

227
224

[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (30,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 58.

Diastereómero G (menos polar):

MS (FAB⁺) m/z: 587 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₇H₂₉F₂N₆O₅S (MH⁺): calc., 587,1888; se encontró, 587,1860.

Diastereómero H (más polar):

MS (FAB⁺) m/z: 587 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₂₉F₂N₆O₅S (MH⁺): calc., 587,1888; se encontró, 587,1921.

Paso 2.

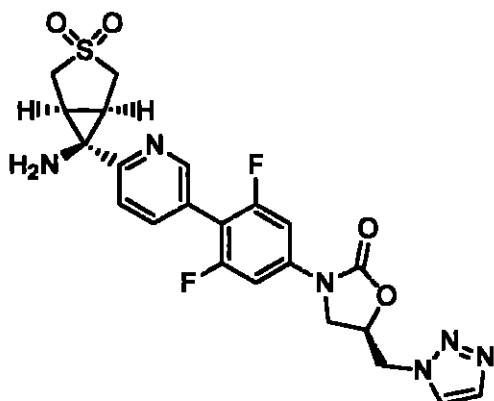
El compuesto del título 123 diastereómero G' (0,8 mg) se preparó a partir de de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol diastereómero G (2,2 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 49.

MS (FAB⁺) m/z: 487 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₂H₂₁F₂N₆O₃S (MH⁺): calc., 487,1364; se encontró, 487,1348.

228
25

EJEMPLO 124



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Amino-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S,S-Dióxido.

Paso 1.

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-t-Butoxicarbonilamino-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S,S-Dióxido.

El compuesto del Paso 1 del Ejemplo 124 (19,2 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 59.

MS (FAB⁺) m/z: 603 (MH⁺).

229
220

HRMS (FAB⁺) para C₂₁H₂₉F₂N₆O₆S (MH⁺): calc., 603,1837; se encontró, 603,1873.

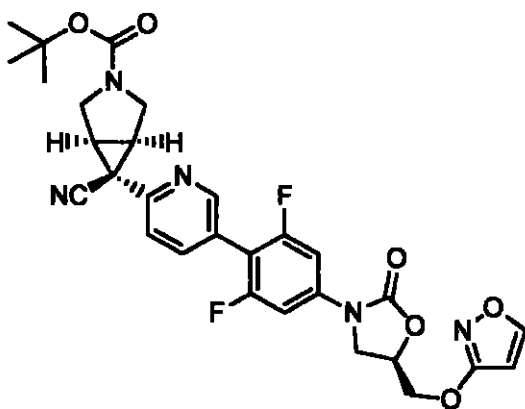
Paso 2.

El compuesto del título 124 (2,7 mg) se preparó a partir del compuesto del Paso 1 del Ejemplo 124 (4,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 49.

MS (FAB⁺) m/z: 503 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₂H₂₁F₂N₆O₄S (MH⁺): calc., 503,1313; se encontró, 503,1306.

EJEMPLO 125



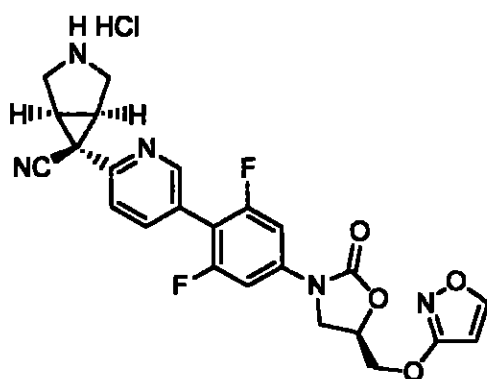
5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxycarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-5-[(isoxazol-3-il)oxi]metiloxazolidin-2-ona.

El compuesto del título 125 (47,8 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (50,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 66.

MS (FAB⁺) *m/z*: 580 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₂₈F₂N₅O₆ (MH⁺): calc., 580,2008; se encontró, 580,1965.

EJEMPLO 126



Clorhidrato de 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-5-[(isoxazol-3-il)oxy]metiloxazolidin-2-ona.

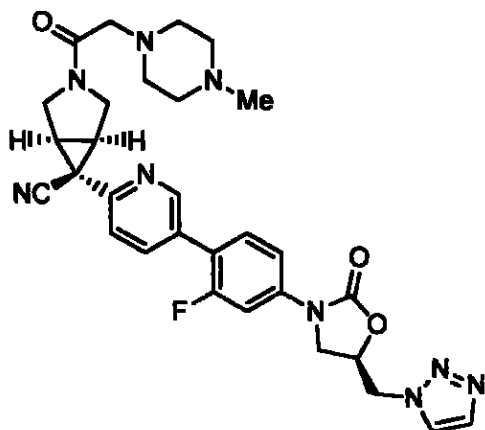
El compuesto del título 126 (26,5 mg) se preparó a partir de 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-5-

[(isoxazol-3-il)oxi]metiloxazolidin-2-ona (47,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 2.

MS (FAB⁺) m/z : 480 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₀F₂N₅O₄ (MH⁺): calc., 480,1483; se encontró, 480,1449.

EJEMPLO 127



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-(4-metilpiperazin-1-il)acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

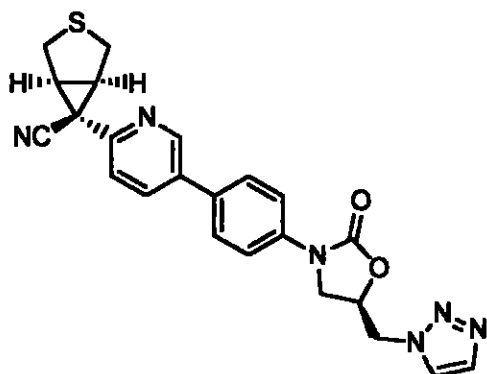
El compuesto del título 127 (17,9 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg) y N-metilpiperazina (20 μ L) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLC 84.

232
229

MS (FAB⁺) m/z : 586 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₁₆H₃₃FN₉O₃ (MH⁺): calc., 586,2690; se encontró, 586,2642.

EJEMPLO 128



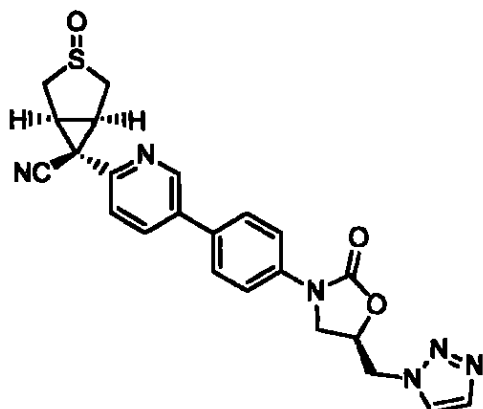
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 128 (201 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (263 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-tiabiciclo-[3.1.0]hexan-6-il]piridina (200 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 1.

MS (FAB⁺) m/z : 445 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₁N₅O₂S (MH⁺): calc., 445,1447; se encontró, 445,1434.

EJEMPLO 129

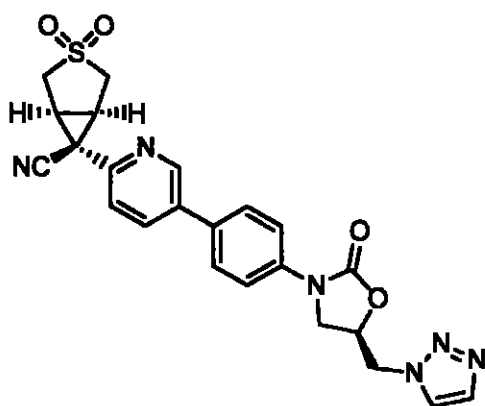


1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S-Óxido.

El compuesto del título 129 (21,9 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (22,3 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 58.
MS (FAB') m/z : 461 (MH^+).
HRMS (FAB') para $C_{23}H_{21}N_6O_3S$ (MH^+): calc., 461,1396; se encontró, 461,1390.

EJEMPLO 130

234
231



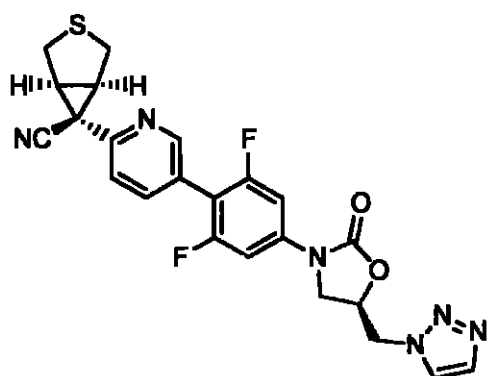
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S,S-Dióxido.

El compuesto del título 130 (18,2 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (22,3 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 58.

MS (FAB⁻) m/z : 477 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₁N₆O₄S (MH⁺): calc., 477,1345; se encontró, 477,1329.

EJEMPLO 131



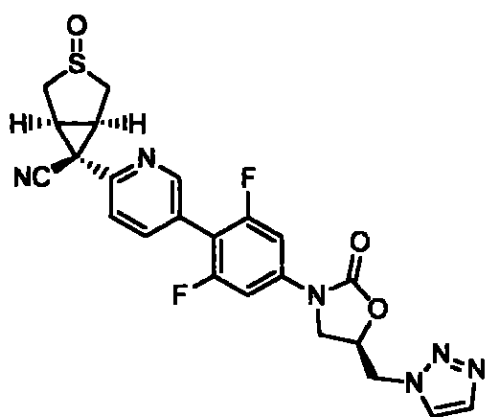
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 131 (142 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[3,5-difluoro-4(trifluorometanosulfonil)-oxifenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (254 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (200 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 31.

MS (FAB⁺) m/z : 481 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₁₉F₂N₆O₂S (MH⁺): calc., 481,1258; se encontró, 481,1241.

EJEMPLO 132



S-Óxido de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-tiabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

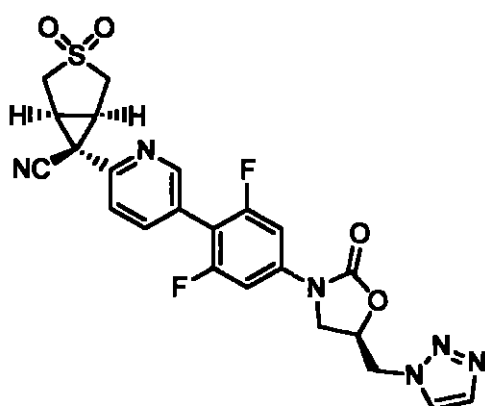
El compuesto del título 132 (18,5 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-tiabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 58.

MS (FAB⁺) m/z : 497 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₁₉F₂N₆O₃S (MH⁺): calc., 497,1207; se encontró, 497,1251.

EJEMPLO 133

237
234



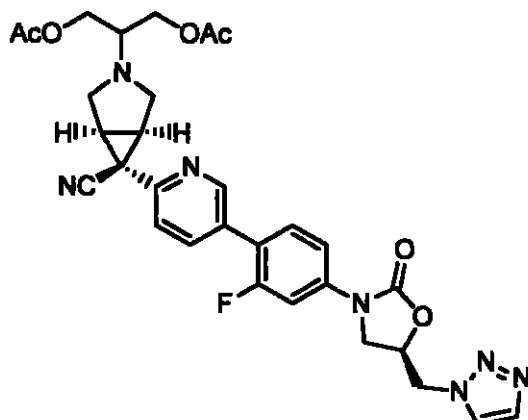
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S,S-Dióxido.

