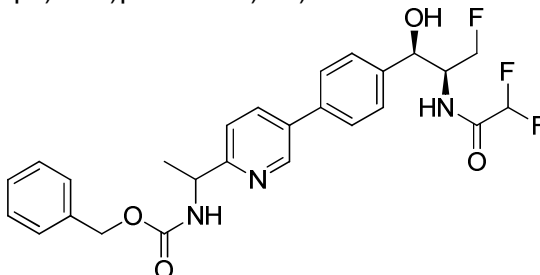
Se añade hexametildisilazida de litio a 5-bromo-piridin-2-carbaldehído disponible de forma comercial (2,00 g, 10,8 mmol) en THF (20 ml) a -20 °C. Después de 30 minutos la mezcla se enfría hasta -70 °C y se añade bromuro de metilmagnesio (4,8 ml, 14,5 mmol). La mezcla se calienta hasta temperatura ambiente y se inactiva con cloruro amónico acuoso saturado (15 ml). La mezcla se reparte entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora dando un residuo intermedio (1,90 g). El residuo se disuelve en CH₂Cl₂ (40 ml) y se añade hidróxido sódico 1,0M (24 ml, 24 mmol). La mezcla se enfría hasta 0 °C y se añade cloroformiato de bencilo (1,69 ml, 11,8 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 4 horas se separa la fase orgánica, se lava con agua (30 ml), seguido por salmuera (20 ml), se seca sobre sulfato sódico y el disolvente se elimina a presión reducida dando el producto bruto, que se purifica cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 %/heptanos dando el producto del epígrafe (1,17 g): m/z: 334,03.

Etapa 2 Preparación de 1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)etil)carbamato de bencilo



Una mezcla del producto del Ejemplo 22, Etapa 3, (1-(5-bromopiridin-2-il)etil)carbamato de bencilo, carbonato sódico 2,0M en agua (3,1 ml, 6,2 mmol) en dioxano se desgasifica con nitrógeno. Se añade complejo de 1,1'-
 5 bis(difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio(ii) con diclorometano (169 mg, 0,21 mmol) y la mezcla se calienta hasta 80 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se diluye con agua (25 ml) y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se seca sobre MgSO₄, y se concentra a presión reducida. El material bruto se purifica usando
 10 cromatografía sobre sílice eluyendo desde acetato de etilo al 25 %/heptano hasta acetato de etilo al 35 %/heptano dando el producto del epígrafe (1,00 g): m/z: 541,22.

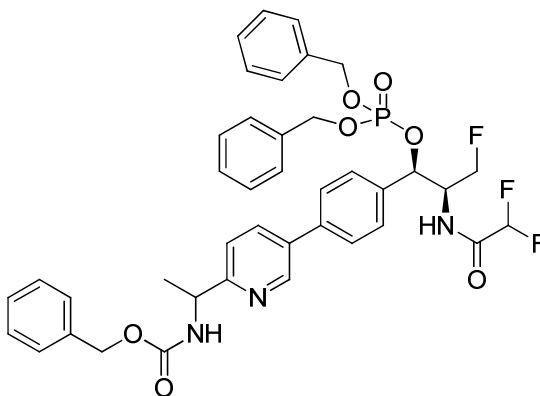
Etapa 3 Preparación de (1-(5-(4-((1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-
 15 3-fluoro-1-hidroxipropil)fenil)piridin-2-il)etil)carbamato de bencilo



Se añade ácido trifluoracético (2,2 ml) al producto de la etapa 2, Ejemplo 95A

(1,05 g, 1,94 mmol) en CH_2Cl_2 (39 ml) a 0 °C. Después de 30 minutos se retira el baño de hielo y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añade NaHCO_3 saturado (60 ml) y la mezcla se extrae con CH_2Cl_2 (40 ml). Los orgánicos reunidos se secan sobre MgSO_4 , se filtra y evapora dando el producto del epígrafe (850 mg): m/z: 501,19.

Etapa 4 Preparación de (1-(5-(4-((1R,2S)-1-((bis(benciloxi)-fosforil)oxi)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropil)fenil)piridin-2-il)etil)carbamato de bencilo



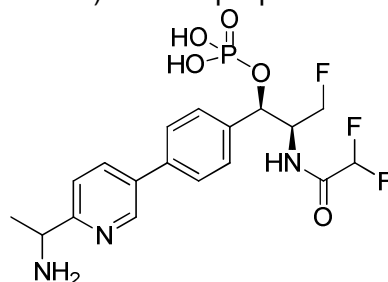
10

Se añade ácido trifluoracético (51,6 μl) al producto de la etapa 3, Ejemplo 95A (0,168 g, 0,335 mmol) y piridina (54,2 μl , 0,67 mmol) en THF (4,4 ml, 54 mmol) a 0 °C. Después de 5 minutos, se añade bis(benciloxi)(diisopropilamino)fosfina (0,219 ml, 0,586 mmol). Después de dejar calentar hasta temperatura ambiente la mezcla se agita durante 1 hora. Se añade peróxido de hidrógeno al 30 % /agua (30:70, 60 μl , 0,586 mmol). Después de 1 hora se añade bisulfato sódico (4 ml) y se añade agua (10 ml). La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los orgánicos reunidos se secan sobre MgSO_4 , se filtra y evapora dando el producto bruto, que se purifica por cromatografía sobre sílice

15

eluyendo desde acetato de etilo al 25 %/heptanos hasta acetato de etilo puro dando el producto del epígrafe (241 mg): m/z: 761,25.

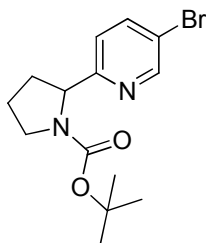
Etapa 5 Preparación de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropil dihidrogenofosfato



Se añade paladio sobre carbón (1:9, 23 mg, 0,022 mmol) al producto de la etapa 4, Ejemplo 95A (235 mg, 0,308 mmol) en etanol (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla se evacúa con nitrógeno tres veces y se agita bajo hidrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de 4 ml de solka flock y se aclara con lavados alternos de 4 ml de etanol y agua diez veces. El disolvente se elimina a presión reducida dando el producto bruto, que se recoge en agua (5 ml) y se filtra a través de un disco de filtro de 0,45um, lavando con agua (2 ml). El filtrado se liofiliza dando el producto del epígrafe (126 mg): RMN de ^1H δ 8,75 (1H, s), 8,07 (1H, d), 7,63 (2H, d), 7,52-7,48 (4H, m), 6,00 (1H, t), 5,42 (1H, d), 4,82 (1H, dd), 4,64-4,43 (4H, m), 1,62 (3H, d); m/z: 447,12.

Ejemplo 96 Preparación de 2,2-difluoro-N-{(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6-pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-fenil]-etil}-acetamida

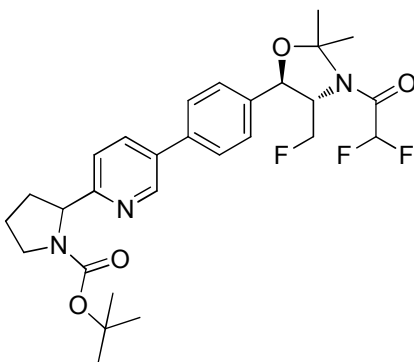
Etapa 1 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-(5-bromo-piridin-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico



Una solución de 5-bromo-2-pirrolidin-2-il-piridina (611 mg, 2,69 mmol) (descrita
 5 previamente en el documento WO200853319) en CH₂Cl₂ (20ml) se trata con dicarbonato de di-*terc*-butilo (881 mg, 4,04 mmol) y trietilamina (0,562ml, 4,04 mmol), y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se lava con solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (25 ml). La fase orgánica se concentra sobre gel de sílice (5 g) y se purifica por cromatografía
 10 en columna (40g de gel de sílice, acetato de etilo/heptano 0-50 %) proporcionando el compuesto del epígrafe (500 mg): RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) 1,23 (s,5H), 1,4 5 (s,4H), 1,82-2,09 (m, 3H), 2,24-2,43 (m, 1H), 3,47-3,74 (m, 2H), 4,67-4,99 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 8,59 (dd, 1H). *m/z* M+H 327.

15

Etapa 2 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido 2-(5-{4-[(4*S*,5*R*)-3-(2,2-difluoro-acetil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il]-fenil}-piridin-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico



A una solución de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-il)-etanona (634 mg, 1,53 mmol) en a mixture of tolueno (12ml) y etanol (9 ml) se añade éster *terc*-butílico

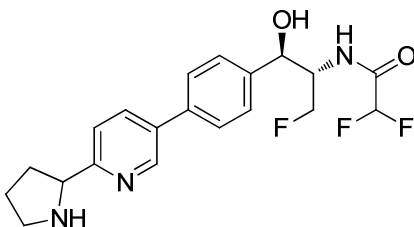
5 del ácido 2-(5-bromo-piridin-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (500 mg, 1,53 mmol), solución acuosa de bicarbonato sódico (2M, 6 mmol, 3ml), y 1,1'Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (57 mg, 0,08 mmol). La mezcla de reacción agitada se calienta a 80 °C bajo una capa de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se concentra hasta 1/3 de su volumen y se reparte

10 entre acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se lava con salmuera saturada (25 ml) y se concentra sobre gel de sílice (3 g). La purificación por cromatografía en columna (40g de gel de sílice, acetato de etilo/heptano 0-100 %) proporciona el compuesto del epígrafe (500 mg): RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) 1,25 (s, 5H) 1,48 (s, 4H), 1,64 (s, 3H), 1,70 (s, 3H),

15 1,85-1,98 (m, 2H), 1,99-2,1 (1H), 2,3-2,48 (m, 1H), 3,5-3,74 (m, 2H), 4,54- 5,1 (m, 4H), 5,23-5,33 (m, 1H), 6,13 (t, 1H), 7,23-7,31 (m, 1H), 7,5-7,57, (m, 2H), 7,57-7,67 (m, 2H), 7,78-7,87 (m, 1H), 8,77 (s, 1H). *m/z* M+H 534,2.

Etapa 3 2,2-Difluoro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6-

20 pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-fenil]-etil)-acetamida



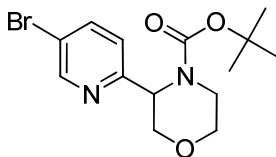
A una solución agitada de éster *terc*-butílico del ácido 2-(5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-difluoro-acetil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il]-fenil}-piridin-2-il)-pirrolidin-1-carboxílico (500 mg, 0,94 mmol) y CH₂Cl₂ (20 ml), enfriada hasta
 5 0 °C, se añade ácido trifluoracético (3 ml) y agua (100ul). La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente, y se agita durante otras dos horas. Se añade tolueno (20 ml) y la mezcla de reacción se concentra a vacío dando el producto bruto. La purificación por HPLC preparativa dio el compuesto del epígrafe (217 mg): RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃), 1,88-2,06 (m, 3H), 2,38-2,48
 10 (m, 1H), 3,22-3,40 (m, 3H), 4,25-4,37 (m, 1,5H), 4,4-4,47 (m, 0,5H), 4,52-4,59 (m, 0,5H), 4,63-4,70 (m, 0,5H), 4,71-4,78 (m, 1H), 4,86-4,94 (m, 1H), 5,89-6,01 (m, 1H), 6,20 (t, 1H), 7,43-7,53 (m, 2H), 7,58-7,63 (1H, m), 7,71-7,77 (m, 2H), 8,15-8,24 (m, 1H), 8,82-8,88 (m, 1H), 8,9-8,94 (m, 1H). *m/z* M+H 394.

15 El siguiente derivado del compuesto del epígrafe del Ejemplo 96 se puede preparar por procedimientos conocidos en la técnica:

(1R,2S)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(pirrolidin-2-il)piridin-3-il)fenil)propil dihidrogenofosfato.

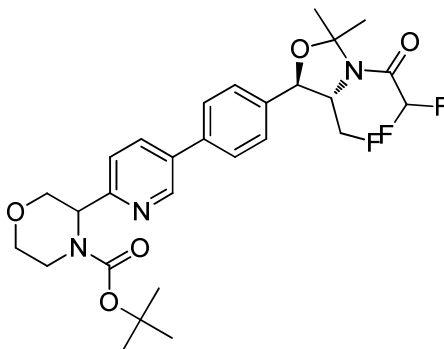
20 Ejemplo 97 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(morfolin-3-il)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida

Etapa 1 Preparación de 3-(5-bromopiridin-2-il)morfolin-4-carboxilato de *tert*-butilo



A una suspensión agitada de sal diclorhidrato de 3-(5-bromopiridin-2-il)-
 5 morfolina disponible de forma comercial (615 mg, 1,95 mmol) en 1,4-dioxano
 (10 ml, 0,2M) se añade solución acuosa al 10 % de K_2CO_3 (11,1 ml, 7,78 mol,
 4eq.). Se añade dicarbonato de di-*tert*-butilo (637 mg, 2,92 mmol, 1,5eq.) y se
 deja agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se
 deja durante otras 3 horas antes de diluir con agua y se extrae con DCM (50
 10 ml). La fase orgánica se separa y se concentra dando un aceite amarillo claro
 (580 mg, 87 %). m/z (IQ) 343 [M+H].

