

y una solución de sulfato cis-N-t-butoxicarbonilpirrolidine-3,4-cíclico (7,41 g) en dimetoxietane (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 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.

EJEMPLO DE REFERENCIA 20

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

El EJEMPLO DE REFERENCIA 20 (334 mg) fue preparado desde 4-bromo-2-fluorofenilacetoneitrilo (214 mg) y sulfato cis-N-t-

346
699
700

butoxicarbonilpirrolidine-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.

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⁺).

700
700
700

HRMS (EI^+) para $C_5H_2BrClFN$ (M^+): calculado, 208,9043; encontrado, 208,9064.

EJEMPLO DE REFERENCIA 22

5-Bromo-3-fluoro-2-piridinaacetoneitrilo.

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 = 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.

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

703 702 240

°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 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 t-butil 5-bromo-2-pirimidinaCianoacetato crudo. A una suspensión de t-butil 5-bromo-2-pirimidinaCianoacetato crudo (3,9 g) en diclorometano (75 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 hidrógeno carbonato 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⁺).

20340

704

261

HRMS (EI^+) para $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrN}_3$ (M^+): calculado, 196,9589; encontrado, 196,9572.

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 μL) y asim-dicloroacetona 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 $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{IN}_4\text{O}_2$ (M^+): calculado, 420,9895; encontrado, 420,9904.

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 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.

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.

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.

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.

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

254
707
208

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.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 29 (1,06 g) fue preparado desde 4-bromo-3,5-difluorofenilacetonitrilo (1,50 g) y sulfato cis-N-t-butoxicarbonilpirrolidina-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⁺).

355
700

709

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-
azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]benceno.

El EJEMPLO DE REFERENCIA 30 (809 mg) fue preparado desde 4-
bromofenilacetoneitrilo (1,00 g) y sulfato cis-N-t-
butoxicarbonilpirrolidina-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 C₁₇H₂₀BrN₂O₂ (MH⁺): calculado, 363,0708;
encontrado, 363,0730.

EJEMPLO DE REFERENCIA 31

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

264
709

217

El EJEMPLO DE REFERENCIA 31 (5,5 mg) fue preparado desde 5-bromo-2-piridilacetonitrilo (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 mL) a -78 °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

357
710

211

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 C₄H₆O₄S₂ (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

258
711

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-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (87,9 mg).

MS (EI⁺) m/z: 283 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₁₁H₁₀BrNO₃ (M⁺): calculado, 282,9844; encontrado, 282,9874.

Paso 2

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

A una solución de 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-carboxil-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (150 mg) en tetrahidrofuran (5,3 mL) se agregó una solución de hidruro de diisobutilalminio en tolueno (1,0 M, 1,32 mL) a 0 °C, el precipitado se mezcló a

389
712~~713~~

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-tiofenoacetonitrilo (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 C₁₀H₈BrNOS (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-carbamoyl-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

50
714

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 $C_{16}H_{21}BrN_3O_3$ (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 $C_{20}H_{29}BrN_3O_4$ (MH⁺): calculado, 454,1341; encontrado, 454,1323.

EJEMPLO DE REFERENCIA 36

5(R)-5-(t-Butildimetilsililoxi)metil-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.

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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[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-oxabicciclo[3.1.0]

263
716

227

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 anhídrido 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-oxabíciclo[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.

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 C₂₁H₁₈FN₆O₃ (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.

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-azabicyclo[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-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (80,9 mg) de la misma manera que se describió en el EJEMPLO 1.

71988

MS (FAB⁺) m/z : 609 (MH⁺).

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 41

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.

268
220
~~721~~**EJEMPLO DE REFERENCIA 42**

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

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

EJEMPLO DE REFERENCIA 44

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

Una mezcla de 5-bromo-2-piridinaeacetonitrilo (400 mg), cloruro de trietilbenciloamonio (462 mg), bis(2-bromoetil)eter (281 μ L), 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

369
722

223

concentraron al vacío. La cromatografía de destello (sílice, hexanol: acetato de etilo = 7:3) del residuo proporcionó 5-bromo-2-(4-Cianotetrahidropiran-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-azabicyclo[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-oxabicyclo[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.

37
724

725

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 (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.

333
726
727

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.

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⁺).

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-tiabicciclo[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⁺).

HRMS (FAB⁺) - para C₁₅H₂₀BrN₂O₂S (MH⁺): calculado, 371,0429; encontrado, 371,0407.

EJEMPLO DE REFERENCIA 53

5-Bromo-2-piridilacetoneitrilo.

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, $J=9,8$, 1,8Hz, 1H), 7,53 (dd, $J=9,8$, 2,4Hz, 1H), 7,64 (dd, $J=6,1$, 1,8Hz, 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⁺).

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

331
732
283

definido como la concentración más baja en la cual no se observó crecimiento bacterial visible.