El compuesto del título 133 (18,9 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 58.

MS (FAB⁺) *m/z*: 513 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₁₉F₂N₆O₄S (MH⁺): calc., 513,1157; se encontró, 513,1181.

EJEMPLO 134



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-(1,3-diacetoxipropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

A una solución de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (7,7 mg) en diclorometano (0,2 mL) se agregó anhídrido acético a temperatura ambiente, el precipitado se mezcló durante 5 horas a la misma temperatura. Al precipitado se agregó 4-(dimetilamino)piridina (9,0 mg), el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante una hora y se concentró al vacío.

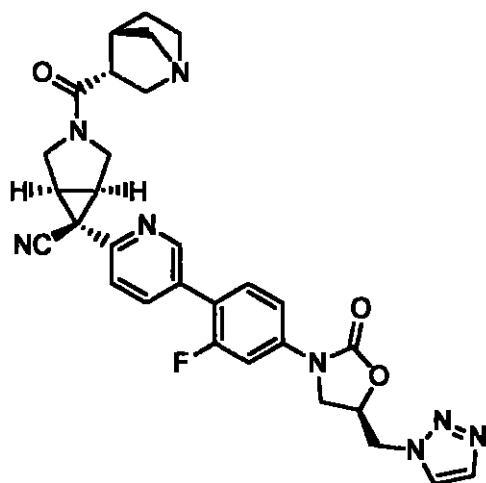
239
236

La cromatografía de capa delgada de la preparación (sílice, diclorometano: metanol = 10:1) del residuo dio el compuesto del título 134 (5,8 mg).

MS (FAB⁺) m/z : 604 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₀H₃₁FN₇O₆ (MH⁺): calculado, 604,2320; encontrado, 604,2300.

EJEMPLO 135



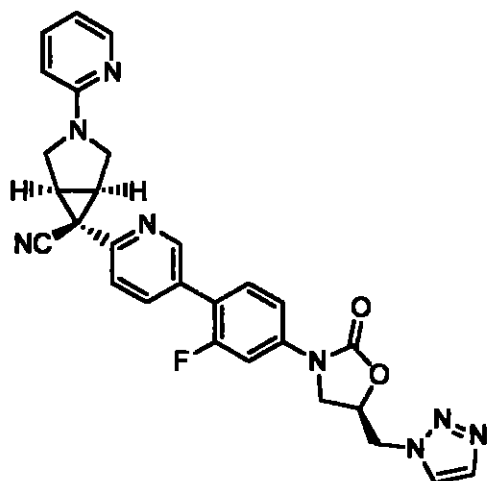
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-[(3R, 4S)-1-Azabicyclo[2.2.1]hepan-3-il]carbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

Compuesto del Título 135 (3,9 mg) se preparó desde 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg) y clorohidrato del ácido (3R,4S)-1-azabiccicloheptano-3-carboxílico (9,5 mg) de la misma manera que se describió en el Ejemplo 71.

MS (FAB⁺) m/z : 569 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₀H₃₀FN₈O₃ (MH⁺): calculado, 569,2425; encontrado, 569,2380.

EJEMPLO 136



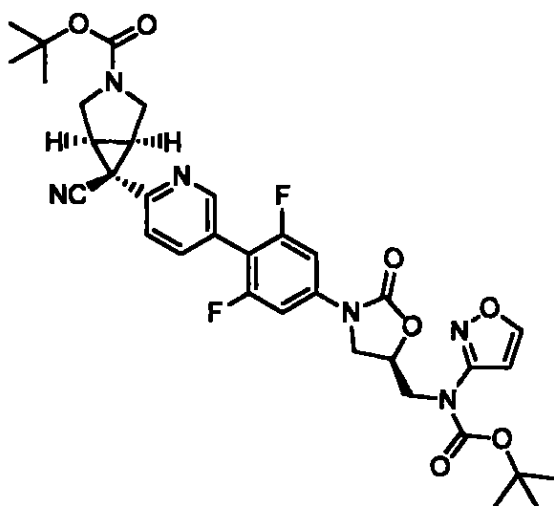
241
130

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-(piridina-2-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

Una suspensión de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (50,0 mg) y 2-piridil trifluorometanosulfonato (0,86 mL) en diisopropiletilamina (0,2 mL) se mezcló a 90 °C durante 44 horas. La cromatografía de destello (sílice, acetato de etilo: metanol = 5:1) de la mezcla dio el compuesto del título 136 (18,6 mg). MS (FAB⁺) m/z : 523 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₂₄FN₈O₂ (MH⁺): calculado, 523,2006; encontrado, 523,1978.

EJEMPLO 137



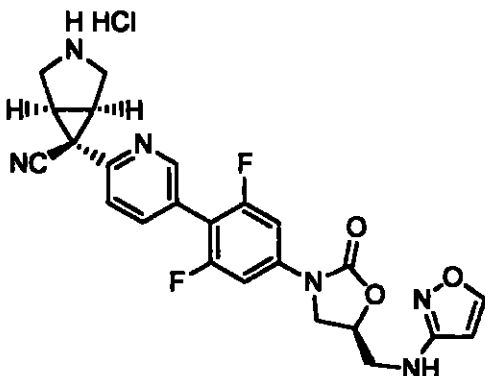
5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-5-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona.

Compuesto del título 137 (54,9 mg) fue preparado desde N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (50,0 mg) de la misma manera que se describe en el EJEMPLO 67.

MS (FAB⁺) m/z : 679 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₄H₃₇F₂N₅O₇ (MH⁺): calculado, 679,2692; encontrado, 679,2672.

EJEMPLO 138



clorohidrato de 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-5-[N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona.

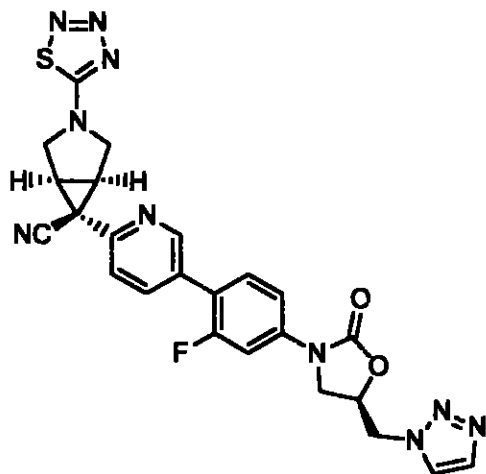
Compuesto del título 138 (20,7 mg) fue preparado desde 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-5-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona (51,8 mg) de la misma manera que se describió en EJEMPLO 2.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,03-3,09 (m, 2H), 3,40-3,47 (m, 4H), 3,85 (dd, $J=9,2$ Hz, 6,1 Hz, 1H), 3,90-4,00 (m, 2H), 4,20 (t, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,90-4,98 (m, 1H), 6,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,57 (t, $J=6,1$

240
241

Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,72 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,39 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H).

EJEMPLO 139



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-(tiatriazol-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

A una solución de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (21,6 mg) en acetonitrilo (1,0 mL) se agregó 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (50,0 mg) a temperatura ambiente, el precipitado se mezcló a la misma temperatura durante una hora. Al precipitado se agregó

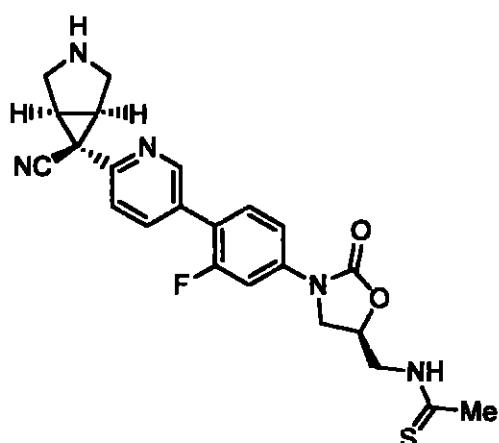
245
242

iodometanol (67,9 μ L), el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante la noche, y se concentró al vacío. Una suspensión del residuo y azida sódica (21,3 mg) en acetonitrilo (1,0 mL) se mezcló a temperatura ambiente durante la noche. Luego de diluir la mezcla con agua, los materiales insolubles fueron recolectados mediante filtración. La cromatografía de capa delgada de la preparación (sílice, diclorometano: metanol = 10:1) de los materiales insolubles dieron el compuesto del título 139 (13,7 mg).

MS (FAB⁺) m/z : 531 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para $C_{24}H_{20}FN_{10}O_2S$ (MH⁺): calculado, 531,1475; encontrado, 531,1466.

EJEMPLO 140



N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]tioacetamida.

Paso 1

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]tioacetamida.

Una mezcla de 5(S)-aminometil-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona (100 mg), ditiocetato de etilo (28,0 μ L), trietilamina (62,2 μ L), y tetrahidrofuran (3 mL) se

mezcló a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. La cromatografía de destello (sílice, diclorometano: metanol = 10:1) del residuo dio N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]tioacetamida (82,0 mg).

MS (FAB⁺) *m/z*: 552 (MH⁺).

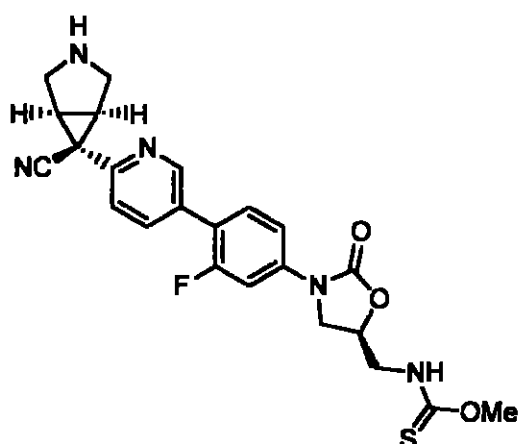
Paso 2

El compuesto del título 140 (46,2 mg) fue preparado desde el compuesto del Paso 1 del Ejemplo 140 (77,0 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO 49.

MS (FAB⁺) *m/z*: 452 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) for C₂₃H₂₃FN₅O₂S (MH⁺): calculado, 452,1557; encontrado, 452,1531.

EJEMPLO 141



O-Metil N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]tiocarbamato.

Paso 1

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]isotiocianato.

A una solución de 5(S)-aminometil-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona (150 mg) en tetrahidrofuran (2,0 mL) se agregó disulfuro de carbono (36,6 μ L) y trietilamina (42,4 μ L) a 0 °C, el precipitado se mezcló a la misma temperatura

219
246

durante 4 horas. Al precipitado se agregó cloroformato de etilo (29,1 μ L) a 0 °C, el precipitado se mezcló a la misma temperatura durante 30 minutos y se concentró al vacío. El tratamiento del residuo con agua proporcionó el producto crudo. Una solución del producto crudo en diclorometano se secó sobre anhidro de sulfato de sodio, se filtró, y luego se concentró al vacío. La cromatografía rápida (sílice, acetato de etilo) del residuo dio el compuesto del Paso 1 del Ejemplo 141 (125 mg).

MS (FAB⁺) m/z : 536 (MH⁺).

Paso 2

O-Metil N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil] tiocarbamato.