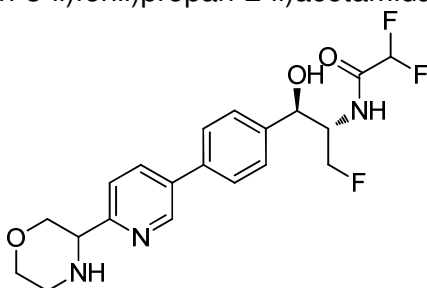
Etapa 2 Preparación de 3-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetil)-4-(
 15 (fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)morfolin-4-carboxilato de
tert-butilo



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 22, Etapa 1 y realizando
 variaciones no críticas pero usando 3-(5-bromopiridin-2-il)morfolin-4-carboxilato

de *tert*-butilo se obtiene el compuesto del epígrafe (510 mg): *m/z* (IQ) 550 [M+H].

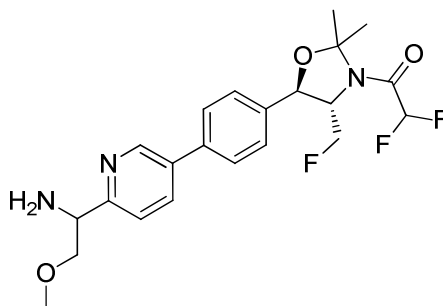
Etapa 3 Preparación de 2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(morfolin-3-il)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2, Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando el producto de la Etapa 2, Ejemplo 97 se obtiene el compuesto del epígrafe (251 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,95 (d, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,4-3,6 (m, 1H), 3,8 (d, 1H), 4,0 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,25-4,4 (m, 1,5H), 4,4-4,5 (t, 0,5H), 4,5-4,6 (m, 0,5H), 4,6-4,7 (m, 0,5H), 4,9 (t, 1H), 5,9 (d, 1H), 6,2 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,65 (d, 2H), 8,1 (dd, 1H), 8,8-8,9 (m, 2H). *m/z* (IQ) 410 [M+H].

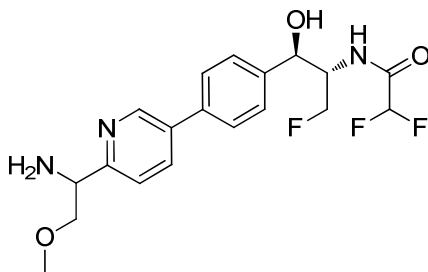
Ejemplo 98 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida

Etapa 1 Preparación de 1-((4S,5R)-5-(4-(6-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)-2,2-difluoroetanona



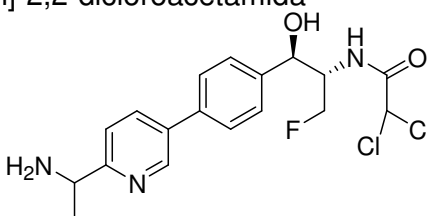
A una solución de tolueno/etanol (8 ml:6 ml, respectivamente) se añaden secuencialmente 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-(fluorometil)-2,2-dimetil-5-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxazolidin-3-il)etanona (300 mg, 0,73 mmol), 1-(5-bromopiridin-2-il)-2-metoxietanamina (168 mg, 0,73 mmol), 1,1'-BisS(difenilfosfino)ferroceno dicloropaldio (II) (53 mg, 0,07 mmol), e hidrogenocarbonato sódico (2 ml, 2,0M (ac), 4 mmol). La reacción se calienta con agitación en una atmósfera de nitrógeno durante dos horas. La mezcla de reacción rojo intenso se concentra hasta sequedad usando evaporación rotatoria a baja presión. El material residual se recoge usando etanol (2 x 20 ml). El etanol se decanta cada vez. Las soluciones decantadas se reúnen y se concentra usando evaporación rotatoria a baja presión proporcionando el producto bruto. El producto bruto, 1-((4S,5R)-5-(4-(6-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)-2,2-difluoroetanona, una mezcla 1:1 de diastereómeros se llevó directamente a la etapa siguiente.

Etapa 2 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropán-2-il)-2,2-difluoroacetamida



- Se añade una solución 7:3 de CH_2Cl_2 /ácido trifluoracético (volumen total 10 ml), respectivamente, a 1-((4S,5R)-5-(4-(6-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)-2,2-difluoroetanona pura. Se añade agua
 5 (0,2 ml) a la mezcla de reacción. La solución se agita durante dos horas a temperatura ambiente. Se eliminan los volátiles usando evaporación rotatoria a baja presión dando el producto bruto que se purifica por HPLC de fase inversa (agua con TFA al 0,1 % /acetonitrilo) dando la sal TFA de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-amino-2-metoxietil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropán-2-il)-2,2-
 10 difluoroacetamida (17 mg) después de liofilizar: (m/z (IQ) 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

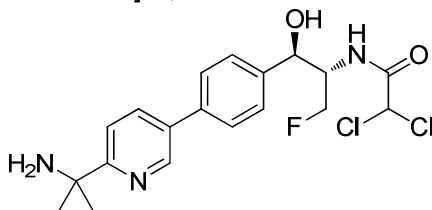
Ejemplo 99 Preparación de N-[(1S,2R)-2-{4-[6-(1-aminoetil)piridin-3-il]fenil}-1-(fluorometil)-2-hidroxietil]-2,2-dicloroacetamida



- 15 Siguiendo los procedimientos generales del Ejemplo 22 y Ejemplo 2 y realizando variaciones no críticas pero usando [1-(5-bromopiridin-2-il)etil]carbamato de *tert*-butilo se obtiene el compuesto del epígrafe (140 mg): RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,31 (d, 3H), 2,16 (s ancho, 2H), 4,02 (q, 1H), 4,20-4,28 (m, 1,5H), 4,41-4,46 (m, 0,5H), 4,54-4,57 (m, 0,5H), 4,69-4,72

(m, 0,5H), 4,72-4,91 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 8,00-8,03 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,77 (m, 1H). EM (IEP+) m/z 400,1 / 402,0 [M+H].

- 5 Ejemplo 100 Preparación de N-[(1S,2R)-2-{4-[6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il]fenil}-1-(fluorometil)-2-hidroxietil]-2,2-dicloroacetamida

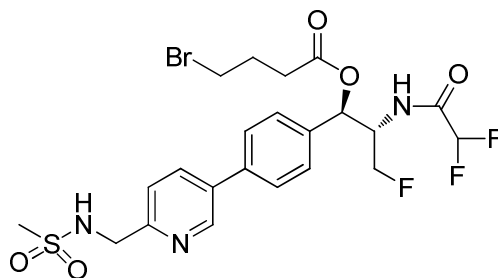


- 10 Siguiendo los procedimientos generales del Ejemplo 22 y Ejemplo 2 y realizando variaciones no críticas pero usando [1-(5-bromopiridin-2-il)etil]carbamato de *tert*-butilo se obtiene el compuesto del epígrafe (60 mg):
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,99 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 4,25 (m, 1,5H), 4,41 (m, 0,5H), 4,58 (m, 0,5H), 4,70 (m, 0,5H), 4,90 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,67 (d ancho, 1H), 8,71 (m, 1H). EM (IEP+) m/z 412 [M+H].

15

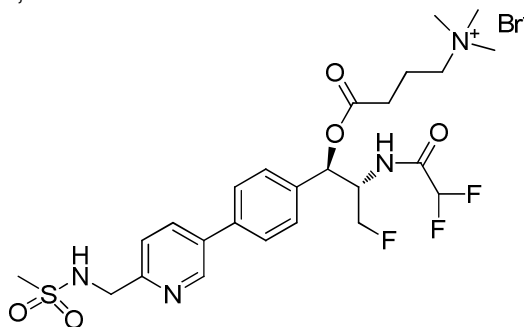
Ejemplo 101 Preparación de bromuro de 4-((1R,2S)-2-[(difluoroacetil)amino]-3-fluoro-1-[4-(6-[(metilsulfonil)amino]metil)piridin-3-il]fenil]propil)oxi)-N,N,N-trimetil-4-oxobutan-1-aminio

- 20 Etapa 1 Preparación de 4-bromobutanoato de (1R,2S)-2-[(difluoroacetil)amino]-3-fluoro-1-[4-(6-[(metilsulfonil)amino]metil)piridin-3-il]fenil]propilo



Se añade cloruro de 4-bromobutanoilo (29,6 μ l, 0,255 mmol) gota a gota a una solución agitada de 2,2-difluoro-N-((1S,2R)-1-(fluorometil)-2-hidroxi-2-[4-(6-
 5 {[(metilsulfonil)amino]metil}piridin-3-il)fenil]etil)acetamida (100,0 mg, 0,232 mmol), N,N-diisopropiletilamina (48,4 μ l, 0,278 mmol), y 4-dimetilaminopiridina (11,3 mg, 0,093 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,00 ml) a ta. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora antes de concentrarse. El residuo se purificó por CombiFlash (columna de 4 g) eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % proporcionando el compuesto del epígrafe (80,0 mg, 59 %) como una espuma
 10 amarilla. EM (IEP+) m/z 581,7 [M+H].

Etapas 2 Preparación de bromuro de 4-((1R,2S)-2-
 [(difluoroacetil)amino]-3-fluoro-1-[4-(6-((metilsulfonil)amino)metil)piridin-3-
 il)fenil]propil)oxi)-N,N,N-trimetil-4-oxobutan-1-aminio



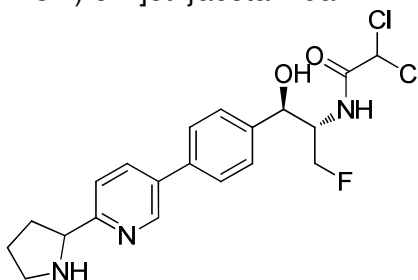
15

En un tubo sellado se añade trimetilamina 4,2 M en etanol (1,42 ml, 5,98 mmol) a una solución agitada de 4-bromobutanoato de (1R,2S)-2-

[(difluoroacetil)amino]-3-fluoro-1-[4-(6-[[[(metilsulfonil)amino]metil]piridin-3-il)fenil]propilo (Etapa 1, 570,0 mg, 0,982 mmol) en tetrahidrofurano (11,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. Después de agitar durante la noche la mezcla de reacción se concentró y el residuo se recogió en agua. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3x) para eliminar todas las impurezas. La fase acuosa se liofilizó entonces durante la noche proporcionando el compuesto del epígrafe (375 mg):

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,94-1,97 (m, 2H), 2,73-2,77 (t, 2H), 3,05 (s, 9H), 3,23-3,31 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 4,27-4,33 (m, 1,5H), 4,43-4,53 (m, 1H), 4,67-4,71 (m, 0,5H), 4,89-4,91 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,91 (d, 1H), 6,20 (t, 1H), 7,45-7,48 (m, 3H), 7,71 (d, 2H), 8,10-8,14 (dd, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,86 (d, 1H). EM (IEP+) m/z 559,1 [M].

Ejemplo 102 Preparación de 2,2-dicloro-N-[(1S,2R)-1-(fluorometil)-2-hidroxi-2-[4-(6-pirrolidin-2-ilpiridin-3-il)fenil]etil]acetamida



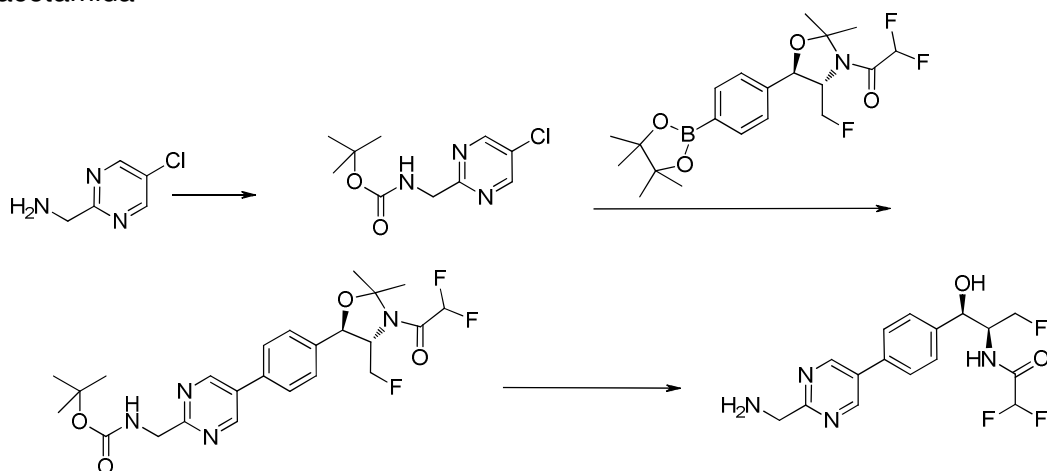
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 96 pero usando 2-(5-bromopiridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo se obtiene el compuesto del epígrafe (380 mg): RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,66-1,79 (m, 3H), 2,12-2,18 (m, 1H), 2,86-2,92 (m, 1H), 3,00-3,05 (m, 1H), 3,32 (s ancho, 1H), 4,17-4,28 (m, 2,5H), 4,42-4,44 (m, 0,5H), 4,54-4,57 (m, 0,5H), 4,69-4,74 (m,

0,5H), 4,89-4,91 (m, 1H), 6,00 (d, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,99-8,02 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,77 (d, 1H). EM (IEP+) m/z 426,0, 428,0 (M+H).