C. pneumoniae fue testeado 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 fluoresceína y se observaron con microscopio por fluorescencia. MIC fue definida como la concentración más baja en la que no se observó inclusión.

Cepas	MIC (g/ml)			
	Ejemplo 13	Ejemplo 15	Ejemplo 23	Lineolid
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

734

735

CR = chlorafenicol resistente

MR = meticilina resistente

PRQR = penicilina resistente, quinolona resistente

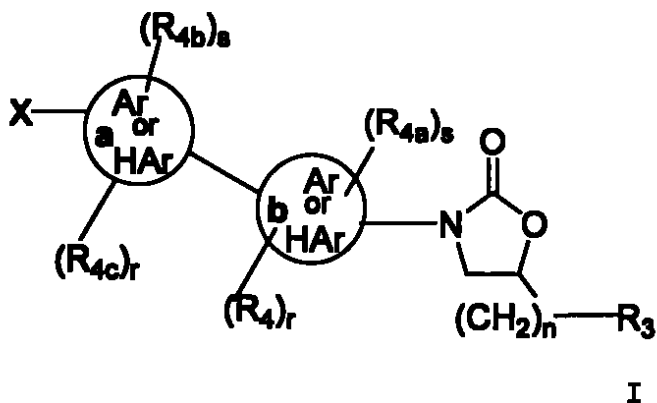
VRQR = vancomicin resistente, quinolona resistente

NT = no testeada

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.

Se reivindica lo siguiente:

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;

R_3 representa $\text{NR}(\text{C}=\text{X}_2)\text{R}_{12}$, NR^*R_{12} , C6-10 arilo, o $-(\text{O})_n\text{C}_5-10$ heterocicliol que puede estar unido a través de un carbono o un heteroátomo; dichos arilo y heterocicliol opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos de R_7 ,

R_4 , R_{4a} , R_{4b} , y R_{4c} independientemente representan

- i) hidrógeno,
- ii) halógeno,
- iii) C_{1-6} alcoxi, o
- iv) C_{1-6} alquilo;

r y s son independientemente 1-3, con la provisión de cuando $(\text{R}_{4a})_s$ y $(\text{R}_4)_r$ o (R_{4b}) y $(\text{R}_{4c})_s$ 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 hidroxilaciloxi, 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;

288
741 739

- iv) C1-6 alquilosulfonil opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de halógeno, OH, C1-6 alcoxi, amino, hidroxilamino, alcóxilamino, 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 alcóxicarbonil 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 alcóxicarbonilamino, 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 NR₆;

R7 representa

- i) hidrógeno, halógeno, $(CH_2)_p C_{3-10}$ heterocicliol, CN, CO_2R , $CON(R)_2$, CHO, $(CH_2)_{0-3}NHAc$, $C(=NOR)$, OH, C1-6 alcoxi, C1-6 alquilo, alquenoilo, hidroxil 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, $(CH_2)_n C_{1-6}$ alquiloamino, C1-6 acilamino, C1-6 dialquiloamino, hidroxilamino o C1-2 alcóxiamino 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 de 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, hidroxicarbonil, -OCOarilo,

C₁₋₆ acil, C₃₋₇ anillo de carbono membrado opcionalmente interrumpido con 1-4 heteroátomos elegidos de O, S, SO, SO₂, NH y NR_g 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 NR_g;

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 hidroxil opcionalmente protegidos con un amino o un grupo protector hidroxil;

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;

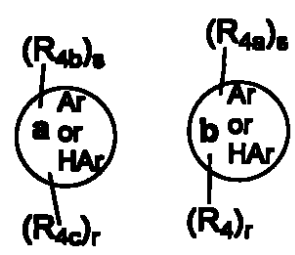
p representa 0-2 y

n representa 0-1.

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

74592

746



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

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2



caracterizado porque X es R_1 .

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 $CR_7R_8R_9$.

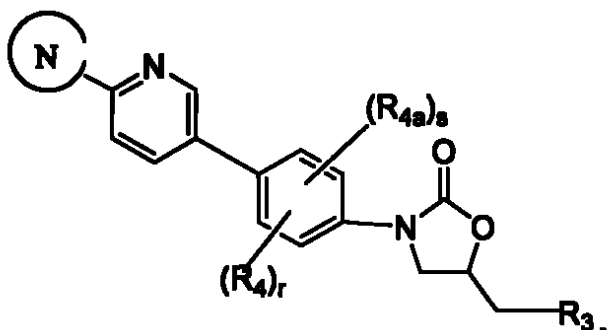
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 caracterizado porque R_1 es NR_5R_6 , o CN.

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 .

746

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque X es C5-10 heteroarilo representado por $\textcircled{\text{N}}$ 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 sustituyentes seleccionados de R7.