A una solución de metóxido de sodio en metanol (preparado desde anhídrido sódico (26,5 mg) y metanol (1,0 mL)) se agregó a una suspensión del compuesto del Paso 1 del Ejemplo 141 (119 mg) en metanol (1,0 mL) a 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 5 horas y se concentró al vacío. Luego de disolver el residuo con agua, el precipitado se extrajo con

350
247

diclorometano-metanol (10:1). Los extractos orgánicos se secaron sobre anhídrido de sulfato sódico, se filtraron y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, diclorometano: acetato de etilo = 1:1) del residuo dio el compuesto del Paso 2 del Ejemplo 141 (93,5 mg).

MS (FAB⁺) *m/z*: 568 (MH⁺).

Paso 3

Compuesto del Título 141 (43,6 mg) fue preparado desde el compuesto del Paso 2 del Ejemplo 141 (85,0 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO 49.

MS (FAB⁺) *m/z*: 468 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₃FN₅O₃S (MH⁺): calculado, 468,1506; encontrado, 468,1524.

[83] EJEMPLO DE REFERENCIA 1

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

La mezcla de N-[5(S)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (2,00 g), bis(pinacolato)diboron (1,61 g), acetato de potasio (1,56 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocene]palladio(II) aducción dicloruro-diclorometano (432 mg) en sulfóxido de dimetilo (50 mL) se calentó a 80 °C durante 1 hora. El precipitado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos fueron lavados con salar, secados sobre anhídrido de sulfato de magnesio, y luego concentrados al vacío. La cromatografía de destello (sílice, acetato de etilo: acetona = 9:1) del residuo dio N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (889 mg).

MS (EI⁺) *m/z*: 378 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₈H₂₄BFN₂O₃ (M⁺): calculado, 378,1762; encontrado, 378,1779.

[84] EJEMPLO DE REFERENCIA 2

N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

252
249

El Ejemplo de Referencia 2 (92,5 mg) fue preparado desde N-[5(S)-3-(4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (108 mg) y bis(pinacolato)diboron (855 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 1.

MS (EI⁺) m/z: 360 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₈H₂₅BN₂O₄ (M⁺): calculado, 360,1857; encontrado, 360,1875.

[85] EJEMPLO DE REFERENCIA 3

1-[5(R)-3-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El Ejemplo de Referencia 3 (1,53 g) fue preparado desde 1-[5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (2,69 g) y bis(pinacolato)diboron (1,86 g) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 1.

MS (EI⁺) m/z: 388 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₈H₂₂BFN₄O₄ (M⁺): calculado, 388,1718; encontrado, 388,1752.

[86] EJEMPLO DE REFERENCIA 4

1-[5(R)-3-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El Ejemplo de Referencia 4 (147 mg) fue preparado desde 1-[5(R)-3-(4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (200 mg) y bis(pinacolato)diboron (151 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 1.

MS (EI') m/z : 370 (M').

HRMS (EI') para $C_{18}H_{23}BN_4O_4$ (M'): calculado, 370,1812; encontrado, 370,1814.

[87] EJEMPLO DE REFERENCIA 5

5(R)-5-(*t*-Butildimetilsililoxi)metil-3-(3-fluoro-4-iodofenil)oxazolidin-2-ona.

A una solución de 5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (3,00 g) en diclorometano (30 mL) se

agregó imidazol (1,33 g) y cloruro de t-butildimetilsilil (1,48 g) a 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado se lavó con agua, 2N ácido hidroclicóricó, solución de hidrógenocarbonoato sódico saturado y saladar, se secó sobre anhídrido de sulfato de magnesio y luego se concentró al vacío para proporcionar el Ejemplo de Referencia 5 (3,66 g).

MS (EI⁺) *m/z*: 451 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₆H₂₃FINO₃Si (M⁺): calculado, 451,0476; encontrado, 451,0511.

[88] EJEMPLO DE REFERENCIA 6

5(R)-5-(t-Butildimetilsililoxi)metil-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]oxazolidin-2-ona.

El Ejemplo de Referencia 6 (64,4 mg) fue preparado desde 5(R)-5-(t-butildimetilsililoxi)metil-3-(3-fluoro-4-iodofenil)oxazolidin-2-ona (100 mg) y bis(pinacolato)diboron (67,0 mg) de la misma manera que se describió en el Ejemplo de Referencia 1.

MS (CI⁺) *m/z*: 452 (MH⁺).

255
252

HRMS (CI⁺) para C₂₇H₁₆BFNO₅Si (MH⁺): calculado, 452,2440; encontrado, 452,2394.

[89] EJEMPLO DE REFERENCIA 7

3,5-Difluoro-4-(metoximetil)oxinitrobenceno.

A una solución de 2,6-difluoro-4-nitrophenol (35,0 g) en diclorometano (300 mL) se agregó diisopropiletilamina (50,2 mL) y cloruro de metoximetilo (17,5 mL) a 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas. El precipitado fue lavado con agua, 5% de solución de hidrógenocarbonato de sodio, y saladar, fue secado sobre anhidro de sulfato de magnesio y luego concentrado al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexano : acetato de etilo = 9:1) del residuo proporcionó el Ejemplo de Referencia 7 (35,2 g).

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,59 (d, J=1,5 Hz, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,83-7,91 (m, 2H).

[90] EJEMPLO DE REFERENCIA 8

4-Benciloxycaroonilamino-2,6-difluoro-1-(metoximetil)oxibenceno.

256
253

Una suspensión de 3,5-difluoro-4-(metoximetil)oxinitrobenceno (35,0 g) y el catalizador de paladio (10% sobre carbón vegetal, 3,00 g) en metanol (250 mL) se hidrógenoaron a 1 atm durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego del filtrado del catalizador, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-amino-2,6-difluoro-1-(metoximetil)oxibenceno. Esto se utilizó en el próximo paso sin purificación. A una solución de 4-amino-2,6-difluoro-1-(metoximetil)oxibenceno crudo de esta manera obtenido se agregó sucesivamente en tetrahidrofuran (500 mL) hidrógenocarbonato de sodio (17,4 g), agua (100 mL) y cloroformato de bencilo (30,0 g) a 0 °C, y el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con hidrógenocarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con saladar, se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexanol: acetato de etilo = 6:1) del residuo proporcionó el Ejemplo de Referencia 8 (49,10 g).

MS (EI⁺) m/z: 323 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₆H₁₅F₂NO₄ (M⁺): calculado, 323,0969; encontrado, 323,0963.

[91] EJEMPLO DE REFERENCIA 9

5(R)-3-[3,5-Difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]-5-hidroxiometiloxazolidin-2-ona.

A una solución de 4-bencilooxicarbonilamino-2,6-difluoro-1-(metoximetil)oxibenceno (46,3 g) en tetrahidrofuran (400 mL) se agregó una solución de n-butilitio en hexanol (1,6 M, 90,0 mL) a -78 °C, y el precipitado se mezcló a la misma temperatura durante 30 minutos. Se agregó a la mezcla butirato de (R)-Glicidil (20,3 mL) a -78 °C y la mezcla pudo permanecer a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego de quitar la reacción con la solución de cloruro de amoníaco acuoso, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con anhídrido de sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró al vacío. A una solución del residuo en metanol (300 mL) se agregó carbonato de potasio (20,0 g), el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos, y luego se concentró al vacío. Luego de diluir el residuo con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con saladar, se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron y

288
755

luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexanol: acetato de etilo = 1:4) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 9 (36,1 g).

MS (EI⁺) m/z : 289 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₂H₁₃F₂NO₃ (M⁺): calculado, 289,0762; encontrado, 289,0743.

[92] EJEMPLO DE REFERENCIA 10

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

A una solución de 5(R)-3-[3,5-difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (5,00 g) en diclorometano (20 mL) se agregó sucesivamente trietilamina (4,82 mL) y cloruro de metanosulfonil (2,53 mL) a 0 °C, y el precipitado se mezcló a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla se lavó con agua, se secó sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtró, y luego se concentró al vacío para proporcionar 5(R)-3-[3,5-difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]-5-metanosulfoniloximetiloxazolidin-2-ona. Esto se utilizó en el próximo paso sin más purificación. La

mezcla de 5(R)-3-[3,5-difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]-5-metanosulfoniloximetiloxazolidin-2-ona cruda de esta manera obtenida y azida sódica (3,93 g) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se calentaron a 60 °C durante 8 horas, y luego se concentraron al vacío. El residuo fue diluido con acetato de etilo y lavado con agua y saladar. Los extractos orgánicos se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío para proporcionar 5(R)-azidometil-3-[3,5-difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]oxazolidin-2-ona (5,43 g). Esto se utilizó en el próximo paso sin más purificación. Una suspensión de 5(R)-azidometil-3-[3,5-difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]oxazolidin-2-ona (3,53 g) y catalizador Lindlar (5% paladio sobre CaCO₃ parcialmente contaminado con plomo, 700 mg) en metanol (110 mL) se hidrógenoó at 1 atm durante 6 horas a temperatura ambiente. Luego de la filtración del catalizador, el filtrado fue concentrado al vacío. A una solución del residuo en tetrahidrofuran (15 mL) se agregó trietilamina (6,30 mL) y anhídrido acético (2,10 mL) a temperatura ambiente, y el precipitado se mezcló a la misma temperatura durante 2 horas. Luego de extraer la reacción mediante adición de solución hidrógenocarbonato de sodio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre anhídrido de

286
257

sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, acetato de etilo) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 10 (3.45 g).

MS (EI⁺) m/z : 330 (M^+).

HRMS (EI⁺) para $C_{14}H_{16}F_2N_2O_5$ (M^+): calculado, 330,1027; encontrado, 330,1001.

[93] EJEMPLO DE REFERENCIA 11

N-[5(S)-3-(3,5-Difluoro-4-hidroxifenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

A una solución de N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-(metoximetil)oxifenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (200 mg) en metanol (5 mL) se agregó ácido hidroc্লórico concentrado (0,50 mL), el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 1 day, y luego se concentró al vacío. El tratamiento con agua del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 11 (144 mg).

MS (EI⁺) m/z : 286 (M^+).

HRMS (EI⁺) para C₁₂H₁₂F₂N₂O₄ (M⁺): calculado, 286,0765; encontrado, 286,0747.

[12] EJEMPLO DE REFERENCIA 12

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-(trifluorometanosulfonyl)oxifenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

A una solución de N-[5(S)-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (2,70 g) en piridina (15 mL) se agregó anhídrido triflico (2,38 mL) a 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 12 horas. Luego de diluir la mezcla con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con 5% de ácido hidroclicrico y saladar, se secó sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtró , y luego se concentró al vacío. La cromatografía de destello (sílice, acetato de etilo: metanol = 19:1) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 12 (3,48 g).

MS (EI⁺) m/z: 418 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₃H₁₁F₅N₂O₆S (M⁺): calculado, 418,0258; encontrado, 418,0210.

282
259

[95] **EJEMPLO DE REFERENCIA 13**

1-[5(R)-3-(3-Fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-
1,2,3-triazol.

Paso 1

5(R)-Acetoximetil-3-(3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona.

A una solución de 5(R)-3-(3-fluorofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (5,28 g) en tetrahidrofuran (53 mL) se agregó trietilamina (3,83 mL), anhídrido acético (2,55 mL) y (4-dimetilamino)piridina (152 mg), y el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de extraer la reacción mediante adición de 1 N de ácido hidroclicórico, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con saladar, se secaron sobre anhídrido de sulfato de sodio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío para proporcionar 5(R)-acetoximetil-3-(3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona (6,33 g) crudo.

Paso 2

5(R)-Acetoximetil-3-(3-fluoro-4-iodofenil)oxazolidin-2-ona.