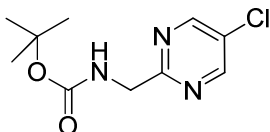
- 5 El siguiente derivado del compuesto del epígrafe del Ejemplo 102 se puede preparar por procedimientos conocidos en la técnica:

(1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(pirrolidin-2-il)piridin-3-il)fenil)propil dihidrogenofosfato.

- 10 Ejemplo 103 Preparación de sal del ácido trifluoracético de N-{(1S, 2R)-2-[4-(2-aminometil-pirimidin-5-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil}-2,2-difluoroacetamida



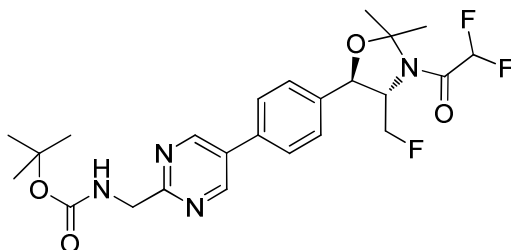
Etapa 1 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (5-cloro-
15 pirimidin-2-ilmetil)-carbámico



A una solución agitada de C-(5-cloro-pirimidin-2-il)-metilamina (0,1 g, 0,532 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añade trietil amina (0,153 ml, 1,064 mmol) a temperatura ambiente seguido por adición de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,134 ml, 84,50 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evapora, y el material bruto se purifica por Combiflash eluyendo con metanol al 12 % en CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del epígrafe (0,1 g): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,37 (s, 9H), 4,27 (d, 6,16Hz, 2H), 7,33 (t, J1= 5,92Hz, 1H), 8,94 (s, 2H). CL-EM (*m/z*): [M+H] = 288,2.

10

Etapa 2 Preparación de éster *terc*-butilico del ácido (5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-cifluoro-acetil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il]-fenil}-pirimidin-2-ilmetil)-carbámico



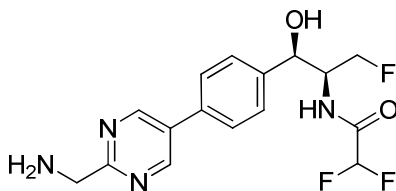
15 A una solución agitada de 2,2-difluoro-1-{(4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-il}-etanona (0,286 g, 0,694 mmol) y éster *terc*-butilico del ácido (5-cloro-pirimidin-2-ilmetil)-carbámico (0,2 g, 0,694 mmol) en alcohol isopropílico:agua (2:1, 6 ml) se añade K₂CO₃ (0,287 g, 2,083 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción
20 resultante se desgasifica con nitrógeno durante 20 minutos seguido por adición de Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (0,028 g, 0,035 mmol). La mezcla de reacción resultante se calienta hasta 140 °C durante 20 minutos en un microondas. El disolvente

se evapora a vacío y el material bruto se diluye usando agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se concentra y se purifica por cromatografía en columna usando Combi-flash eluyendo con acetato de etilo al 75 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe

5 (0,125 g): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,40 (s, 9H), 1,52 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 4,36 (d, $J = 6,16$ Hz, 2H), 4,54-4,58 (m, 0,5H), 4,66-4,73 (m, 1H), 4,82-4,85 (m, 0,5H), 4,91-4,95 (m, 1H), 5,28 (d, $J = 3,52$ Hz, 1H), 6,64 (t, $J = 52,44$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 6,04$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,04$ Hz, 2H), 7,86 (d, $J = 8,04$ Hz, 2H), 9,10 (s, 2H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 495$.

10

Etapa 3 Preparación de sal de ácido trifluoracético de N-{(1S, 2R)-2-[4-(2-aminometil-pirimidin-5-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil}-2,2-difluoro-acetamida

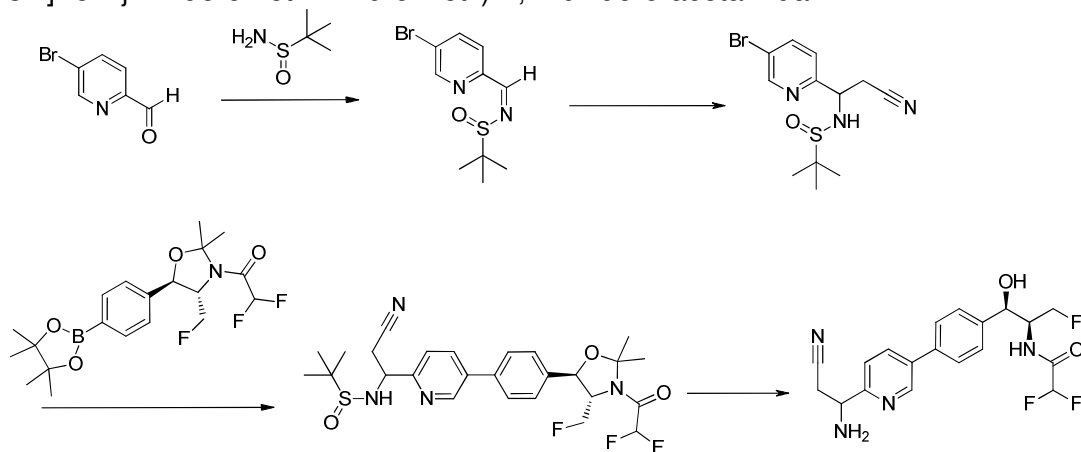


15 A una solución agitada de éster *terc*-butilico del ácido (5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-difluoro-acetil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il]-fenil}-pirimidin-2-ilmetil)-carbámico (0,125 g, 0,253 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añade ácido trifluoracético (1,0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente

20 se evapora a vacío y el material bruto se elimina por destilación con CH_2Cl_2 seguido por lavado con éter dietílico y se seca en Lipholiser proporcionando el compuesto del epígrafe (0,1 g): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 4,31-4,33 (m, 1,5H), 4,36 (d, $J = 8,84$ Hz, 2H), 4,42-4,46 (m, 0,5H), 4,56-4,57 (m, 0,5H),

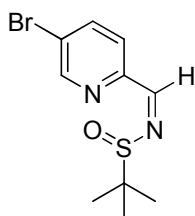
4,66-4,70 (m, 0,5H), 4,92 (t, $J = 3,76$ Hz, 1H), 5,98 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 6,20 (t, $J = 53,72$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,24$ Hz, 2H), 8,36 (s ancho, 2H), 7,86 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H), 9,24 (s, 2H). CL-EM (m/z): $[M+H] = 354,9$.

5 Ejemplo 104 Preparación de N-((1S, 2R)-2-{4-[6-(1-amino-2-ciano-etil)-piridin-3-il]-fenil}-1-fluorometil-2-hidroxi-etil)-2, 2-difluoro-acetamida



Etapa 1 Preparación de 5-bromo-piridin-2-ilmetilenamida del ácido

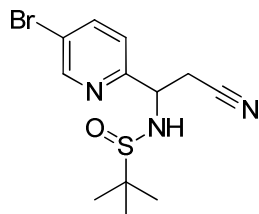
10 2-metil-propano-2-sulfínico



A una solución agitada de 5-bromo-piridin-2-carbaldehído (2,0 g, 10,753 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (2,602 g, 21,505 mmol) se añade CuSO_4 (5,589 g, 21,505 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de Celite. Se diluye

con agua y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía Combiflash usando acetato de etilo al 5 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (2,5 g): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,19 (s, 9H), 8,03 (d, $J = 8,52\text{Hz}$, 1H), 8,25-8,27 (dd, $J = 2,32\text{Hz}$, $J = 8,32\text{Hz}$, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,90 (d, $J = 1,84\text{ Hz}$, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 291,1$.

Etapla 2 Preparación de [1-(5-bromo-piridin-2-il)-2-ciano-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico



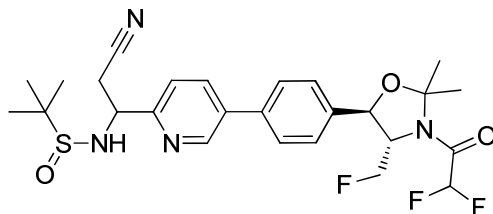
10

A una solución de acetonitrilo (0,142 g, 3,472 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se añade n-butil litio (0,222 g, 3,472 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se agita durante 30 minutos a la misma temperatura seguido por adición gota a gota de solución de 5-bromo-piridin-2-ilmetilenamida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (0,5 g, 1,736 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) y se agita la reacción a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1h. La mezcla de reacción se diluye con solución acuosa de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía Combiflash usando acetato de etilo al 80 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (0,25 g): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,17 (s, 9H), 2,93-2,99 (m, 1H), 3,11-3,16 (m, 1H), , 4,72-4,78 (m, 1H), 6,09 (d, $J = 9,24$, 1H), 7,64 (d, $J = 8,44\text{ Hz}$, 1H), 8,12-8,14 (dd, $J_1 = 2,36\text{ Hz}$, $J_2 = 8,4\text{ Hz}$, 1H),

20

8,674 (d, 2,24Hz, 1H). CL-EM (m/z): $[M+H] = 330,0$.

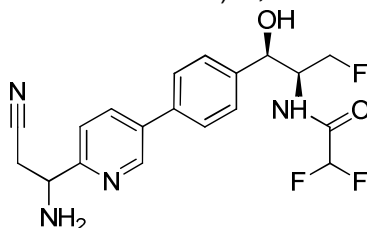
Etapa 3 Preparación de [2-ciano-1-(5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-difluoro-
acetil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il]-fenil}-piridin-2-il)-etil]-amida del
5 ácido 2-metil-propano-2-sulfónico



A una solución agitada de 2,2-difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-il]-etanona (0,312 g, 0,758 mmol) y [1-(5-bromo-piridin-2-il)-2-ciano-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (0,25 g, 0,758 mmol) en tolueno:etanol:agua (10:10:10 ml)
10 se añade Na_2CO_3 (0,16 g, 1,515 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasifica con nitrógeno durante 15 minutos seguido por adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,087 g, 0,076 mmol). La mezcla de reacción resultante se calienta hasta 80 °C durante 3 horas. El disolvente se evapora a
15 vacío, luego se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se evapora el disolvente a vacío y se purifica por cromatografía Combiflash usando acetato de etilo al 50 % en hexano proporcionando el compuesto del epígrafe (0,21 g): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,19 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 2,98-3,04 (m, 1H),
20 3,17-3,22 (m, 1H), 4,54-4,58 (m, 0,5H), 4,66-4,70 (m, 1H), 4,78-4,84 (m, 1,5H), 4,89-4,95 (m, 1H), 5,26-5,27 (m, 1H), 6,12 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,64 (t, $J = 52,4$ Hz, 1H), 7,53-7,64 (m, 2H), 7,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,12$ Hz, 2H),

8,89 (d, J= 1,84 Hz, 1H), 8,86 (d, J=2,08Hz, 1H). CL-EM (m/z): $[M+H] = 537,2$.