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



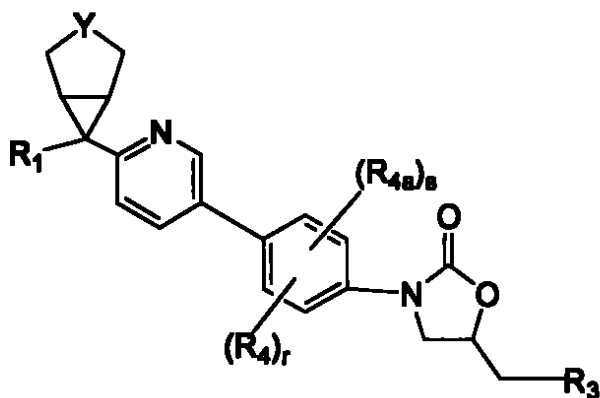
III

Caracterizado porque R_4 , R_{4a} , como se describe anteriormente y R_3 y $\textcircled{\text{N}}$ independientemente son 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol,

224
747
~~748~~

1,2,5-triazol, tetrazol, pirazol, o imidazol, cualquiera de los cuales puede contener 1 a 3 substituyentes seleccionados de R7.

9. The compound according to claim 1 of the structural Fórmula 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.

295
748
249

10. Un compuesto que es:

1-[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]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-t-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-t-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,

753
749

1-[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]-1,2,3-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-t-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-t-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,

297
750

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,

758 751 750

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,

40
754

755

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,

403
756

757

757

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

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

404
757

758

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-

405
750

[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,

407
760

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,

76/108
762

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-(2-aminoethyl)-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-(1,2,4-triazol-4-il)ethyl]-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-bromoacetil-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-(morpholin-4-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-(5-Cianopiridina-2-il)-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-(1,3-dihidroxiopropan-2-il)-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-

783

409
762

azabíciclo[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-azabíciclo[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-hidroxipirrolidin-2-il)carbonil]-6-Ciano-3-azabíciclo[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-hidroxipirrolidin-2-il)carbonil]-3-azabíciclo[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-azabíciclo[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-azabíciclo

764 45 63

[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-
oxooxazolidin-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-
oxooxazolidin-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-
oxooxazolidin-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-
oxooxazolidin-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-
oxooxazolidin-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-
oxooxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-diclorociclopropano)-1-
carboxamida,

44
764

765

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]-(2,2-diclorociclopropano)-1-carboxamida,

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]-(2,2-diclorociclopropano)-1-carboxamida,

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]-(2,2-difluorociclopropano)-1-carboxamida,

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]-(2,2-difluorociclopropano)-1-carboxamida,

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

412
214
765

766

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-hidroximetil-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,

4/13/76

767

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,

419-70

-768

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-

4580

769

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,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-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]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-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-
oxooxazolidin-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-oxooxazolidin-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-
oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S-óxido,

7181
416

779

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-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S-óxido,

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-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S,S-dióxido,

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-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S,S-dióxido,

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]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

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

417
771 770

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]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S-óxido,

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]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S,S-dióxido,

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]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S,S-dióxido,

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]-3,5-difluorofenil]-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]-3,5-difluorofenil]-5-[(isoxazol-3-il)oxi]metiloxazolidin-2-ona,

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

272 771
418

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]fenil]-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]fenil]-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]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol 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]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

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

772
773
419

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-(1,3-diacetoxipropan-2-il)-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-[(3R,4S)-1-azabicciclo[2.2.1]hepan-3-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-(piridina-2-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-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]-3,5-difluorofenil]-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]-3,5-difluorofenil]-5-[N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona,

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

773
480

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]tioacetamida,

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]tioacetamida,

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,

O-metil-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] tiocarbamato,

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]tiocarbamato,

o su enantiomero, diastereomero, o sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o prodroga de los mismos.

11 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, que es,

774
401
775

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

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]acetamida,

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]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

775
776 772

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-[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]-1,2,3-triazol,

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)-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)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

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,

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,

726
483
777

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]-5-[(isoxazol-3-il)oxi]metiloxazolidin-2-ona,

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]-5-[N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona,

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]ciclopropanocarboxamida,

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]difluoroacetamida,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-[(1-Aminociclopropan-1-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,

o su enantiomero, diastereomero, o sal farmacéuticamente aceptable, hidrato o prodroga de los mismos.

424
777

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, que es:

clorohidrato de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[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-[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,

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

clorohidrato de 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]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

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

Clorohidrato de 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]acetamida.

13. Una composición farmacéutica compuesta por un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, dicha composición opcionalmente en combinación con una vitamina seleccionada del grupo formado por vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico.

14. Un método para tratar o prevenir una infección bacterial o un efecto colateral asociado con oxazolidina en un paciente mamífero que necesita dicha compuesto que comprende administrar a un paiente una cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 y opcionalmente una cantidad efectiva de una o más vitaminas seleccionadas del grupo formado por vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico a un paciente que las necesita.