A una solución de 5(R)-acetoximetil-3-(3-fluorofenil)oxazolidin-2-ona (6,33 g) en ácido acético (40 mL) se agregó monocloruro de yodina (1,91 mL), el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 18 horas, y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió con acetato de etilo, la mezcla se lavó con solución de hidrógenocarbonato de sodio acuoso, 20 % de solución de sulfato de sodio y saladar, se secó sobre anhídrido de sulfato de sodio, se filtró, y luego se concentró al vacío para proporcionar 5(R)-acetoximetil-3-(3-fluoro-4-iodofenil)oxazolidin-2-ona (9,48 g) crudo.

Paso 3

5(R)-3-(3-Fluoro-4-iodofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona.

A una solución de 5(R)-acetoximetil-3-(3-fluoro-4-iodofenil)oxazolidin-2-ona crudo (9,48 g) en metanol (95 mL) se agregó carbonato de potasio (6,91 g), y el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Luego de que se

filtraran los materiales insolubles, el filtrado fue concentrado al vacío. El residuo se disolvió con acetato de etilo, la mezcla se lavó con saladar, se secó sobre anhídrido de sulfato de sodio, se filtró, y luego se concentró al vacío. Luego de tratar el residuo con isopropanol, los precipitados resultantes se recolectaron mediante filtración para proporcionar 5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona, y el filtrado fue concentrado al vacío. La cromatografía de destello (sílice, acetato de etilo) del residuo proporcionó la cantidad adicional de producto (total 6,24 g).

MS (EI⁺) m/z : 337 (M^+).

¹H NMR (CDCl₃) δ2,15 (t, J=6.4Hz, 1H), 3,74-4,80 (m, 5H), 7,07 (dd, J=8,8, 2,4Hz, 1H), 7,48 (dd, J=10,3, 2,4Hz, 1H), 7,70 (dd, J=8,8, 6,8Hz, 1H).

Paso 4

5(R)-Azidometil-3-(3-fluoro-4-iodofenil)oxazolidin-2-ona.

A una solución de 5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (2,00 g) en diclorometano (30 mL) se agregó trietilamina (1,24 mL) y cloruro de metanosulfonil (551

245
262

μ L) a 0 °C, el precipitado se mezcló a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla se lavó con agua helada, se secó sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtró, y luego se concentró al vacío. La mezcla del residuo y azida sódica (964 mg) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se mezcló a 80 °C durante 2 horas y se concentró al vacío. Luego de diluir el residuo con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío para proporcionar 5(R)-azidometil-3-(3-fluoro-4-iodofenil)oxazolidin-2-ona (2,18 g).

MS (EI⁺) m/z : 361 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₀H₈FIN₄O₂ (M⁺): calculado, 361,9676; encontrado, 361,9698.

Paso 5

1-[5(R)-3-(3-Fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-
1,2,3-triazol.

266
263

La mezcla de 5(R)-azidometil-3-(3-fluoro-4-iodofenil)oxazolidin-2-ona (2,18 g) y 2,5-norbornadieno (6,40 mL) en dioxano (45,6 mL) se mezcló a 80 °C durante 2 horas, 110 °C durante 4 horas, y luego se concentró al vacío para proporcionar el EJEMPLO DE REFERENCIA 13 (1,70 g).

MS (EI⁺) m/z: 388 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₂H₁₀FIN₄O₂ (M⁺): calculado, 387,9833; encontrado, 387,9835.

[96] EJEMPLO DE REFERENCIA 14

5(R)-Azidometil-3-(4-iodofenil)oxazolidin-2-ona.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 14 (75,3 g) fue preparado desde 5(R)-3-(4-iodofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (70,0 g) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 13.

MS (EI⁺) m/z: 344 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₀H₉IN₄O₂ (M⁺): calculado, 343,9770; encontrado, 343,9740.

[97] EJEMPLO DE REFERENCIA 15

1-[5(R)-3-(4-Iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 15 (62,5 mg) fue preparado desde 5(R)-azidometil-3-(4-iodofenil)oxazolidin-2-ona (100 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 13.

MS (EI⁺) *m/z*: 370 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₂H₁₁IN₄O₂ (M⁺): calculado, 369,9927; encontrado, 369,9919.

[98] EJEMPLO DE REFERENCIA 16

5(R)-5-(*t*-Butildimetilsililoxi)metil-3-(4-iodofenil)oxazolidin-2-ona.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 16 (2,66 g) fue preparado desde 5(R)-3-(4-iodofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (2,00 g) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 5.

MS (EI⁺) *m/z*: 433 (M⁺).

268
265

HRMS (EI⁺) para C₁₆H₂₄INO₃Si (M⁺): calculado, 433,0570; encontrado, 433,0544.

[99] EJEMPLO DE REFERENCIA 17

cis-N-t-Butoxicarbonilpirrolidina-3,4-diol.

A una solución de N-t-butoxicarbonil-3-pirrolina (69,3 g) y NMO (72,2 g) en tetrahidrofuran (340 mL), t-butanol (210 mL) y agua (100 mL) se agregó OsO₄ (2,5% solución en t-butanol, 4,8 mL), la mezcla se calentó al reflujo durante 2,5 horas, y luego se concentró al vacío. Luego de diluir el residuo con saladar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexanol: acetato de etilo = 1:1) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 17 (55,0g).

MS (FAB⁺) m/z: 204 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₉H₁₈NO₄ (MH⁺): calculado, 204,1236; encontrado, 204,1240.

[100] EJEMPLO DE REFERENCIA 18

sulfato cis-N-t-Butoxicarbonilpirrolidina-3,4-cíclico.

A una solución de cis-N-t-butoxicarbonilpirrolidina-3,4-diol (406 mg) y trietilamina (1,1 mL) en diclorometano (10 mL) se agregó cloruro de tionil (220 µL) a 0 °C, el precipitado se mezcló a la misma temperatura durante 10 minutos. Luego de extraer la reacción mediante adición de agua (1 mL), la mezcla se diluyó con hexanol y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, solución de hidrógenocarbonato de sodio saturado y saladar, se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío para proporcionar sulfito cíclico crudo (482 mg). A una solución de sulfito cíclico crudo (482 mg) en tetracloruro de carbono (6 mL), acetonitrilo (6 mL), y agua (9 mL) se agregó hidrato de cloruro (6,0 mg) de rutenio(III) y periodato de sodio (856 mg) a 0 °C, el precipitado se mezcló a la misma temperatura durante 2 horas. Luego de diluir la mezcla con hexanol y eter, la mezcla se extrajo con hexanol. Los extractos orgánicos se lavaron con saladar, se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de

destello (sílice, hexanol: acetato de etilo = 1:1) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 18 (438 mg).

MS (FAB⁺) m/z : 266 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₉H₁₆NO₆S (MH⁺): calculado, 266,0698; encontrado, 266,0730.

[101] **EJEMPLO DE REFERENCIA 19**

5-Bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina.

A una suspensión de hidruro de sodio (60% de dispersión de aceite, 2,24 g) en dimetoxietano (110 mL) se agregó una solución de 5-bromo-2-piridilacetoneitrilo (5,0 g) en dimetoxietano (20 mL) y una solución de sulfato cis-N-t-butoxicarbonilpirrolidina-3,4-cíclico (7,41 g) en dimetoxietano (20 mL) a 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego de diluir la mezcla con saladar, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexanol: acetato de

371
268

etilo = 4:1) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 19 (7,50 g).

MS (EI⁺) *m/z*: 363 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₆H₁₈BrN₃O₂ (M⁺): calculado, 363,0582; encontrado, 363,0582.

[102] EJEMPLO DE REFERENCIA 20

1-Bromo-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorobenceno.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 20 (334 mg) fue preparado desde 4-bromo-2-fluorofenilacetoniitrilo (214 mg) y sulfato cis-N-t-butoxicarbonilpirrolidina-3,4-cíclico (292 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 19.

MS (FAB⁺) *m/z*: 381 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₁₇H₁₉BrFN₂O₂ (MH⁺): calculado, 381,0614; encontrado, 381,0622.

[103] EJEMPLO DE REFERENCIA 21

5-Bromo-2-cloro-3-fluoropiridina.

Una suspensión de 5-bromo-3-fluoro-2-hidroxipiridina (10,0 g) en cloruro de fosforil (50 mL) se calentó a 150 °C durante 4 horas. La mezcla se volcó sobre hielo, la mezcla resultante se llevó a pH 10 mediante la adición de carbonato de potasio y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío para proporcionar el EJEMPLO DE REFERENCIA 21 (10,9 g).

MS (EI⁺) *m/z*: 209 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₅H₂BrClFN (M⁺): calculado, 208,9043; encontrado, 208,9064.

[104] EJEMPLO DE REFERENCIA 22

5-Bromo-3-fluoro-2-piridinaacetonitrilo.

273
270

La mezcla de 5-bromo-2-cloro-3-fluoropiridina (700 mg) y fluoruro de potasio (773 mg) en sulfóxido de dimetilo (14 mL) se calentó a 150 °C durante 12 horas. A la mezcla resultante se agregó una solución de anión de sodio de t-butil Cianoacetato [preparado desde t-butil Cianoacetato (1,27 g) y hidruro de sodio (346 mg) en sulfóxido de dimetilo (14 mL)] en sulfóxido de dimetilo (14 mL), el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 2,5 días. Luego de diluir la mezcla con solución de cloruro de amonio saturado, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con saladar, se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexanol: acetato de etilo = 5:1) del residuo proporcionó el t-butil 5-bromo-3-fluoro-2-piridinaCianoacetato crudo. A una solución de t-butil 5-bromo-3-fluoro-2-piridinaCianoacetato crudo en acetonitrilo (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (5 mL) a 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas, y se volcó sobre agua helada y carbonato de potasio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con saladar, se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexanol: acetato de etilo =

274
DA

4:1) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 22 (179 mg).

MS (EI⁺) m/z : 214 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₇H₄BrFN₂ (M⁺): calculado, 213,9542; encontrado, 213,9558.

[105] EJEMPLO DE REFERENCIA 23

5-Bromo-2-pirimidinaacetonitrilo.

A una suspensión de hidruro de sodio(3,76 g) en sulfoxido de dimetilo(200 mL) se agregó t-butil Cianoacetato (13,9 mL) a 10 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla se agregó 5-bromo-2-cloropirimidina (7,00 g), el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas, y se vertió sobre agua helada y cloruro de amonio. La mezcla se extrajo conacetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío para proporcionar t-butil 5-bromo-2-pirimidinaCianoacetato crudo. A una suspensión det-butil 5-bromo-2-pirimidinaCianoacetato crudo (3,9 g) in diclorometano (75

275
272

mL) se agregó ácido trifluoroacético (75 mL) a 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 18 horas, y se concentró al vacío. Luego de diluir el residuo con solución de hidrógenocarbonato de sodio saturado, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexanol: acetato de etilo = 2:1) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 23 (3,71 g).

MS (EI⁺) m/z : 197 (M^+).

HRMS (EI⁺) para $C_6H_4BrN_3$ (M^+): calculado, 196,9589; encontrado, 196,9572.

[106] EJEMPLO DE REFERENCIA 24

1-[5(R)-3-(3,5-Difluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-4-metil-1,2,3-triazol.