Etapla 4 Preparación de N-((1S, 2R)-2-{4-[6-(1-amino-2-ciano-etil)-piridin-3-il]-fenil}-1-fluorometil-2-hidroxi-etil)-2,2-difluoro-acetamida

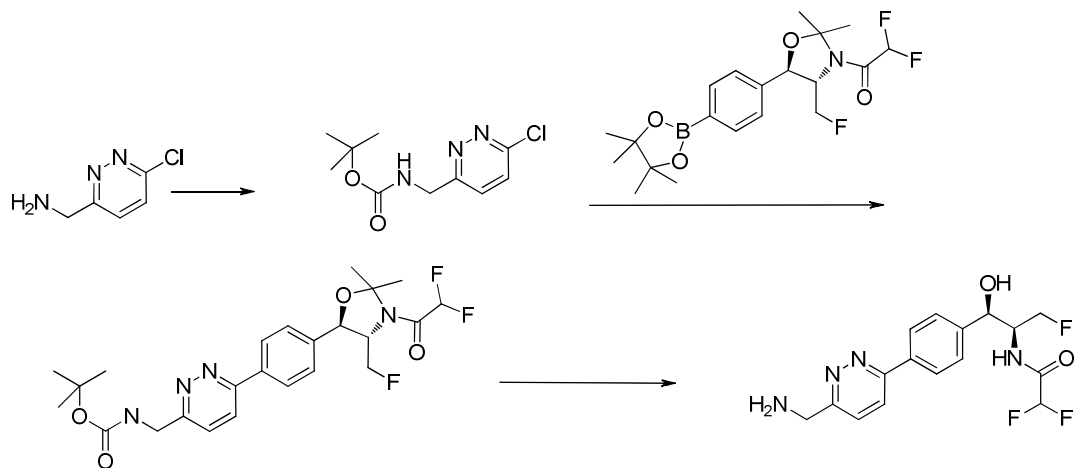


5 A una solución de [2-ciano-1-(5-{4-[(4S,5R)-3-(2,2-difluoro-acetil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il]-fenil}-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido 2-metilpropano-2-sulfínico (0,21 g, 0,392 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se añade HCl en dioxano (2,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agita a
10 temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evapora a vacío obteniendo el producto bruto como residuo y se diluye con solución acuosa de amoniaco y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se concentra y se purifica por cromatografía Combiflash usando metanol al 7-8 % en CH₂Cl₂ proporcionando el compuesto del epígrafe (0,032
15 g): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,85-2,99 (m, 2H), 4,24-4,35 (m, 2,5H), 4,40-4,44 (m, 0,5H), 4,54-4,55 (m, 0,5H), 4,64-4,67 (m, 0,5H), 4,87-4,88 (m, 2H), 5,92 (d, J = 4,44 Hz, 1H), 6,20 (t, J = 53,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J= 8,16 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,16 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,22 Hz, 2H), 8,09-8,12 (dd, J1 = 2,32 Hz, J2 = 8,2 Hz, 1H), 8,84-8,87 (m, 2H). CL-EM (m/z): $[M+H] = 393,0$.

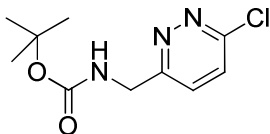
20

Ejemplo 105 Preparación de sal de ácido trifluoracético de N-((1S, 2R)-2-[4-(6-aminometil-piridazin-3-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil)-2,2-difluoro-

acetamida



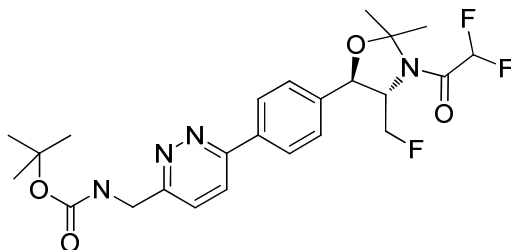
Etapa 1 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (6-cloro-
 5 piridazin-3-ilmetil)-carbámico



A una solución agitada de sal clorhidrato de C-(6-cloro-piridazin-3-il)-
 metilamina (0,05 g, 0,279 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se añade trietil amina
 (0,08 ml, 0,557 mmol) a temperatura ambiente seguido por adición de
 10 dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,076 ml, 0,334 mmol). La mezcla de reacción se
 calienta hasta 60 °C durante 2 horas. El disolvente se evapora, y el material
 bruto se purifica por Combiflash eluyendo con metanol al 14 % en CH₂Cl₂
 proporcionando el compuesto del epígrafe (0,025 g: RMN de ¹H (400 MHz,
 DMSO-d₆) 1,39 (s, 9H), 4,40 (d, 6,08 Hz, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,62 (d, J = 9,04
 15 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,88Hz, 2H). CL-EM (*m/z*): [M+H] = 244,2.

Etapa 2 Preparación de éster *terc*-butílico del ácido (6-{4-[(4S,5R)-

3-(2,2-difluoro-acetil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il]-fenil}-piridazin-3-ilmetil)-carbámico

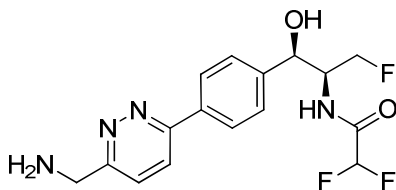


A una solución agitada de 2,2-difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-il]-etanona (0,849 g, 2,058 mmol) y éster *terc*-butilico del ácido (6-cloro-piridazin-3-ilmetil)-carbámico (0,5 g, 2,058 mmol) en tolueno:etanol:agua (20:10:5 ml) se añade Na_2CO_3 (0,436 g, 4,115 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se desgasifica con nitrógeno durante 20 minutos seguido por adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,237 g, 0,206 mmol). La mezcla de reacción resultante se calienta hasta 80 °C durante 16h. El disolvente se evapora a vacío y el material bruto se diluye usando agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, se concentra y se purifica por usando Combi-flash eluyendo con MeOH al 20 % en DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (0,250 g): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) 1,40 (s, 9H), 1,53 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 3,94 (s, 1H), 4,47 (d, $J = 6,08$ Hz, 2H), 4,58-4,59 (m, 0,5H), 4,70-4,71 (m, 1H), 4,83-4,84 (m, 0,5H), 4,94-4,97 (m, 1H), 5,30 (d, $J=3,32$ Hz, 1H), 6,65 (t, $J = 52,32$ Hz, 1H), 7,61-7,67 (m, 4H), 8,18 (d, $J = 8,12$ Hz, 2H), 8,24 (d, $J = 8,84$ Hz, 1H). CL-EM (m/z): $[\text{M}+\text{H}] = 495,2$.

20

Etapas 3 Preparación de sal de ácido trifluoracético de N-[(1S, 2R)-2-[4-(6-aminometil-piridazin-3-il)-fenil]-1-fluorometil-2-hidroxi-etil]-2,2-difluoro-

acetamida



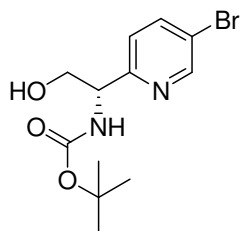
A una solución agitada de éster *terc*-butilico del ácido (6-{4-[(4S, 5R)-3-(2, 2-difluoro-acetil)-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-5-il]-fenil}-piridazin-3-ilmetil)-carbámico (0,25 g, 0,506 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añade ácido trifluoracético (1,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 5h. El disolvente se evapora a vacío y el material bruto se separa por destilación con CH₂Cl₂ seguido por lavado con n-pentano y éter dietílico y se seca proporcionando el compuesto del epígrafe (0,181 g): RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 4,32-4,39 (m, 1,5H), 4,46 (m, 2,5H), 4,55-4,58 (m, 0,5H), 4,68-4,71 (m, 0,5H), 4,94 (s ancho, 1H), 5,99 (s ancho, 1H), 6,19 (t, J = 53,76 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,28 Hz, 2H), 7,85 (d, J = 8,92 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,32 Hz, 2H), 8,36 (d, J = 10 HZ, 1H), 8,51 (s ancho, 2H), 8,87 (d, J = 8,72 Hz, 1H). CL-EM (*m/z*): [M+H] = 355.

15

Ejemplo 106 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-((S)-1-amino-2-hidroxietil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida

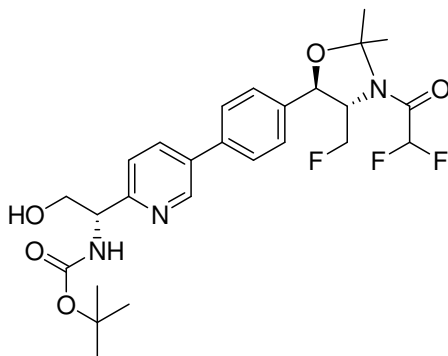
Etapa 1 Preparación de (S)-1-(5-bromopiridin-2-il)-2-hidroxietilcarbamato de *terc*-butilo

20



Una solución de (S)-2-amino-2-(5-bromopiridin-2-il)etanol (250 mg, 0,99) en CH_2Cl_2 (10ml) se trata con dicarbonato de di-*terc*-butilo (237 mg, 1,08 mmol) y trietilamina (0,275ml, 1,97), y se agita a temperatura ambiente durante 16
 5 horas. La mezcla de reacción se lava con solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (25 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra proporcionando el compuesto del epígrafe (262 mg): m/z M+H 317. Tiempo de retención 2,50 min.

10 Etapa 2 Preparación de (S)-1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)-2-hidroxi-etilcarbamato de *terc*-butilo

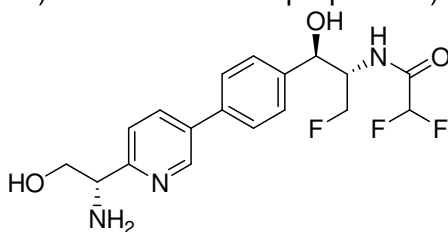


A una solución de 2,2-difluoro-1-{(4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-il}-etanona (339 mg, 0,820
 15 mmol) en una mezcla de tolueno (5ml) y etanol (3ml) se añade (S)-1-(5-bromopiridin-2-il)-2-hidroxi-etilcarbamato de *terc*-butilo (260 mg, 0,82 mmol),

solución acuosa de bicarbonato sódico (2M, 3,28 mmol, 1,64ml), y [1,1'Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (30 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción agitada se calienta a 80 °C bajo una capa de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se concentra hasta sequedad y se reparte entre 5 cloruro de metileno (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se lava con salmuera saturada (25 ml) y se concentra sobre gel de sílice (1 g). La purificación por cromatografía en columna (12 g de gel de sílice, acetato de etilo / heptano 0-100 %, 16cvs) proporciona el compuesto del epígrafe (260 mg): m/z M+H 524,2. Tiempo de retención 2,73 min.

10

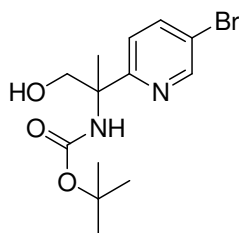
Etapas 3 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-((S)-1-amino-2-hidroxietil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida



A una solución agitada de (S)-1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetyl)-4-(15 (fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)-2-hidroxi-etilcarbamato de *tert*-butilo (260 mg, 0,49 mmol) y cloruro de metileno (25 ml), enfriada hasta 0 °C, se añade ácido trifluoracético (2,5 ml) y agua (50ul). La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente, y se agita durante una hora más. Se añade tolueno (20 ml) y la mezcla de reacción se concentra a vacío dando el 20 producto bruto como una sal bis trifluoroacetato, 400mg. m/z M+H 384,1. Tiempo de retención 1,69 min.

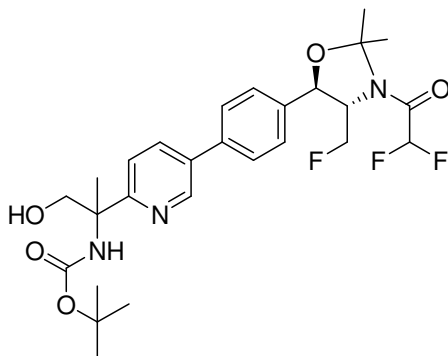
Ejemplo 107 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-amino-1-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida

Etapa 1 Preparación de 2-(5-bromopiridin-2-il)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



Una solución de 2-amino-2-(5-bromopiridin-2-il)propan-1-ol (264 mg, 0,99 mmol) en DCM (10ml) se trata con dicarbonato de di-*tert*-butilo (237 mg, 1,08 mmol) y trietilamina (0,275ml, 1,97), y se agita a temperatura ambiente durante 16h. La mezcla de reacción se lava con solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (25 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra y se concentra proporcionando el compuesto del epígrafe (165 mg): m/z M+H 332,1. Tiempo de retención 2,61 min.

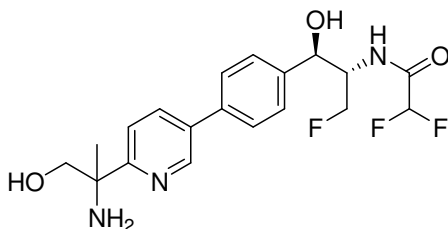
Etapa 2 Preparación de 2-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



A una solución de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-il)-etanona (200 mg, 0,48 mmol) en una mezcla de tolueno (3ml) y etanol (2ml) se añade 2-(5-bromopiridin-2-il)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (160 mg, 0,48 mmol), solución acuosa de bicarbonato sódico (2M, 2 mmol, 1 ml), y [1,1'Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (18 mg, 0,024 mmol). La mezcla de reacción agitada se calienta a 80 °C bajo una capa de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se concentra hasta sequedad y se reparte entre cloruro de metileno (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se lava con salmuera saturada (25 ml) y se concentra sobre gel de sílice (1 g). La purificación por cromatografía en columna (12g de gel de sílice, acetato de etilo/heptano 0-100 %, 16cvs) proporciona el compuesto del epígrafe (62 mg): m/z M+H 538,2. Tiempo de retención 2,75 min.