A una solución de 5(R)-aminometil-3-(3,5-difluoro-4-iodofenil)oxazolidin-2-ona (100 mg) en metanol (2 mL) se agregó diisopropiletilamina (262 μ L) y asim-dicloroacetona

276
273

tosilhidrazona (108 mg) at 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 20 horas, y se concentró al vacío. La cromatografía de destello (sílice, acetato de etilo) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 24 (110 mg).

MS (EI⁺) m/z : 420 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₃H₁₁F₂IN₄O₂ (M⁺): calculado, 420,9895; encontrado, 420,9904.

[107] **EJEMPLO DE REFERENCIA 25**

Sulfato cis-Tetrahidrofuran-3,4-cíclico.

A una suspensión de 1,4-anhidroeritritol (5,00 g) tetracloruro de carbono (48 mL) se agregó cloruro de tionilo (4,2 mL), la mezcla se calentó al reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0 °C, y se diluyó con acetonitrilo (48 mL). A la mezcla se agregó periodato de sodio (15,4 g), tricloruro n-hidrato de rutenio (49,8 mg), y luego agua a 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego de diluir la mezcla con eter, la mezcla se lavó con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se

277
27A

filtraron, y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexanol: acetato de etilo = 1:1) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 25 (6.70 g).

MS (CI⁺) m/z : 167 (MH⁺).

HRMS (CI⁺) para C₄H₇O₅S (MH⁺): calculado, 167,0014; encontrado, 166,9993.

[108] **EJEMPLO DE REFERENCIA 26**

5-Bromo-2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 26 (187 mg) fue preparado desde 5-bromo-2-piridilacetoneitrilo (197 mg) y sulfato cis-tetrahidrofuran-3,4-cíclico (183 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 19.

MS (CI⁺) m/z : 265 (MH⁺).

HRMS (CI⁺) para C₁₁H₁₀BrN₂O (MH⁺): calculado, 264,9976; encontrado, 264,9981.

[109] EJEMPLO DE REFERENCIA 27

6-(5-Bromopiridina-2-il)-(1 α ,5 α ,6 β)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexanol-6-carboxamida.

La mezcla de 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (4,00 g) y 25% de solución de hidróxido de sodio (66 mL) en etanol (200 mL) se calentó al reflujo durante 6 horas y se concentró al vacío. El tratamiento del residuo con agua proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 27 (4,20 g).

MS (EI⁺) m/z : 282 (M').

HRMS (EI⁺) para C₁₁H₁₁BrN₂O₂ (M⁺): calculado, 282,0004; encontrado, 281,9966.

[110] EJEMPLO DE REFERENCIA 28

5-Bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina.

279
276

La mezcla de 6-(5-bromopiridina-2-il)-(1 α ,5 α ,6 β)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexanol-6-carboxamida (2,50 g) y tetraacetato de plomo (7,83 g) en t-butanol (125 mL) se calentó al reflujo durante 8 horas. Luego de extraer la reacción mediante adición de solución de hidrógenocarbonato de sodio saturado, la mezcla se diluyó con acetato de etilo. Luego de que se filtraran los materiales insolubles, el filtrado se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con saladar, se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (NH sílice, hexanol: acetato de etilo = 7:3) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 28 (2,10 g).

MS (FAB⁺) *m/z*: 355 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₁₅H₂₀BrN₂O₃ (MH⁺): calculado, 355,0657; encontrado, 355,0656.

EJEMPLO DE REFERENCIA 29

1-Bromo-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3,5-difluorobenceno.

286
277

El EJEMPLO DE REFERENCIA 29 (1,06 g) fue preparado desde 4-bromo-3,5-difluorofenilacetonitrilo (1,50 g) y sulfato cis-N-t-butoxicarbonilpirrolidine-3,4-cíclico (1,89 g) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 19.

MS (FAB⁺) m/z : 399 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₁₇H₁₈BrF₂N₂O₂ (MH⁺): calculado, 399,0520; encontrado, 399,0522.

EJEMPLO DE REFERENCIA 30

1-Bromo-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabibiciclo[3.1.0]hexan-6-il]benceno.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 30 (809 mg) fue preparado desde 4-bromofenilacetonitrilo (1,00 g) y sulfato cis-N-t-butoxicarbonilpirrolidine-3,4-cíclico (1,49 g) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 19.

MS (FAB⁺) m/z : 363 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₁₇H₂₃BrN₂O₂ (MH⁺): calculado, 363,0708; encontrado, 363,0730.

281
278

EJEMPLO DE REFERENCIA 31

5-Bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 31 (5,5 mg) fue preparado desde 5-bromo-2-piridilacetónitrilo (32,3 mg) y sulfato cis-tetrahidrotiofeno-3,4-cíclico (32,9 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 19.

MS (FAB⁺) *m/z*: 281 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₁₁H₁₀BrN₂S (MH⁺): calculado, 280,9748; encontrado, 280,9743.

EJEMPLO DE REFERENCIA 32

Sulfato cis-Tetrahidrotiofeno-3,4-cíclico.

A una solución de cis-tetrahidrotiofeno-3,4-diol (48,8 mg) y trietilamina (22,6 μ L) en diclorometano (2 mL) se agregó una solución de cloruro de sulfuril (48,9 μ L) en diclorometano (0,4

282
279

mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, el precipitado se mezcló a la misma temperatura durante 1,5 horas. Luego de extraer la reacción mediante adición de hielo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con saladar, se secaron sobre anhídrido de sulfato de sodio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, acetato de etilo) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 32 (14.6 mg).

MS (EI^+) m/z : 182 (M^+).

HRMS (EI^+) para $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_4\text{S}_2$ (M^+): calculado, 182,0582; encontrado, 182,0582.

EJEMPLO DE REFERENCIA 33

Paso 1

5-Bromo-2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-carboxil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina.

A una solución de 6-(5-bromopiridina-2-il)-(1 α , 5 α , 6 β)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexanol-6-carboxamida (100 mg) en ácido

sulfúrico concentrado (1,0 mL) y agua (0,5 mL) se agregó nitrito de sodio (73,1 mg) a 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego de agregar agua helada (1,5 mL), el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se llevó a pH 7 mediante adición de carbonato de potasio a 0 °C. La mezcla se llevó a pH 4 mediante la adición de 5 % ácido hidroclicórico, la mezcla se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío para proporcionar 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-carboxil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (87,9 mg).

MS (EI⁺) m/z : 283 (M^+).

HRMS (EI⁺) para $C_{11}H_{10}BrNO_2$ (M^+): calculado, 282,9844; encontrado, 282,9874.

Paso 2

5-Bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-hidroximetil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina.

284
281

A una solución de 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-carboxil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (150 mg) en tetrahidrofuran (5,3 mL) se agregó una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (1,0 M, 1,32 mL) a 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 1 hora, y se mezcló 60 °C durante 1 hora. Luego de extraer la reacción mediante adición de solución de cloruro de amonio saturado, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexanol:acetato de etilo = 1:3) del residuo proporcionó el 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-hidroximetil-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (62,3 mg).

MS (EI⁺) m/z : 269 (M^+).

HRMS (EI⁺) para C₁₁H₁₂BrNO₂ (M^+): calculado, 269,0051; encontrado, 269,0045.

EJEMPLO DE REFERENCIA 34

4-Bromo-2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]tiofeno.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 34 (104 mg) fue preparado desde 4-bromo-2-tiofenoacetoneitrilo (100 mg) y sulfato cis-tetrahidrofuran-3,4-cíclico (90.4 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 26.

MS (EI⁺) m/z : 269 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₀H₉BrNOS (M⁺): calculado, 268,9510; encontrado, 268,9519.

EJEMPLO DE REFERENCIA 35

5-Bromo-2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-(t-butoxicarbonil)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina.

Paso 1

5-Bromo-2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-carbamoil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina.

Una mezcla de 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (4,00 g) y 25% de solución de hidróxido de sodio (70 mL) en etanol (210 mL) se calentó al reflujo durante 8 horas y se concentró al vacío. El tratamiento del residuo con agua helada proporcionó el compuesto del Paso 1 del EJEMPLO DE REFERENCIA 35 (3,88 g).

MS (FAB⁺) m/z: 382 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₁₆H₂₁BrN₃O₃ (MH⁺): calculado, 382,0766; encontrado, 382,0776.

Paso 2

El EJEMPLO DE REFERENCIA 35 (2,42 g) fue preparado desde el compuesto del Paso 1 del EJEMPLO DE REFERENCIA 35 (3,50 g) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 28.

MS (FAB⁺) m/z: 454 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₀H₂₉BrN₃O₄ (MH⁺): calculado, 454,1341; encontrado, 454,1323.

EJEMPLO DE REFERENCIA 36

287
B4

5(R)-5-(t-Butildimetilsililoxi)metil-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 36 (5,42 g) fue preparado desde 5(R)-5-(t-butildimetilsililoxi)metil-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]oxazolidin-2-ona (5,00 g) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (2,94 g) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO 1.

MS (FAB⁺) m/z: 510 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₃₃FN₃O₄Si (MH⁺): calculado, 510,2224; encontrado, 510,2204.

EJEMPLO DE REFERENCIA 37

5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona.

A una solución de 5(R)-5-(t-butildimetilsililoxi)metil-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]

268
205

hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona (4,75 g) en tetrahidrofuran (93 mL) se agregó una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofuran (1,0 M, 11,2 mL) a 0 °C, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego de extraer la reacción mediante adición de solución de cloruro de amonio saturado, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con saladar, se secaron sobre anhidro de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. El tratamiento del residuo con eter proporcionó 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (3,07 g).

MS (EI') m/z : 395 (M').

HRMS (EI') para C₂₁H₁₈FN₃O₄ (M⁺): calculado, 395,1281; encontrado, 395,1261.

EJEMPLO DE REFERENCIA 38

5(R)-Azidometil-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona.

389
206

El EJEMPLO DE REFERENCIA 38 (1,72 g) fue preparado desde 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (1,90 g) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 13.

MS (FAB⁺) m/z : 421 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₁H₁₈FN₄O₃ (MH⁺): calculado, 421,1424; encontrado, 421,1431.

EJEMPLO DE REFERENCIA 39

5(S)-Aminometil-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 39 (1,40 g) fue preparado desde 5(R)-azidometil-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona (1,60 g) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 10.

290
207

MS (FAB⁺) m/z : 395 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₁H₂₀FN₄O₃ (MH⁺): calculado, 395,1519; encontrado, 395,1513.

EJEMPLO DE REFERENCIA 40

5(R)-5-(t-Butildimetilsililoxi)metil-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 40 (109 mg) fue preparado desde 5(R)-5-(t-butildimetilsililoxi)metil-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]oxazolidin-2-ona (100 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (80,9 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO 1.
MS (FAB⁺) m/z : 609 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₂H₄₂FN₄O₅Si (MH⁺): calculado, 609,2909; encontrado, 609,2886.

EJEMPLO DE REFERENCIA 41

291
288

5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona.

EL EJEMPLO DE REFERENCIA 41 (3,21 g) fue preparado desde 5(R)-5-(t-butildimetilsililoxi)metil-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona (4,24 g) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 36.

MS (FAB⁺) *m/z*: 495 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₆H₂₈FN₄O₅ (MH⁺): calculado, 495,2044; encontrado, 495,2048.

EJEMPLO DE REFERENCIA 42

5(R)-Azidometil-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 42 (1,88 g) fue preparado desde 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano

392
789

-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-5-hidroxi-
metiloxazolidin-2-ona (2,00 g) de la misma manera que se
describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 13.

MS (FAB⁺) m/z: 520 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₆H₂₇FN₇O₄ (MH⁺): calculado, 520,2109; encontrado,
520,2137.

EJEMPLO DE REFERENCIA 43

5(S)-Aminometil-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-
azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-
fluorofenil]oxazolidin-2-ona.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 43 (48,0 mg) fue preparado desde 5(R)-
azidometil-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-
6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-
2-ona (100 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO
DE REFERENCIA 10.

MS (FAB⁺) m/z: 494 (MH⁺).

293
290

HRMS (FAB⁺) para C₂₆H₂₉FN₅O₄ (MH⁺): calculado, 494,2204; encontrado, 494,2197.

EJEMPLO DE REFERENCIA 44

5-Bromo-2-(4-Cianotetrahidropirán-4-il)piridina.

Una mezcla de 5-bromo-2-piridinaeacetonitrilo (400 mg), cloruro de trietilbenciloamonio (462 mg), bis(2-bromoetil)eter (281 µL), y 50% de solución de hidróxido de sodio (10 mL) se mezcló a 70 °C durante 1 hora. Luego de la decantación de la capa acuosa, el residuo se diluyó con solución de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexanol: acetato de etilo = 7:3) del residuo proporcionó 5-bromo-2-(4-Cianotetrahidropirán-4-il)piridina (104 mg).

MS (EI⁺) m/z: 266 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₁H₁₁BrN₂O (M⁺): calculado, 266,0055; encontrado, 266,0038.

EJEMPLO DE REFERENCIA 45

5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3,5-difluorofenil]-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 45 (105 mg) fue preparado desde 5(R)-3-(3,5-difluoro-4-iodofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (813 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (1,00 g) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 31.

MS (FAB⁺) *m/z*: 513 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₆H₂₇F₂N₄O₅ (MH⁺): calculado, 513,1950; encontrado, 513,1978.

EJEMPLO DE REFERENCIA 46

5(R)-3-(3,5-Difluoro-4-iodofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona.

EL EJEMPLO DE REFERENCIA 46 (1,91 g) fue preparado desde 5(R)-3-(3,5-difluorofenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (2,00 g) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 13.

MS (EI⁺) *m/z*: 354 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₀H₈F₂INO₃ (M⁺): calculado, 354,9517; encontrado, 354,9522.

EJEMPLO DE REFERENCIA 47

5(R)-Azidometil-3-(3,5-difluoro-4-iodofenil)oxazolidin-2-ona.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 47 (2,44 g) fue preparado desde 5(R)-3-(3,5-difluoro-4-iodofenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona (2,30 g) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 13.

MS (FAB⁺) *m/z*: 381 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₁₀H₈F₂IN₄O₂ (MH⁺): calculado, 380,9660; encontrado, 380,9685.

EJEMPLO DE REFERENCIA 48

1-[5(R)-3-(3,5-Difluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 48 (876 mg) fue preparado desde 5(R)-azidometil-3-(3,5-difluoro-4-iodofenil)oxazolidin-2-ona (875 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 13.

MS (EI⁺) m/z: 406 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₂H₉F₂IN₄O₂ (M⁺): calculado, 405,9738; encontrado, 405,9750.

EJEMPLO DE REFERENCIA 49

4-Fluoro-1-[5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol y 5-Fluoro-1-[5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

Una mezcla de 5(R)-azidometil-3-(3-fluoro-4-iodofenil)oxazolidin-2-ona (700 mg) y sulfóxido de 1-fluoro-1-etenil fenil (987 mg) se calentó a 110 °C durante 15 horas. La cromatografía de destello

297
294

(sílice, tolueno: acetato de etilo = 2:1) del residuo proporcionó 4-fluoro-1-[5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (125 mg) y 5-fluoro-1-[5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (258 mg). 4-Fluoro-1-[5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol:

MS (EI⁺) m/z : 406 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₂H₉F₂IN₄O₂ (M⁺): calculado, 405,9738; encontrado, 405,9744.

5-Fluoro-1-[5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol:

MS (EI⁺) m/z : 406 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₂H₉F₂IN₄O₂ (M⁺): calculado, 405,9738; encontrado, 405,9753.

EJEMPLO DE REFERENCIA 50

4-Fluoro-1-[5(R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

298
295

El EJEMPLO DE REFERENCIA 50 (380 mg) fue preparado desde 4-fluoro-1-[5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (430 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO DE REFERENCIA 1.

MS (FAB⁺) *m/z*: 407 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₁₈H₂₂BF₂N₄O₄ (MH⁺): calculado, 407,1702; encontrado, 407,1693.

EJEMPLO DE REFERENCIA 51

5-Bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-carboxil-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina.

Una mezcla de 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (1,77 g) y ácido hidroclicrico concentrado (17 mL) se calentó a 80 °C durante 70 minutos y se concentró al vacío. El tratamiento del residuo con agua proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 51 (1,81 g).

MS (FAB⁺) *m/z*: 299 (MH⁺).

299
296

HRMS (FAB⁺) para C₁₁H₁₀BrNO₂S (MH⁺): calculado, 298,9616;
encontrado, 298,9612.

EJEMPLO DE REFERENCIA 52

5-Bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina.

A una suspensión de 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-carboxil-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (760 mg) en tolueno (10 mL) se agregó azida difenilfosforil (0,60 mL) y trietilamina (0,46 mL) a temperatura ambiente, el precipitado se mezcló a la misma temperatura durante 75 minutos. La mezcla se lavó con agua y saladar. Los extractos orgánicos se secaron sobre anhídrido de sulfato de magnesio, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. Una solución del residuo en t-butanol (5 mL) se mezcló a 120 °C durante 9,5 horas y se concentró al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexanol: acetato de etilo = 9:1) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 52 (502 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 371 (MH⁺).

300
297

HRMS (FAB⁺) para $C_{15}H_{20}BrN_2O_2S$ (MH⁺): calculado, 371,0429; encontrado, 371,0407.

EJEMPLO DE REFERENCIA 53

5-Bromo-2-piridilacetonitrilo.

Paso 1

t-Butil (5-Bromo-2(1H)-piridinailideno)Cianoacetato.

A una suspensión de NaH (66,4 g, 60% de dispersión de aceite) en DMSO seco (1,5 L) se agregó t-butil Cianoacetato (243 mL) a 18-25 °C durante 1 hora, el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante 2 horas. 2,5-Dibromopiridina (150 g) se agregó a la mezcla resultante, el precipitado se mezcló a 120 °C durante 6,5 horas. Luego de ser enfriada, la mezcla se vertió en una solución de cloruro de amonio saturado, los precipitados resultantes se recolectaron mediante filtración, se lavaron con agua y se enfriaron con EtOH para proporcionar t-butil (5-bromo-2(1H)-piridinailidene)Cianoacetato (166 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,53 (s, 9H), 7,20 (dd, $J=9,8, 1,8\text{Hz}$, 1H), 7,53 (dd, $J=9,8, 2,4\text{Hz}$, 1H), 7,64 (dd, $J=6,1, 1,8\text{Hz}$, 1H), 14,15 (brs, 1H).

Paso 2

El EJEMPLO DE REFERENCIA 53 -Una suspensión del compuesto Paso 1 del EJEMPLO DE REFERENCIA 53 (120 g) y arcilla KSF (80 g) en acetonitrilo (800 mL) se calentó al reflujo durante 6 horas. Luego de que se filtraron los materiales insolubles, el filtrado fue concentrado al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexanol: acetato de etilo = 4:1) del residuo proporcionó el EJEMPLO DE REFERENCIA 53 (57,2 g).

MS (EI') m/z : 197 (M').

[111] Actividad Antibacterial

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de la presente invención son agentes antibacteriales eficaces que tienen un buen espectro de actividad in vitro contra las cepas bacteriales

normales, que se utilizan como protección para la actividad contra las bacterias patógenas. Notablemente, los compuestos farmacéuticamente aceptables de la presente invención muestran actividad contra enterococos, estreptococos resistentes a la vancomicina, incluyendo, *S. Pneumoniae* resistente a la penicilina, *S. aureus* resistentes a la meticilina, *M. catarrhalis* y *C. pneumoniae*. El espectro antibacterial y la fuerza de un compuesto particular puede estar determinado en un sistema de prueba normal.

Los siguientes resultados in vitro se obtuvieron basados en un método de dilución de agar-agar excepto por *C. pneumoniae*. La actividad se presenta como la concentración inhibitoria mínima (MIC).

S. aureus y *M. catarrhalis* fueron testeados en Mueller-Hinton agar-agar, utilizando inóculo aproximado de 1×10^4 unidades formadoras de colonia/ cajas sembradas a una temperatura de incubación de 35°C durante 24 horas. MIC fue definida como la concentración más baja en la cual no se observó crecimiento bacterial visible.

Streptococci y enterococci fueron testeados en Mueller-Hinton agar- agar con 5 % de sangre de caballo desfibrinada utilizando un inóculo aproximado de 1×10^4 unidades formadoras de colonia/ cajas sembradas a una temperatura de incubación de 35°C en una atmósfera de 5 % de CO₂ durante 24 horas. MIC fue definido como la concentración más baja en la cual no se observó crecimiento bacterial visible.

C. pneumoniae fue testado utilizando un medio esencial mínimo suplementado con 10 % de suero bovino fetal inactivado por el calor, 2 mM L-glutamina, 1 mg/ml cicloheximida y amino ácido no esencial. Las células HeLa 229 fueron inoculadas con unidades formadoras de inclusión 10^4 de cepa *C. pneumoniae* por mL. Las células fueron incubadas con compuestos de pruebas en medio completo a 35°C en una atmósfera de CO₂ durante 72 horas. Las células de capa única fueron fijadas en metanol, en cepas para inclusiones de clamidia con anticuerpo monoclonal anti- clamidia conjugado con fluoresceina y se observaron con microscopio por fluorescencia. MIC fue definida como la concentración más baja en la que no se observó inclusión.

304
301

Cepas	MIC (g/ml)			
	Ejemplo 13	Ejemplo15	Ejemplo 23	Linezolid
Staphylococcus aureus				
Smith	0,125	0,25	0,06	1
CR	0,5	1	0,5	16
MR	0,125	0,25	0,06	1
Streptococcus pneumoniae				
IID553	0,125	0,25	0,06	2
PRQR	0,06	0,25	0,06	1
Streptococcus pyogenes				
IID692	0,06	0,25	0,06	1
Enterococcus faecium				
VRQR	0,125	0,5	0,06	2
Moraxella catarrhalis				
ATCC25238	1	4	0,5	4

CR = chlorafenicol resistente

MR = metecilina resistente

PRQR = penicilina resistente, quinolona resistente

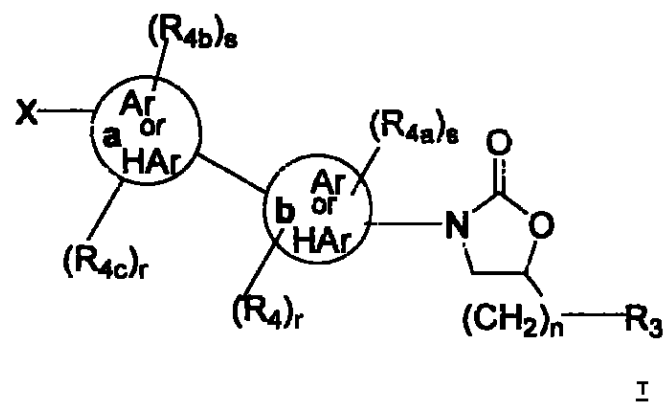
VRQR = vancomicin resistente, quinolona resistente

NT = no testeada

[01] La invención aquí descrita está ejemplificada en los siguientes ejemplos no restrictivos. Los datos del compuesto están designados de acuerdo con *General Guidelines for Manuscript Preparation*, J. Org. Chem. Vol. 66, pg. 19A, Issue 1, 2001.