15

Etapa 3 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-amino-1-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida

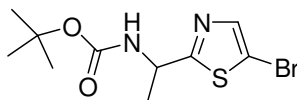


A una solución agitada de 2-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-difluoroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)piridin-2-il)-1-hidroxiopropan-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (62 mg, 0,11 mmol) y cloruro de metileno (10 ml), enfriada hasta 0 °C, se
 5 añade ácido trifluoracético (1 ml) y agua (20ul). La reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente, y se agita durante una hora más. Se añade tolueno (10 ml) y la mezcla de reacción se concentra a vacío dando el producto bruto como una sal bis-trifluoroacetato, 100mg. m/z $M+H$ 398,1. Tiempo de retención 1,83 min.

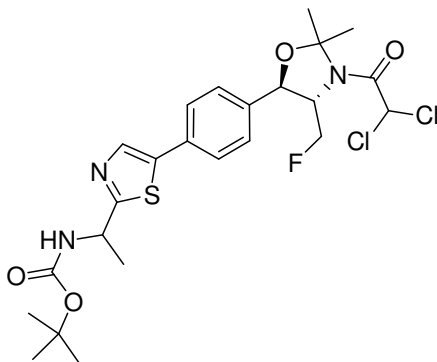
10

Ejemplo 108 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)tiazol-5-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida

Etapa 1 Preparación de 1-(5-bromotiazol-2-il)etilcarbamato de *tert*-
 15 butilo



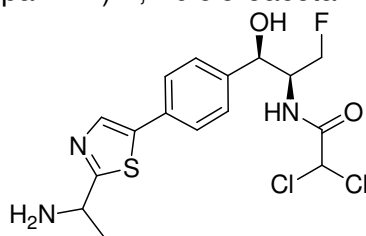
Siguiendo el procedimiento descrito previamente en el documento WO2011053542 (p 47-49), pero usando 2-metil-2-propanosulfonamida racémica
 20 se obtiene el compuesto del epígrafe (2,06 g): m/z (IQ) $M+H$ 311+313.



Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 21 - Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando 1-(5-bromotiazol-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo se obtiene el compuesto del epígrafe (1030 mg): m/z (IQ) 546 [M+H].

5

Etapa 3 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)tiazol-5-il)-fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida



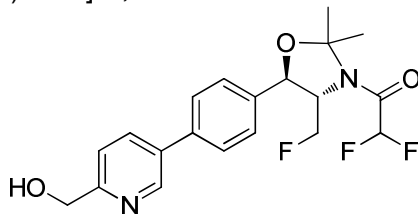
Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 2 - Etapa 2 y realizando variaciones no críticas pero usando 1-(5-(4-((4S,5R)-3-(2,2-dicloroacetil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-5-il)fenil)tiazol-2-il)etilcarbamato de *terc*-butilo se obtiene el compuesto del epígrafe (55 mg): RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,42 (d, 3H), 3,75 (m, 2H), 4,15– 4,35 (m, 2,5H), 4,39 – 4,43 (m, 0,5H), 4,55 – 4,59 (m, 0,5H), 4,67 – 4,70 (m, 0,5H), 4,87 (t, 1H), 5,98 (d, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,59 (d, 1H); m/z (IQ) 406 [M+H].

15

Ejemplo 109 Preparación de 2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-

(4-{6[(1-metil-1H-imidazol-2-ilamino)-metil]-piridin-3-il}-fenil)-etil]-acetamida

Etapa 1 Preparación de 2,2-difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluorometil-5-[4-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il]-etanona



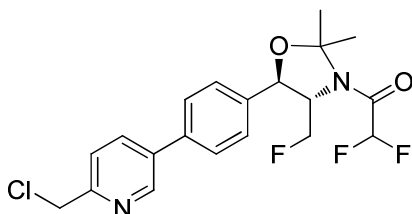
5

A una solución de 2,2-difluoro-1-[(4S,5R)-4-fluorometil-2,2-dimetil-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazolidin-3-il]-etanona (200 mg, 0,48 mmol) en tolueno (3,2ml) y etanol (2,4ml) se añade (5-bromo-piridin-2-il)-metanol (91 mg, 0,48 mmol); solución acuosa de bicarbonato sódico (1,94 mmol, 2M, 1ml) y [1,1'Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (18 mg, 0,02 mmol). La reacción se calienta a 80 °C, bajo nitrógeno, durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna (40g de gel de sílice, acetato de etilo al 0-100 % /heptano) dando el compuesto del epígrafe (92 mg): RMN de ¹H (400MHz, CDCl₃) 1,61-1,79 (m, 6H), 3,7-3,81 (m, 1H), 4,50-4,88 (m, 5H), 5,24-5,31 (m, 1H), 6,13 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,87-7,92 (m, 1H), 8,78-8,82 (m, 1H). *m/z* M+H 395.

15

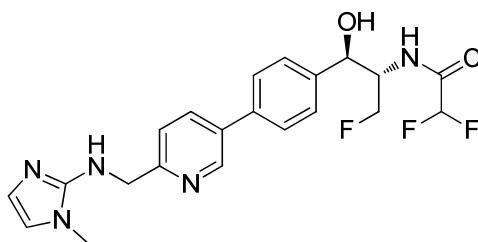
Etapa 2 Preparación de 1-[(4S,5R)-5-[4-(6-clorometil-piridin-3-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il]-2,2-difluoro-etanona

20



Una solución agitada de 2,2-difluoro-1-((4S,5R)-4-fluorometil-5-[4-(6-hidroxi-
metil-piridin-3-il)-fenil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il)-etanona (1660 mg, 4,2 mmol)
y trietilamina (0,88ml, 6,31 mmol) en CH₂Cl₂ (30ml) se trata con cloruro de
5 metanosulfonilo (0,49 ml, 6,31 mmol) y se agita a temperatura ambiente
durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad
proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite rojo (1,53 g): RMN
de ¹H (400MHz, CDCl₃) 1,60-1,77 (m, 6H), 4,53-4,84 (m, 5H), 5,25-5,31 (m,
1H), 6,12 (t, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 8,03-8,07 (m, 1H),
10 8,86-8,90 (m, 1H). *m/z* M+H 413.

Etapa 3 Preparación de 2,2-difluoro-N-[(1S,2R)-1-fluorometil-2-
hidroxi-2-(4-{6-[(1-metil-1H-imidazol-2-ilamino)-metil]-piridin-3-il)-fenil]-etil]-
acetamida



15

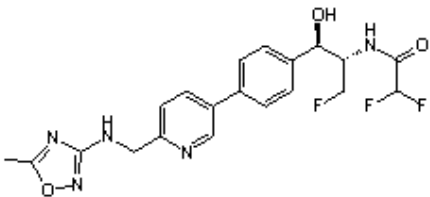
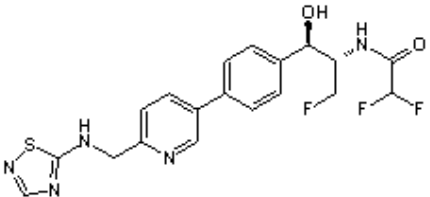
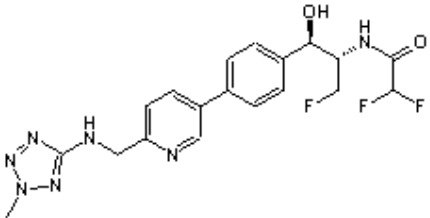
Una solución de 1-((4S,5R)-5-[4-(6-clorometil-piridin-3-il)-fenil]-4-fluoro-metil-
2,2-dimetil-oxazolidin-3-il)-2,2-difluoro-etanona (25 mg, 0,06 mmol) y 1-metil-
1H-imidazol-2-ilamina (30 mg, 0,3 mmol) en dimetilformamida (2ml) se calienta
a 75 °C durante 16h. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad, se

disuelve en CH_2Cl_2 (1ml) y se trata con ácido trifluoracético (0,5ml) y agua (0,1 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentra hasta sequedad. El producto bruto se purifica por HPLC preparativa dando el compuesto del epígrafe (7 mg): RMN de ^1H (400MHz, DMSO-d_6) 2,50 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 4,24-4,36 (m, 1,5H), 4,37-4,46 (m, 0,5H), 4,51-4,59 (m, 0,5H), 4,63-4,71 (m, 0,5H), 4,87-4,92 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,22 (t, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,40-7,52 (m, 3H), 7,66-7,74 (m, 2H), 8,09-8,16 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,63-9,69 (m, 1H). m/z $\text{M}+\text{H}$ 434.

La Tabla 1 siguiente muestra otros ejemplos preparados usando este procedimiento, reemplazando una diversidad de aminos la tiazol-5-ilamina en Ejemplo 109, Etapa 3.

Los tiempos de retención se refieren al siguiente procedimiento HPLC: Columna = Phenomenex Luna C18 4,6x20mm 5um, fase móvil A = NH_4OAc 20mM en H_2O , fase móvil B = ACN, Gradiente lineal de 10 % de B hasta 60 % en 5min, 1 ml/min.

TABLA 1

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	m/z M+H
110		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-[4-(6-((5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)amino)-metil)piridin-3-il)-fenil]propan-2-il)-acetamida	2,68	436
111		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-{6-[(1,2,4-tiadiazol-5-il-amino)metil]piridin-3-il}fenil)propan-2-il)-acetamida	2,55	438
112		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-[4-(6-((2-metil-2H-tetrazol-5-il)amino)metil)piridin-3-il)-fenil]propan-2-il)-acetamida	2,53	436

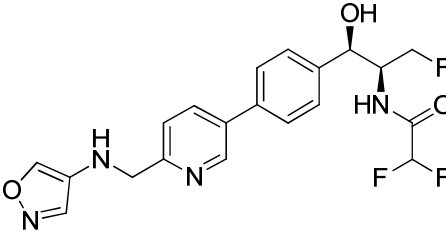
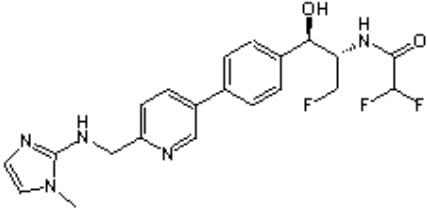
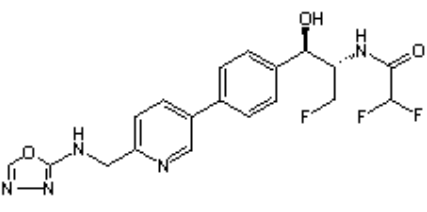
(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	m/z M+H
113		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-[4-(6-((1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)amino)metil)piridin-3-il)fenil]propan-2-il)acetamida	2,12	435
114		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-{6-[(1,2-oxazol-5-ilamino)metil]piridin-3-il)-fenil}propan-2-il)-acetamida	2,19	421
115		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-{6-[(1,3-tiazol-4-ilamino)metil]piridin-3-il)-fenil}propan-2-il)-acetamida	2,13	437

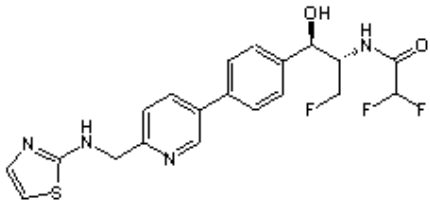
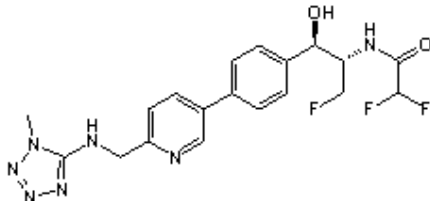
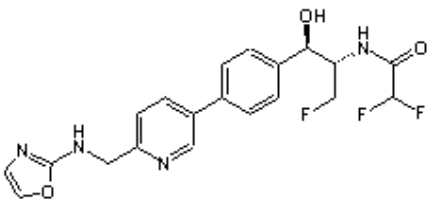
(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	m/z M+H
116		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-{6-[(1,2,5-tiadiazol-3-il-amino)metil]piridin-3-il}fenil)propan-2-il]-acetamida	3,24	438
117		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-{6-[(1-metil-1H-pirazol-3-il-amino)metil]piridin-3-il}fenil)propan-2-il]-acetamida	2,61	434
118		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-{6-[(1-(propan-2-il)-1H-pirazol-3-il-amino)-metil]piridin-3-il}-fenil)propan-2-il]-acetamida	3,28	462