REIVINDICACIONES:

1. La presente invención se relaciona con los compuestos de la Fórmula I:



su enantiomero, diastereomero, o sal farmacéuticamente aceptable,, hidrato or prodroga de los mismos caracterizados porque:

R₁ representa

- i) hidrógeno,
- ii) (CH₂)_nNR₅R₆,
- iii) CR₇R₈R₉, C(R)₂OR₁₄, CH₂NHR₁₄,

iv) $C(=O)R_{13}$, $C(=NOH)H$, $C(=NOR_{13})H$, $C(=NOR_{13})R_{13}$, $C(=NOH)R_{13}$,
 $C(=O)N(R_{13})_2$, $C(=NOH)N(R_{13})_2$, $NHC(=X_1)N(R_{13})_2$, $NRCO_2R$,
 $(C=NH)R_7$, $N(R_{13})C(=X_1)N(R_{13})_2$, $COOR_{13}$, SO_2R_{14} , $N(R_{13})SO_2R_{14}$,
 $N(R_{13})COR_{14}$,

v) $(C_{1-6}alquilo)CN$, CN , $CH=C(R)_2$, $(CH_2)_pOH$, $C(=O)CHR_{13}$,
 $C(=NR_{13})R_{13}$, $NR_{10}C(=X_1)R_{13}$; or

vi) C_{5-10} heterociclo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de R_7 , que pueden estar unidos ya sea por un carbono o por un heteroátomo;



X representa R_1 ; o a C_{5-10} heteroariloo representado by



que representa un grupo heterocíclico aromático sustituido opcionalmente que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno y al menos un doble enlace y que está conectado a través de un enlace en cualquier nitrógeno, heteroariloo opcionalmente sustituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados de R_7 .

Y representa NR*, O, CN, o S(O)p;



representa arilo o heteroarilo, o heterociclo, heterociclilo o heterocíclico;

R₃ representa NR(C=X₂)R₁₂, NR*R₁₂, C₆₋₁₀ arilo, o -(O)_nC₅₋₁₀ heterocicliol que puede estar unido a través de un carbono o un heteroátomo; dichos arilo y heterocicliol opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos de R₇,

R₄, R_{4a}, R_{4b}, y R_{4c} independientemente representan

- i) hidrógeno,
- ii) halógeno,
- iii) C₁₋₆ alcoxi, o
- iv) C₁₋₆ alquilo;

r y s son independientemente 1-3, con la provisión de cuando (R_{4a})_s y (R₄)_r o (R_{4b}) y (R_{4c})_s son unidos a un anillo Ar o HAr la suma de r y s es menor o igual a 4;

R5 y R6 independientemente representan

i) hidrógeno,

ii) C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de halógeno, CN, OH, C₁₋₆ alcoxi, amino, imino, hidroxiamino, alcoxiamino, C₁₋₆ aciloxi, C₁₋₆ alquilosulfenil, C₁₋₆ alquilosulfinil, C₁₋₆ alquilosulfonil, aminosulfonil, C₁₋₆ alquiloaminosulfonil, C₁₋₆ dialquiloaminosulfonil, 4-morfolinilsulfonil, fenil, piridina, 5-isoxazolil, etileniloxi, o etinil, dichos fenil y piridina opcionalmente sustituidos con 1-3 halógeno, CN, OH, CF₃, C₁₋₆ alquilo o C₁₋₆ alcoxi;

iii) C₁₋₆ acilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de halógeno, OH, SH, C₁₋₆ alcoxi, naftalenoxi, fenoxi, amino, C₁₋₆ acilamino, hidroxilamino, alcoxilamino, C₁₋₆ aciloxi, aralquilooxi, fenil, piridina, C₁₋₆ alquilocarbonil, C₁₋₆ alquiloamino, C₁₋₆ dialquiloamino, C₁₋₆ hidroxiaciloxi, C₁₋₆ alquilosulfenilo, ftalimido, maleimido, succinimido, dichos fenoxi, fenil y piridina opcionalmente sustituidos con grupos 1-3 de halo, OH, CN, C₁₋₆ alcoxi, amino, C₁₋₆ acilamino, CF₃ o C₁₋₆ alquilo;

- iv) C1-6 alquilcsulfonil opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de halógeno, OH, C1-6 alcoxi, amino, hidroxilamino, alcoxilamino, C1-6 aciloxi, o fenilo; dicho fenilo opcionalmente sustituido con grupos 1-3 de halo, OH, C1-6 alcoxi, amino, C1-6 acilamino, CF₃ or C1-6 alquilo;
- v) arilosulfonil opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de halógeno, C1-6 alcoxi, OH o C1-6 alquilo;
- vi) C1-6 alcoxycarbonil opcionalmente sustituido con 1-3 de halógeno, OH, C1-6 alcoxi, C1-6 aciloxi, o fenilo, dicho fenilo opcionalmente sustituido con grupos 1-3 de halo, OH, C1-6 alcoxi, amino, C1-6 acilamino, CF₃ o C1-6 alquilo;
- vii) aminocarbonil, C1-6 alquiloaminocarbonil o C1-6 dialquiloaminocarbonil, dichos grupos alquilo opcionalmente sustituidos con grupos 1-3 de halógeno, OH, C1-6 alcoxi o fenilo
- viii) cinco a seis heterociclos membrados opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos de halógeno, OH, CN, amino, C1-6 acilamino, C1-6 alquilosulfonilamino, C1-6 alcoxycarbonilamino, C1-6 alcoxi, C1-6 aciloxi o C1-6

- alquilo, dicho alquilo opcionalmente sustituido con grupos 1-3 de halógeno, o C1-6 alcoxi;
- ix) C3-6 cicloalquilocarbonil opcionalmente sustituido con grupos 1-3 de halógeno, OH, C1-6 alcoxi o CN;
- x) benzoil opcionalmente sustituido con grupos 1-3 de halógeno, OH, C1-6 alcoxi, C1-6 alquilo, CF₃, C1-6 alcanoil, amino o C1-6 acilamino;
- xi) pirrolilcarbonil opcionalmente sustituido con 1-3 de C1-6 alquilo;
- xii) C1-2 aciloxiacetil donde el acil es opcionalmente sustituido con amino, C1-6 alquiloamino, C1-6 dialquiloamino, 4-morfolino, 4-aminofenil, 4-(dialquiloamino)fenil, 4-(glicilamino)fenil; o

R5 y R6 tomados junto con cualquier átomo pueden formar un anillo heterocíclico de 7 miembros que contiene átomos de carbono y 1-2 heteroátomos independientemente elegidos de O, S, SO, SO₂, N, o NR₈;

R7 representa

- i) hidrógeno, halógeno, $(CH_2)_pC_{5-13}$ heterocicliol, CN, CO_2R , $CON(R)_2$, CHO, $(CH_2)_{0-3}NHAc$, $C(=NOR)$, OH, C1-6 alcoxi, C1-6 alquilo, alquenilo, hidroxí C1-6 alquilo, $(CH_2)_{1-3}NHC(O)C_{1-6}$ alquilo, $(CH_2)_{0-3}N(C_{1-6} \text{ alquilo})_2$, $NHCO_2R$, $-OCOC_{1-6}$ alquilo;
- ii) $(CH_2)_n$ amino, $(CH_2)_nC_{1-6}$ alquiloamino, C1-6 acilamino, C1-6 dialquiloamino, hidroxilamino o C1-2 alcoxi-amino los cuales pueden todos ser opcionalmente sustituidos en el nitrógeno con C1-6 acil, C1-6 alquilosulfonil o C1-6 alcóxicarbonil, dicho acil y alquilosulfonil opcionalmente sustituidos con 1-2 de halógeno o OH;

R₈ y R₉ independientemente representa

- i) H, CN,
- ii) C1-6 alquilo opcionalmente sustituido con 1-3 halógeno, CN, OH, C1-6 alcoxi, C1-6 aciloxi, o amino,
- iii) fenilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos of halógeno, OH, C1-6 alcoxi; o

R7 y R8 tomados juntos pueden formar un anillo de carbono de 3-7 miembros opcionalmente interrumpido con 1-2 heteroátomos elegidos de O, S, SO, SO₂, NH, y NR₈;

X1 representa O, S or NR₁₃, NCN, NCO₂R₁₆, o NSO₂R₁₄

X2 representa O, S, NH o NSO₂R₁₄;

R10 representa hidrógeno, C₁₋₆ alquilo o CO₂R₁₅;

R12 representa hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, NH₂, OR, CHF₂, CHCl₂, C(R)₂Cl, (CH₂)_nSR, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nSO₂R, (CH₂)_nS(O)R, C₁₋₆ alquiloamino, C₃₋₆ cicloalquilo, C₅₋₁₀ heterocicliol o C₁₋₆ dialquiloamino, donde dichos alquilo, y cicloalquilo pueden ser sustituidos con 1-3 grupos de halo, CN, OH o C₁₋₆ alcoxi, dicho heterocicliol opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de R₇;

Cada R₁₃ representa independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, NR₅R₆, SR₈, S(O)R₈, S(O)₂ R₈, CN, OH, C₁₋₆ alquiloS(O)R, C₁₋₆ alcoxicarbonil, hidroxycarbonil, -OCOarilo,

C₁₋₆ acil, C₃₋₇ anillo de carbono membrado opcionalmente interrumpido con 1-4 heteroátomos elegidos de O, S, SO, SO₂, NH y NR₈ donde dichos grupos C₁₋₆ alquilo, arilo o C₁₋₆ acil pueden ser independientemente sustituidos con 0-3 grupos halógenos, hidroxil, N(R)₂, CO₂R, C₆₋₁₀ arilo, C₅₋₁₀ heteroarilo, o C₁₋₆ alcoxi;

Cuando dos grupos R₁₃ se unen al mismo átomo o a dos átomos adyacentes pueden estar juntos para formar un anillo de carbono de 3-7 miembros opcionalmente interrumpido con 1-2 heteroátomos elegidos de O, S, SO, SO₂, NH, y NR₈;

R representa hidrógeno o C₁₋₆ alquilo;

R* representa hidrógeno, CN, C(=O)R₁₄, (CH₂)_pCO₂C₁₋₆ alquilo, (CH₂)_pC₅₋₁₀heterocicliol, o C₁₋₆ alquilo, dicho alquilo y heterocicliol opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos de R₇;

R₁₄ representa amino, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, (CH₂)_pC₅₋₁₀heterocicliol, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocicliol opcionalmente sustituidos con

1-3 grupos de R7, cuando R7 es un amino o grupo hidroxilo o un nitrógeno que forma parte del heterociclo, dicho amino y hidroxilo optionalmente protegidos con un amino o un grupo protector hidroxilo;

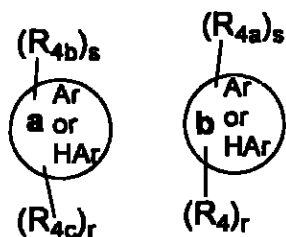
R15 es C1-6 alquilo o bencilo dicho bencilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de halo, OH, C1-6 alcoxi, amino, C1-6 acilamino, o C1-6 alquilo;

R16 es hidrógeno, C5-10heteroarilo, C 6-10arilo, dichos heteroarilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos de R7;

p representa 0-2 y

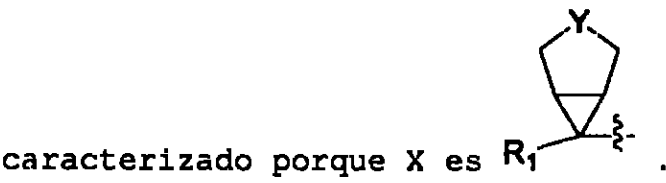
n representa 0-1.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque Ar y HAr de



independientemente son fenilo, piridilo, pirimidinili, o piperidinilo, y $r + s$ para **a** y **b** combinado ≤ 3 .