(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	m/z M+H
119		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-{6-[(1,2-oxazol-4-ilamino)-metil]piridin-3-il}-fenil)propan-2-il]-acetamida	2,82	421
120		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-{6-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)amino]metil]piridin-3-il}-fenil)propan-2-il]-acetamida	1,70	434
121		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-{6-[(1,3,4-oxadiazol-2-il-amino)metil]piridin-3-il}-fenil)propan-2-il]-acetamida	1,79	422

(continuación)

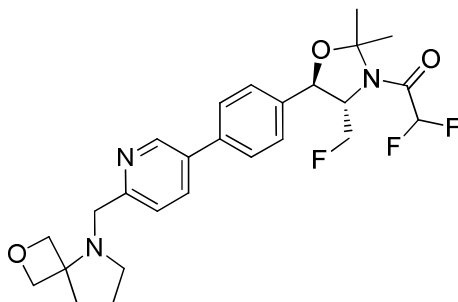
Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	m/z M+H
122		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-{6-[(1,3-tiazol-2-ilamino)-metil]piridin-3-il)-fenil}propan-2-il)-acetamida	1,70	437
123		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-[4-(6-[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)amino]metil]piridin-3-il)fenil]propan-2-il)-acetamida	2,17	436
124		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-{6-[(1,3-oxazol-2-ilamino)-metil]piridin-3-il)-fenil}propan-2-il)-acetamida	2,12	421

(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	m/z M+H
125		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-{6-[(1,3-tiazol-5-ilamino)-metil]piridin-3-il}-fenil)propan-2-il]-acetamida	2,46	437
126		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-[4-(6-[(5-metil-1,3-tiazol-2-il)amino]metil]piridin-3-il)fenil]propan-2-il]-acetamida	2,09	451
127		2,2-difluoro-N-[(1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-{6-[(1,3,4-tiadiazol-2-il-amino)metil]piridin-3-il}fenil)propan-2-il]-acetamida	2,25	438

Ejemplo 128 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-oxa-5-azaspiro[3,4]octan-5-ilmetil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida

Etapa 1 Preparación de 1-((4S,5R)-5-(4-(6-(2-oxa-5-azaspiro[3,4]octan-5-ilmetil)piridin-3-il)fenil)-4-(fluorometil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-il)-2,2-difluoroetanona

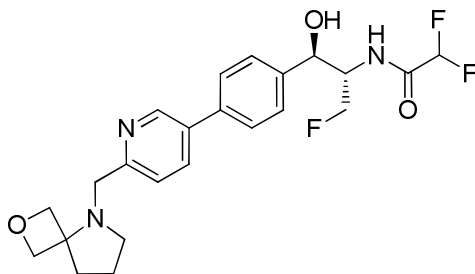


5

Una mezcla de 2-oxa-5-azaspiro[3,4]octano (0,1 mmol, 15,8 mg, 1-((4S,5R)-5-[4-(6-clorometil-piridin-3-il)-fenil]-4-fluorometil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-il)-2,2-difluoro-etanona (Ejemplo 99, Etapa 2, 0,09 mmol, 37 mg) y carbonato de cesio (0,25 mmol, 81 mg) y acetonitrilo (1 ml) se calentó hasta 55 °C durante 5 horas.

10 La mezcla bruta se filtró en un lecho de Celite y la torta se lavó con CH₂Cl₂ (2 ml). Los volátiles se eliminaron. Las mezclas brutas se usaron “tal cual” en la etapa 2.

Etapa 2 Preparación de N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-oxa-5-azaspiro[3,4]octan-5-ilmetil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida



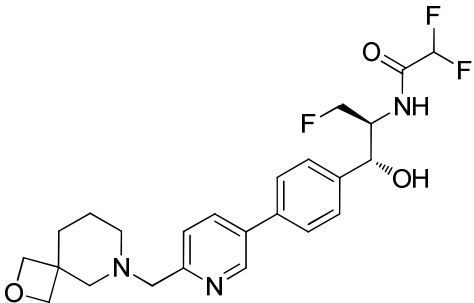
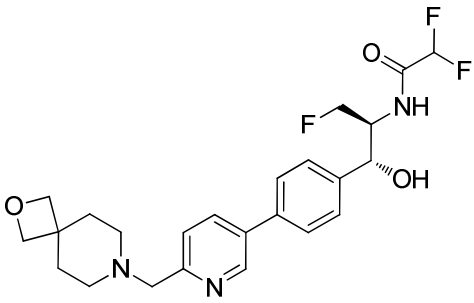
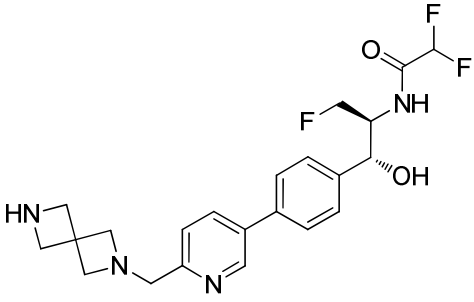
15

- La mezcla bruta se disolvió en 0,75 ml de mezcla de TFA/CH₂Cl₂/H₂O (25/10/1) y se agita a TA durante 2 horas. Se añadió entonces 1 ml de MeOH/Tolueno (50/50) y la mezcla se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa dando el compuesto del epígrafe (12 mg). Los tiempos de retención y la EM se refieren al siguiente procedimiento HPCL-EM: Columna = Waters ACQUITY UPLC BEH C8 1,7 μ m 2,1x50mm, fase móvil A = TFA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B=TFA al 0,1 % en ACN, gradiente lineal de 10 % de B hasta 100 % de B en 5min, 0,8 ml/min
- T_R = 3,270 min, EM m/z = 450,2 (M+H).
- 10 La Tabla 2 siguiente muestra otros ejemplos preparados usando este procedimiento, reemplazando una diversidad de aminas a 2-oxa-5-azaspiro[3,4]octano en la etapa 1 del Ejemplo 128. Los tiempos de retención se refieren al siguiente procedimiento HPLC: Columna = Waters ACQUITY UPLC BEH C8 1,7 μ m 2,1x50mm, fase móvil A = TFA al 0,1 % en H₂O, fase móvil B =
- 15 TFA al 0,1 % en ACN, Gradiente lineal 10 % de B hasta 100 % en 5min, 0,8 ml/min.

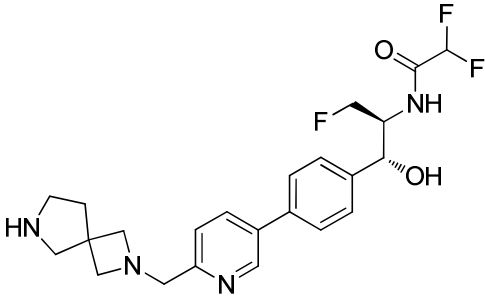
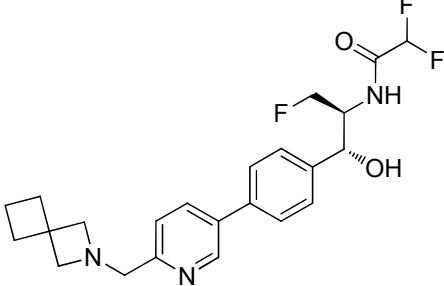
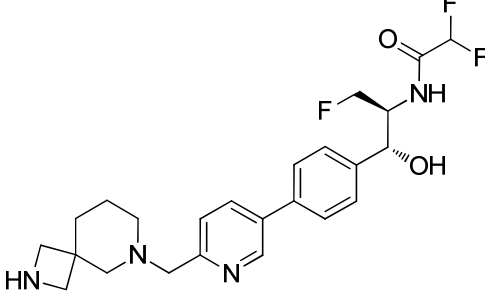
TABLA 2

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	<i>m/z</i> M+H
129		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-oxa-6-azaspiro-[3,4]octan-6-il-metil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,767	450,2
130		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-oxa-7-azaspiro-[3,5]nonan-7-il-metil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,884	464,2
131		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-oxa-5-azaspiro-[3,5]nonan-5-il-metil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	3,009	464,3

(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	m/z M+H
132		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-oxa-6-azaspiro-[3,5]nonan-6-il-metil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,899	464,2
133		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-oxa-7-azaspiro-[3,5]nonan-7-il-metil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,847	464,2
134		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,6-diazaspiro-[3,3]-heptan-2-il-metil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,349	435,2

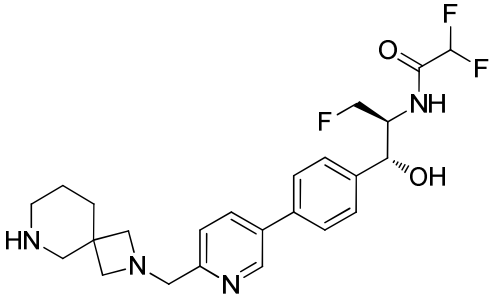
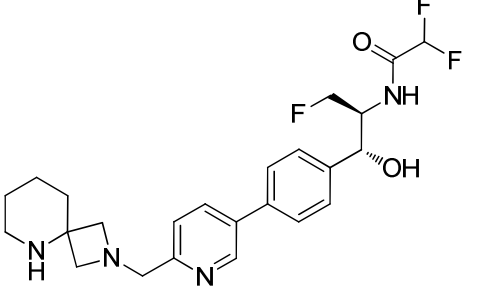
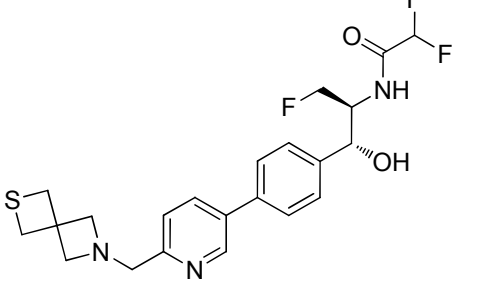
(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	m/z M+H
135		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,6-diazaspiro[3,4]octan-2-ilmetil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,335	449,2
136		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-ilmetil)-piridin-3-il)-fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	3,063	434,2
137		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,6-diazaspiro[3,5]nonan-6-ilmetil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,479	463,2

(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	m/z M+H
136		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-azaspiro[3,3]heptan-2-ilmetil)-piridin-3-il)-fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	3,063	434,2
137		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,6-diazaspiro[3,5]nonan-6-ilmetil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,479	463,2
138		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,7-diazaspiro[3,5]nonan-7-ilmetil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,518	463,3

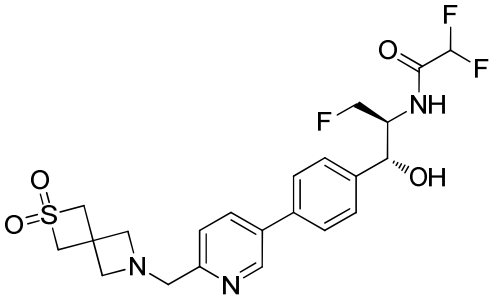
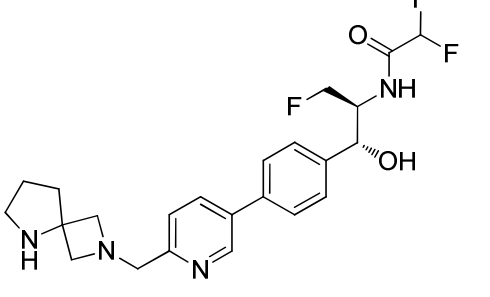
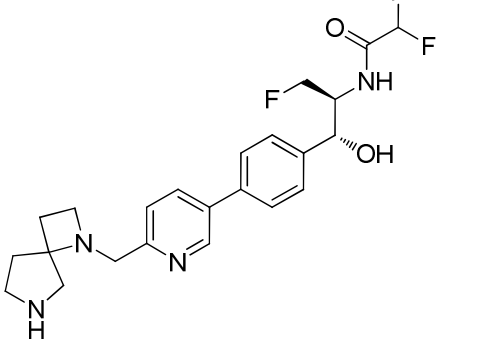
(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	m/z M+H
139		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,6-diazaspiro-[3,5]-nonan-2-il-metil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,590	463,3
140		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,5-diazaspiro-[3,5]-nonan-2-il-metil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	3,294	463,3
141		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2-tia-6-azaspiro-[3,3]heptan-6-il-metil)piridin-3-il)-fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	3,180	452,2

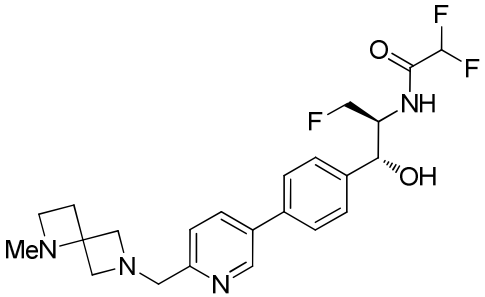
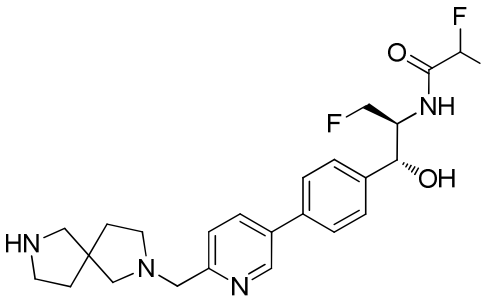
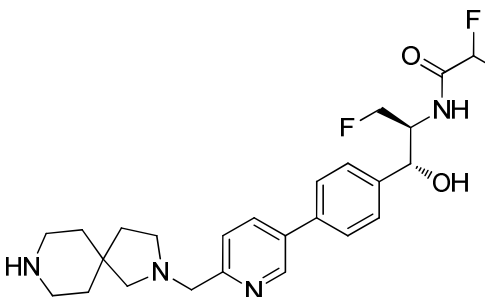
(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	<i>m/z</i> M+H
142		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1,7-diazaspiro-[3,5]nonan-1-il-metil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,409	463,3
143		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1,7-diazaspiro-[3,5]nonan-7-ilmetil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,598	463,2
144		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,6-diazaspiro-[3,5]-nonan-2-il-metil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,590	463,3

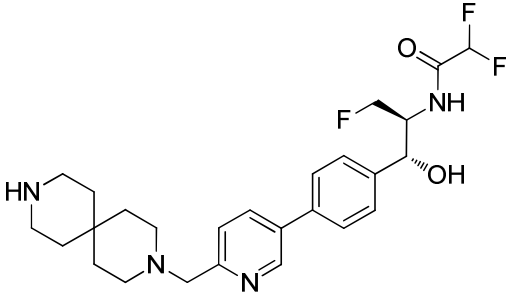
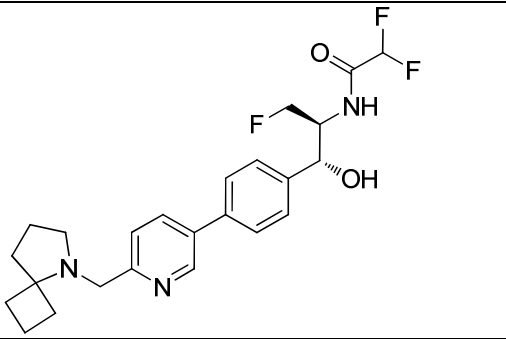
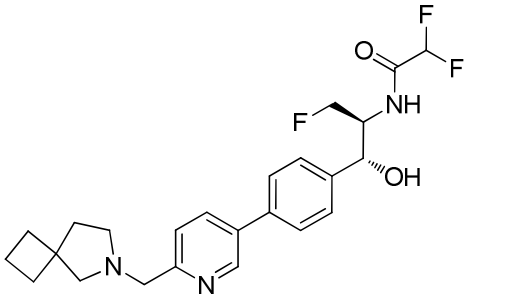
(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	m/z M+H
145		N-((1R,2S)-1-(4-(6-((2,2-dioxido-2-tia-6-azaspiro[3,3]-heptan-6-il)-metil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida	1,923	484,2
146		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,5-diazaspiro[3,4]-octan-2-il)-metil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoroacetamida	2,337	449,3
147		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1,6-diazaspiro[3,4]-octan-1-il)-metil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoroacetamida	2,392	449,4

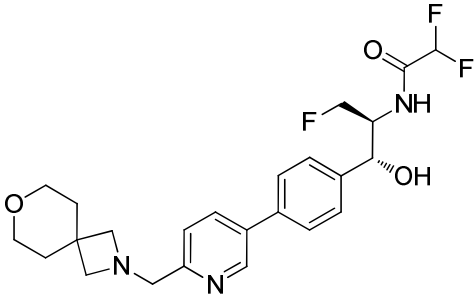
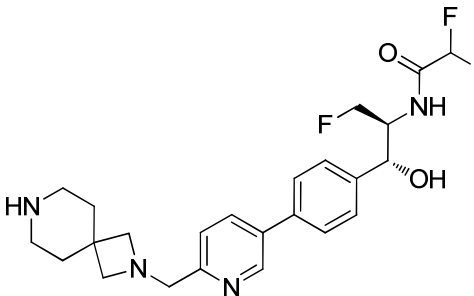
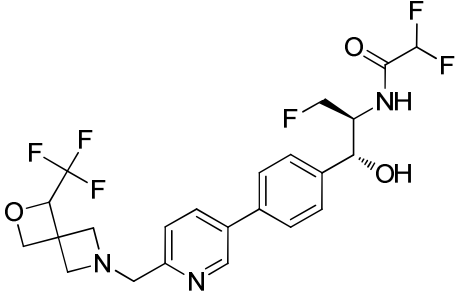
(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	<i>m/z</i> M+H
148		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((1-metil-1,6-diaza-spiro[3,3]heptan-6-il)metil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)acetamida	2,420	449,3
149		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,7-diazaspiro-[4,4]nonan-2-il-metil)piridin-3-il)-fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,507	463,3
150		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,8-diazaspiro-[4,5]decan-2-il-metil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,610	477,3

(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	<i>m/z</i> M+H
151		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(3,9-diazaspiro[5,5]-undecan-3-ilmetil)-piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	2,725	491,4
152		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(5-azaspiro[3,4]-octan-5-ilmetil)-piridin-3-il)-fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	3,515	448,2
153		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(6-azaspiro[3,4]-octan-6-ilmetil)-piridin-3-il)-fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoro-acetamida	3,615	448,2

(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	<i>m/z</i> M+H
154		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(7-oxa-2-azaspiro[3,5]nonan-2-yl)piridin-3-yl)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamida	3,331	464,2
155		N-((1R,2S)-1-(4-(6-(2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-yl)piridin-3-yl)fenil)-3-fluoro-1-hidroxiopropan-2-yl)-2,2-difluoroacetamida	2,861	463,3
156		2,2-difluoro-N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((1-(trifluorometil)-2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)metil)-piridin-3-yl)fenil)-propan-2-yl)-acetamida	3,627	504,1

(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	m/z M+H
157		2,2-difluoro-N- ((1R,2S)-3-fluoro-1- hidroxi-1-(4-(6-((4- (oxetan-3-il)- piperidin-1-il)- metil)-piridin-3- il)fenil)propan-2-il)- acetamida	3,348	478,3
158		2,2-difluoro-N- ((1R,2S)-3-fluoro-1- hidroxi-1-(4-(6-((4- (oxetan-3-il)- piperazin-1-il)- metil)piridin-3- il)fenil)propan-2-il)- acetamida	2,984	479,2
159		2,2-difluoro-N- ((1R,2S)-3-fluoro-1- hidroxi-1-(4-(6-((3- morfolinoazetidin- 1-il)metil)piridin-3- il)fenil)propan-2- il)acetamida	3,178	479,2

(continuación)

Ejemplo número	Estructura	Nombre	Tiempo de retención (min)	m/z M+H
160		2,2-difluoro-N-(((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((3-(piperidin-1-il)-azetidin-1-il)-metil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)-acetamida	3,204	477,3
161		2,2-difluoro-N-(((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-((3-(pirrolidin-1-il)-azetidin-1-il)-metil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)-acetamida	2,849	463,3

Los siguientes compuestos de la Tabla 3 se pueden preparar usando los esquemas mostrados a continuación:

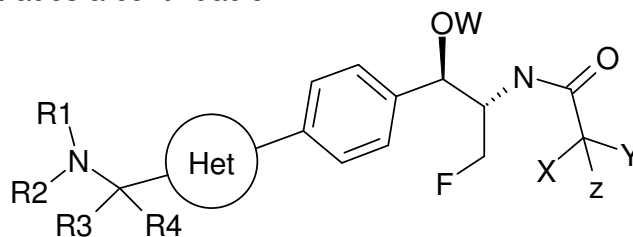
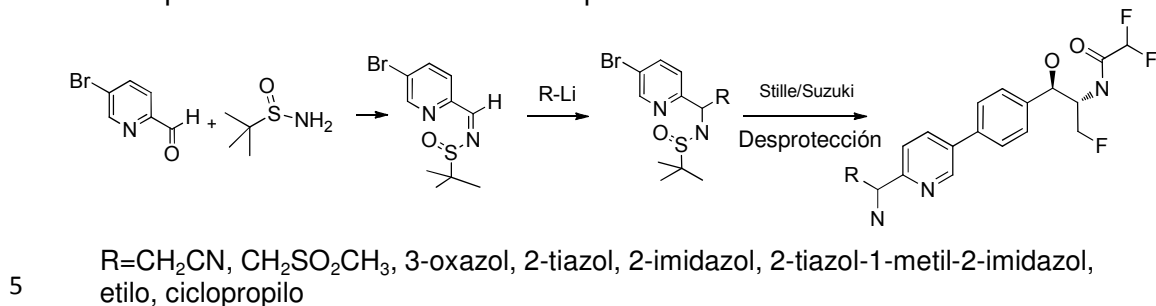


TABLA 3

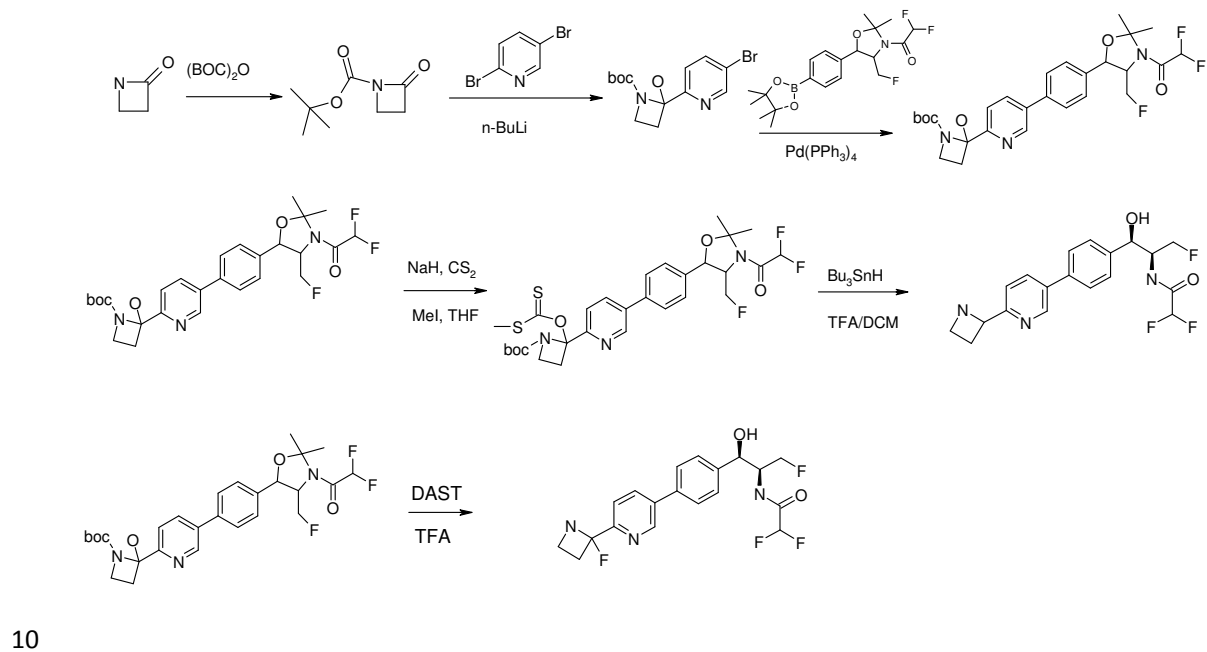
No.	R1	R2	R3	R4	Het	W	X	Y	Z
162	H	H	CH ₂ OH	H	Piridina	OH	F	F	H
163	H	H	CH ₂ CN	H	Piridina	OH	F	F	H
164	H	H	CH ₂ SO ₂ Me	H	Piridina	OH	F	F	H
165	H	H	2-oxazol (véase más adelante)	H	Piridina	OH	F	F	H
166	H	H	2-tiazol	H	Piridina	OH	F	F	H
167	H	H	2-imidazol	H	Piridina	OH	F	F	H
168	H	H	1-Metil-2-imidazol	H	Piridina	OH	F	F	H
169	H	H	Et	H	Piridina	OH	F	F	H
170	H	H	Ciclopropilo	H	Piridina	OH	F	F	H
171	H	H	CH(Me)OH	H	Piridina	OH	F	F	H
172	H	H	CH ₂ OMe	H	Piridina	OH	F	F	H
173	H	H	CO ₂ H	H	Piridina	OH	F	F	H
174	H	H	CH ₂ OH	Me	Piridina	OH	F	F	H
175	H	R2=R3=(CH ₂) ₂		H	Piridina	OH	F	F	H
176	H	R2=R3=(CH ₂) ₂		F	Piridina	OH	F	F	H
177	H	R2=R3=(CH ₂) ₂		OH	Piridina	OH	F	F	H
178	H	H	H	H	Piridazina	OH	F	F	H
179	H	H	Me	H	Piridazina	OH	F	F	H
180	H	H	H	H	Pirimidina	OH	F	F	H
181	H	H	Me	H	Pirimidina	OH	F	F	H
182	H	H	H	H	Pirazina	OH	F	F	H
183	H	H	Me	H	Pirazina	OH	F	F	H