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2



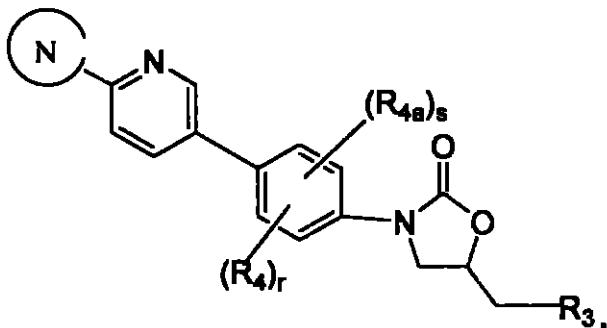
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 caracterizado porque Y es NR^* y R_1 es H, NR_5R_6 , CN, OH, o $CR_7R_8R_9$.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 caracterizado porque R_1 es NR_5R_6 , o CN.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 caracterizado porque R_3 es C5-10 heteroarilo, dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de R_7 .

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque X es C5-10 heteroarilo representado por  que representa un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno y al menos un enlace doble, y que está conectado a través de un enlace en cualquier nitrógeno, dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 a 3 substituyentes seleccionados de R7.

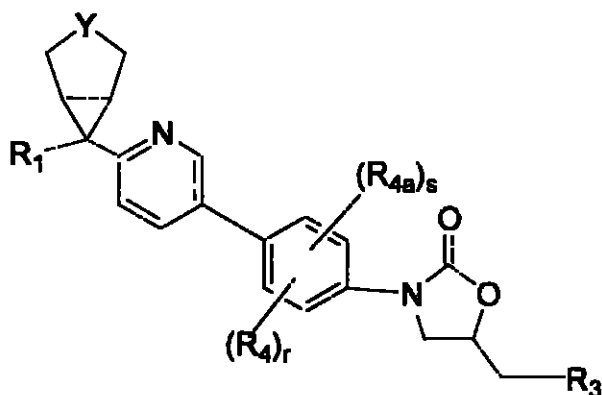
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 de la fórmula estructural III:



III

Caracterizado porque R_4 , R_{4a} , como se describe anteriormente y R_3 y $\textcircled{N}$ independientemente son 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,5-triazol, tetrazol, pirazol, o imidazol, cualquiera de los cuales puede contener 1 a 3 substituyentes seleccionados de R_7 .

9. The compound according to claim 1 of the structural Formula IV: _____

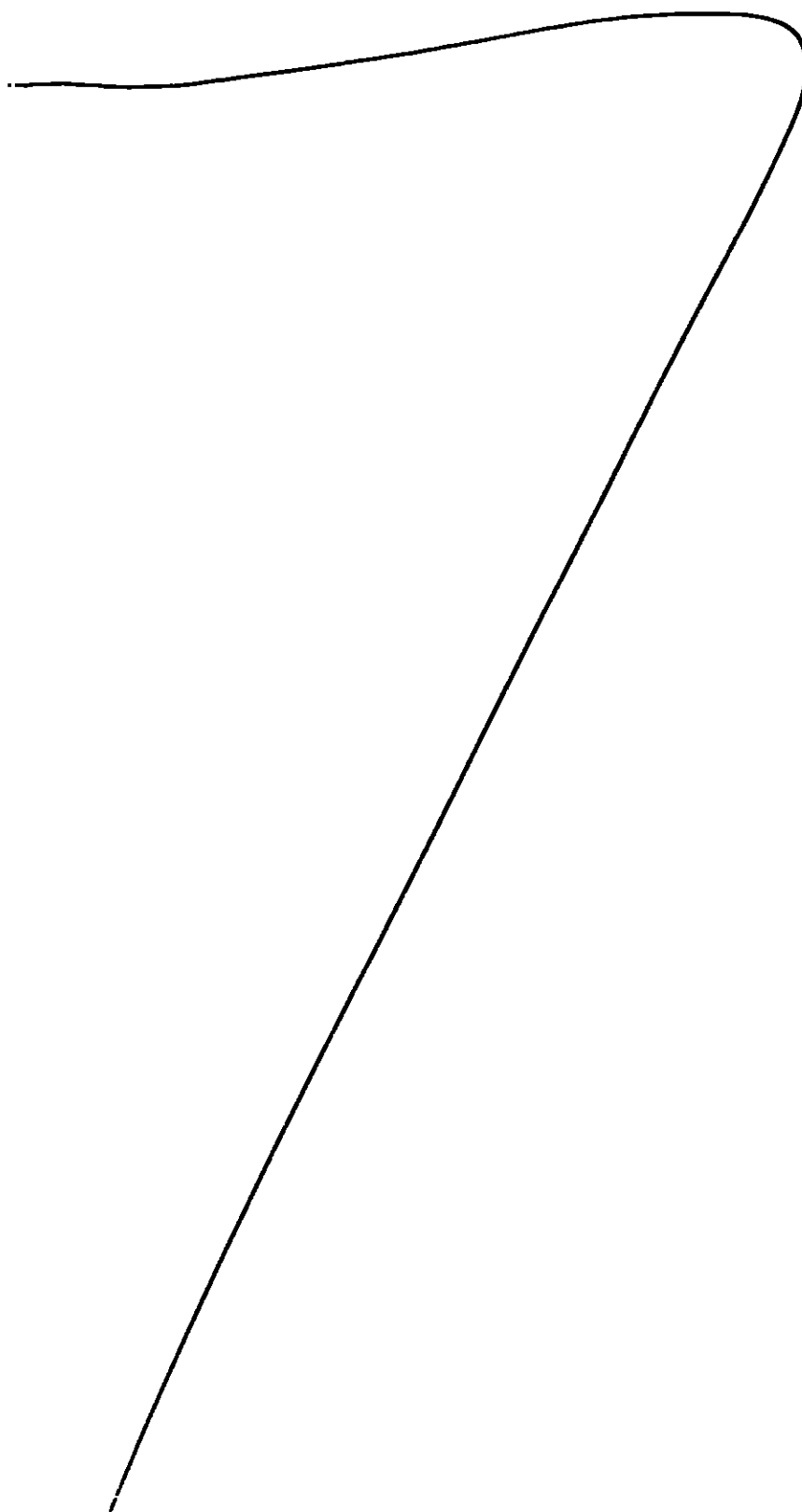


Fórmula IV

Caracterizado porque R_4 , R_{4a} , están como se describen y R_3 y

(N) independientemente son 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,5-

triazol, tetrazol, pirazol, o imidazol, cualquiera de los cuales puede contener 1 a 3 substituyentes seleccionados por R7.



10. Un compuesto que es:

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3- τ -butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

clorohidrato de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3- τ -butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

clorohidrato de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3- τ -butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

clorohidrato de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3- τ -butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

clorohidrato de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3- τ -butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

clorohidrato de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3- τ -butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

clorohidrato de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

clorohidrato de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

clorohidrato de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-amino-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-amino-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-amino-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-amino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[3-Fluoro-4-[2-(1-metiltetrazol-5-il)piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[3,5-Difluoro-4-[2-(1-metiltetrazol-5-il)piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3,5-difluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3,5-difluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

clorohidrato de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3,5-difluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

clorohidrato de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3,5-difluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

clorohidrato de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-amino-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-amino-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida S-óximo,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida S,S-dióxido,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S-óxido,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S,S-dióxido,

4-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,4-triazol,

4-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,4-triazol,

5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-5-[(isoxazol-3-il)oxi]metiloxazolidin-2-ona,

5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-5-[(isoxazol-3-il)oxi]metiloxazolidin-2-ona,

5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-5-

[N-(t-butoxicarbonil)-N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona,

5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-5-[N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona,

5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-5-[(isoxazol-3-il)oxi]metiloxazolidin-2-ona,

5(R)-5-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(isoxazol-3-il)]aminometil-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona,

5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-5-[N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]propionamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]difluoroacetamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]ciclopropanocarboxamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]propionamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]propionamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]ciclopropanocarboxamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]ciclopropanocarboxamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]difluoroacetamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]difluoroacetamida,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3,6-diCiano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-[(1-t-butoxicarbonilaminociclopropan-1-il)carbonil]-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-[(1-aminociclopropan-1-il)carbonil]-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-[2-(phthalimid-2-il)etil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-(2-aminoethyl)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-[2-(1,2,4-triazol-4-il)ethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-bromoacetyl-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-(morpholin-4-il)acetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-(5-Cianopiridina-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-[(2S)-1-t-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)carbonil]-6-Ciano-3-

azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-[(2S)-pirrolidin-2-il)carbonil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-[(2S, 4R)-1-t-butoxicarbonil-4-idroxipirrolidin-2-il)carbonil]-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-[(2S, 4R)-4-idroxipirrolidin-2-il)carbonil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-[(2S, 4S)-1-t-butoxicarbonil-4-fluoropirrolidin-2-il)carbonil]-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidin-2-il)carbonil]-3-azabicciclo

[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-
oxoxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-(t-
butoxicarbonil)amino-3-azabicciclo

[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-
oxoxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

diclorohidrato de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-amino-3-
azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-
oxoxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-acetoxiacetil-6-Ciano-3-
azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-
oxoxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-hidroxiacetil-3-
azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-
oxoxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-
azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-
oxoxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-diclorociclopropano)-1-
carboxamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-diclorociclopropano)-1-carboxamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-diclorociclopropano)-1-carboxamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-difluorociclopropano)-1-carboxamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-difluorociclopropano)-1-carboxamida,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-difluorociclopropano)-1-carboxamida,

O-metil-N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]carbamato,

O-metil-N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]carbamato,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3,6-diCiano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-metil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[3-fluoro-4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-idroximetil-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-4-fluoro-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-4-fluoro-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-4-fluoro-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-5-fluoro-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-5-fluoro-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-(4-t-butoxicarbonilpiperazin-1-il)acetil-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

diclorohidrato de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-(piperazin-1-il)acetil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]tiophen-4-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-(piperidin-1-il)acetil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-(pirrolidin-1-il)acetil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-(4-dimetilaminopiperidin-1-il)acetil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-[(2S)-1-t-butoxicarbonilpirrolidin-2-il)carbonil]-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-[(2S)-pirrolidin-2-il)carbonil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

clorohidrato de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-[(2S, 4R)-4-hidroxi-pirrolidin-2-il)carbonil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-[(2S, 4R)-1-t-butoxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidin-2-il) carbonil]-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxoxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-[(2S, 4S)-1-t-butoxicarbonil-4-fluoropirrolidin-2-il) carbonil]-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxoxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidin-2-il) carbonil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxoxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxoxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-amino-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxoxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxoxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S-óxido,