Por ejemplo, el compuesto del epígrafe del Ejemplo 175 es N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropán-2-il)-2,2-difluoroacetamida;

Los Ejemplos 162,171-174 y 177-183 se pueden sintetizar a partir de bromopiridinas disponibles de forma comercial, y así se pueden usar en su preparación los procedimientos del Ejemplo 22 – Etapa 3. Los Ejemplos 163-170 se pueden sintetizar usando el esquema mostrado a continuación:



Los Ejemplos 175, 176 y 177 se pueden sintetizar usando el esquema mostrado a continuación:



Los siguientes derivados del compuesto del epígrafe del Ejemplo 175 se

pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica:

N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida; y

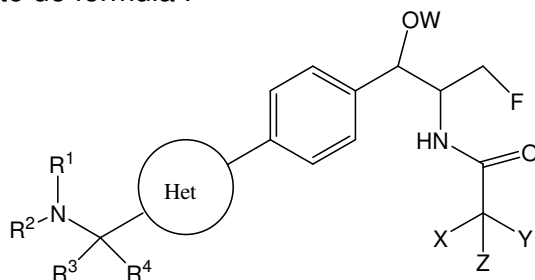
(1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-il)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-
5 fluoropropil dihidrogenofosfato;

(1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-il)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-
fluoropropil dihidrogenofosfato.

Otros compuestos que contienen restos Het tales como tiazolilo, tiofenilo, piridazinilo y pirimidinilo, se pueden preparar usando procedimientos
10 similares a los descritos antes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5

I

- o sales o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo en la que:
- el resto Het es un sistema de anillo cíclico o bicíclico de 4 a 14 miembros que
- 10 tiene de uno a cinco heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con uno a tres R⁶;
- R¹ y R² son cada uno independientemente
- H,
 - alquilo C₁₋₈, opcionalmente sustituido con uno o más OH, -SH, -CN, -NO₂, halo, -NHR⁵, -N-alquilo C₁₋₄-R⁵, -O-alquilo C₁₋₄, -S-alquilo C₁₋₄, -S(C=O)-alquilo C₁₋₄, -C(=O)NR⁵R⁵, -SO₂R⁵, -SO₂N R⁵R⁵ o -cicloalquilo C₃₋₆,
 - cicloalquilo C₃₋₈, opcionalmente sustituido con uno a tres R⁶,
 - SO₂R⁵, -C(=O)NR⁵R⁵, -SO₂N R⁵R⁵, -C(=O)OR⁵ o -C(=O)R⁵,
 - resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene opcionalmente
- 20 de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, S y O, en el que el anillo o el átomo está sustituido opcionalmente con uno

a tres R^6 , o

- f. R^1 y R^2 tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un resto de anillo cíclico o bicíclico de 4 a 11 miembros que tiene opcionalmente uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo constituido por N, S y O, en el que el anillo o el átomo está
- 5 opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 ;

R^3 y R^4 son cada uno independientemente

- a. -H,
- b. -alquilo C_{1-8} opcionalmente sustituido con OH, -SH, halo, -CF₃, -CN, -NO₂, NH₂, -NHR⁵, -NHR⁵-O-alquilo C_{1-4} , -CH₂-O-CH₃, -S-alquilo C_{1-4} , -S(C=O)alquilo C_{1-4} , -C(=O)NR⁵R⁵, -C(=O)OH, -SO₂NR⁵ o -SO₂R⁵,
- 10 c. -cicloalquilo C_{3-8} , opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 ,
- d. -C(=O)-alquilo C_{1-8} en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con -S(=O₂)R⁵, -SO₂NR⁵ o -C(=O)R⁵,
- 15 e. resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene opcionalmente de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, S y O, en el que el anillo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno a tres R^6 ,
- f. R^3 y R^4 tomados conjuntamente forman un cicloalquilo C_{3-8} , opcionalmente
- 20 sustituido con uno a tres R^6 ; o
- g. R^3 y R^4 tomados conjuntamente con uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consta de N, S y O para formar un grupo oxo (=O) o para forman un resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno a tres
- 25 R^6 ; o

R^1 y R^3 , R^2 y R^4 , R^1 y R^4 o R^2 y R^3 tomados conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene opcionalmente de uno a dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, S y O, en el que el anillo heterocíclico está
 5 opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 ;
 en cada aparición, R^5 es independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , NH_2 o tetrahydro-2H-pirano, en los que dicho alquilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R^6 ;
 en cada aparición, R^6 es H, alquilo C_{1-6} , halo, -CN, -NO₂, -CF₃, -cicloalquilo C_{3-6} ,
 10 oxo (=O), -NH₂, -NH-alquilo C_{1-4} , -N(alquilo C_{1-4})₂, -O-alquilo C_{1-4} , oxo, -SH, -S-alquilo C_{1-4} , -S(C=O)alquilo C_{1-4} , -SO₂ R^5 , -SON-alquilo C_{1-4} , -C(=O)alquilo C_{1-4} , -C(=O)NH₂, -C(=O)NH-alquilo C_{1-4} , -C(=O)N(alquilo C_{1-4})₂, -NC(=O)NH₂, -NC(=O)NH-alquilo C_{1-4} , NC(=O)N(alquilo C_{1-4})₂, CF₃ o un resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene opcionalmente uno a cuatro
 15 heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, S y O;
 W es -H, -PO(OH)₂, -PO(OH)halo, -CH₂OPO(OH)₂, -C(=O)alquilo C_{1-4} o -CH₂OC(=O)alquilo C_{1-4} , en el que alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con -OCO₂H, -OCO₂-alquilo C_{1-4} o -OC(=O)NH-alquilo C_{1-4} ;
 y X, Y y Z son cada uno independientemente H, halo, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo
 20 C_{3-6} , -OH, CF₃, -NH₂, -CN, N₃ o -S-CF₃;
 siempre que cuando R^3 y R^4 se tomen conjuntamente para formar un grupo oxo (=O), después R^1 y R^2 no sean ambos hidrógeno.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que W es H, -PO(OH)₂ o -CH₂OPO(OH)₂.
 25

3. Un compuesto de la reivindicación 2 en el que W es H.
4. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que X e Y son cloruro; y Z es H.
- 5 5. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que X e Y son fluoruro; y Z es H.
6. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que el resto Het es un anillo
10 cíclico de 5 o 6 miembros que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con R⁶.
7. Un compuesto de la reivindicación 6 en el que el resto Het es piridinilo, tiofenilo, tiazolilo, tiadiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo, pirazinilo,
15 isoxazol, isotiazol o piridazina.
8. Un compuesto de la reivindicación 7 en el que el resto Het es piridinilo o tiazolilo.
- 20 9. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que dichos R¹ y R² son independientemente H o R¹ y R² se toman conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos, forman un resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados del grupo constituido por N, S y O, en los que el anillo heterocíclico está
25 opcionalmente sustituido con R⁶.

10. Un compuesto de la reivindicación 9 en el que R^1 y R^2 son cada uno H.
11. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R^3 y R^4 son independientemente H o alquilo C_{1-4} o R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo C_{3-6} .
12. Un compuesto de la reivindicación 11 en el que R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar un ciclopropilo.
13. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que W es H, $-PO(OH)_2$ o $-CH_2OPO(OH)_2$; el resto Het es un sistema de anillo cíclico de 5 o 6 miembros que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con R^6 ; R^1 y R^2 son cada uno H; $-R^3$ y R^4 son independientemente H o alquilo C_{1-4} o R^3 y R^4 se toman conjuntamente para formar un ciclopropilo; y X, Y y Z son independientemente H, cloruro o fluoruro.
14. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R^3 y R^4 se toman conjuntamente con uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por N, S y O para formar un resto de anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros, en el que el anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno a tres R^6 .
15. Un compuesto de la reivindicación 14 en el que R^3 y R^4 se toman conjuntamente con un átomo de oxígeno para forma un oxetanilo.

16. Un compuesto de la reivindicación 15 en el que W es H o $-\text{PO}(\text{OH})_2$; el resto Het es un sistema de anillo cíclico de 5 o 6 miembros que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con R^6 ; R^1 y R^2 son cada uno H; R^3 y R^4 se toman conjuntamente con un átomo de oxígeno para formar un oxetanilo; y X, Y y Z son independientemente H, cloruro o fluoruro.
17. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R^2 y R^3 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un azetidinilo.
18. Un compuesto de la reivindicación 17 en el que W es H o $-\text{PO}(\text{OH})_2$; el resto Het es un sistema de anillo cíclico de 5 o 6 miembros que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con R^6 ; R^1 y R^4 son cada uno H; R^2 y R^3 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un azetidinilo; y X, Y y Z son independientemente H, cloruro o fluoruro.
19. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que R^1 y R^3 se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un pirrolidinilo.
20. Un compuesto de la reivindicación 19 en el que W es H o $-\text{PO}(\text{OH})_2$; el resto Het es un sistema de anillo cíclico de 5 o 6 miembros que tiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con R^6 ;

R² y R⁴ son cada uno H; R¹ y R³ se toman conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un pirrolidinilo; y X, Y y Z son independientemente H, cloruro o fluoruro.

- 5 21. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por:

N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)tiazol-5-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida;

- 10 N-((1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)tiazol-5-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida;

hidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)tiazol-5-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropil-sodio;

dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)tiazol-5-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropilo;

- 15 hidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)tiazol-5-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropil-sodio;

dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(2-(1-aminoetil)tiazol-5-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropilo;

- 20 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida;

N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida;

hidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropil-sodio;

- 25 dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-2-

- (2,2-dicloro-acetamido)-3-fluoropropilo;
 hidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoro-acetamido)-3-fluoropropil-sodio;
 dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminociclopropil)piridin-3-il)fenil)-2-
- 5 (2,2-difluoro-acetamido)-3-fluoropropilo;
 N-((1R,2S)-1-(4-(6-((RS)-1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoroacetamida;
 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-dicloroacetamida;
- 10 hidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropil-sodio;
 dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoropropilo;
 hidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-
- 15 difluoroacetamido)-3-fluoropropil-sodio;
 dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(1-aminoetil)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropilo;
 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida;
- 20 N-((1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxipropan-2-il)-2,2-difluoroacetamida;
 dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-il)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoroacetamido)-3-fluoropropilo;
 dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(azetidin-2-il)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-
- 25 dicloroacetamido)-3-fluoropropilo;

- N-((1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-difluoroacetamida;
 dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-il)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-difluoro-acetamido)-3-fluoropropilo;
- 5 dihidrogenofosfato de (1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-il)piridin-3-il)fenil)-2-(2,2-dicloro-acetamido)-3-fluoropropilo;
- N-((1R,2S)-1-(4-(6-(3-aminooxetan-3-il)piridin-3-il)fenil)-3-fluoro-1-hidroxi-propan-2-il)-2,2-dicloroacetamida;
 2,2-dicloro-N-((1S,2R)-1-(fluorometil)-2-hidroxi-2-[4-(6-pirrolidin-2-ilpiridin-3-il)fenil]etil)acetamida;
- 10 dihidrogenofosfato de (1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(pirrolidin-2-il)piridin-3-il)-fenil)propilo;
- 2,2-difluoro-N-((1S,2R)-1-fluorometil-2-hidroxi-2-[4-(6-pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-fenil]-etil)-acetamida; y
- 15 dihidrogenofosfato de (1R,2S)-2-(2,2-dicloroacetamido)-3-fluoro-1-(4-(6-(pirrolidin-2-il)piridin-3-il)-fenil)propilo.
22. Un compuesto que es N-((1R,2S)-3-fluoro-1-hidroxi-1-(4-(6-(metil-sulfonamidometil)piridin-3-il)fenil)propan-2-il)metanosulfonamida.
- 20
23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
24. Un procedimiento para controlar o tratar infecciones en ganado
- 25 administrando a un animal que lo necesite una cantidad terapéuticamente

efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

RESUMEN

La presente invención proporciona derivados de fenicol novedosos, su uso para el tratamiento de infecciones en mamíferos, composición farmacéutica que contiene estos compuestos novedosos y procedimientos para la
5 preparación de estos compuestos.