15. Un método de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizado porque el efecto colateral asociado con la oxazolidinona es anemia normocítica, anemia sideroblástica, neuropatía sensorial periférica, neuropatía óptica, apoplejía, trombocitopenia, queilosis, dermatitis seborreica, anemia hiporregenerativa o anemia megaloblástica.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

285

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 50183-187

Box No. I TITLE OF INVENTION
CYCLOPROPYL GROUP SUBSTITUTED OXAZOLIDINONE ANTIBIOTICS AND DERIVATIVES THEREOF

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

MERCK & CO., INC.
P.O. Box 2000
Rahway, NJ 07065
US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
US

State (that is, country) of residence:
US

This person is applicant for the purpose of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.
5, Kanda Surugadai 2-chome
Chiyoda-ku, Tokyo
JP

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:
JP

State (that is, country) of residence:
JP

This person is applicant for the purpose of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

TOFFENETTI, Judith L.
McDermott Will & Emery LLP
600 13th Street, N.W.
Washington, DC 20005-3096
US

Telephone No.
202 756-8000

Facsimile No.
202 756-8087

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office
39,048

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

700
427

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) 781	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> FUKUDA, Yasumichi 33-2, Utsukusigakoka 3-chome Oyama, Tochigi 328-0207 JP	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: JP	State (that is, country) of residence: JP
This person is applicant ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> 	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i> Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

701
702

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (Indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*
 - (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*
 - (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor-applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*
 - (v) *If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box VI.*
2. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other patent grant and the date of grant of the parent patent or other patent grant or the date of filing of parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis.1(a) or (b)).*
3. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).*

Continuation of Box No. IV:

The following agents are additionally appointed to act on behalf of applicant(s) before the competent International Authorities:

Stephen A. Becker, John G. Blabla, Richard E. Brown, Daniel Bucca, Kenneth L. Cage, Alex H. Chen, Bernard P. Codd, Lawrence T. Cullen, Paul Devineky, Margaret M. Duncan, Ramyar M. Farid, Michael E. Fogarty, John R. Fulaz, Keith E. George, Thomas A. Heag, John A. Hankins, Catherine Krupka, Jack Q. Lever, Michael A. Messine, Joseph H. Paquin, Jr., Scott D. Paul, William D. Pegg, Gene Z. Robinson, Brian K. Seidleck, Joy Ann G. Serauskaa, David A. Spenard, Arthur J. Steiner, David M. Tennant, Judith L. Toffenatti, Kelli N. Watson, Cameron K. Weiffenbach, Aaron Weisbuch, Edward J. Wise, Jeffrey A. Woller, Alexander V. Yampolsky, William Young, and Wei-Chen Chen and Tomoki Tanaka, admitted under 37 CFR 10.9(b) all of McDermott Will & Emery LLP.

Box No. V DESIGNATIONS																											
The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However, ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection <i>(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)</i>																											
Box No. VI PRIORITY CLAIM																											
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="width: 25%;">Filing date of earlier application (day/month/year)</th> <th rowspan="2" style="width: 20%;">Number of earlier application</th> <th colspan="3" style="width: 55%;">Where earlier application is:</th> </tr> <tr> <th style="width: 20%;">national application: country or Member</th> <th style="width: 15%;">regional application: regional Office</th> <th style="width: 20%;">international application: receiving Office</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>item (1) 02 July 2003 (02.07.03)</td> <td>60/483,904</td> <td>US</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>item (2) 24 February 2004 (24.02.04)</td> <td>60/546,984</td> <td>US</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>item (3)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> ☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box. The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as: ☒ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box * Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):					Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:			national application: country or Member	regional application: regional Office	international application: receiving Office	item (1) 02 July 2003 (02.07.03)	60/483,904	US			item (2) 24 February 2004 (24.02.04)	60/546,984	US			item (3)				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:																									
		national application: country or Member	regional application: regional Office	international application: receiving Office																							
item (1) 02 July 2003 (02.07.03)	60/483,904	US																									
item (2) 24 February 2004 (24.02.04)	60/546,984	US																									
item (3)																											
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY																											
Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA/ EPO Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">Date (day/month/year)</td> <td style="width: 33%;">Number</td> <td style="width: 33%;">Country (or regional Office)</td> </tr> </table>					Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)																				
Date (day/month/year)	Number	Country (or regional Office)																									
Box No. VIII DECLARATIONS																											
<table style="width: 100%;"> <tr> <th style="width: 80%;">The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):</th> <th style="width: 20%;">Number of declarations</th> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :</td> <td></td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :</td> <td></td> </tr> </table>					The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):	Number of declarations	☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor :		☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent :		☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :		☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :		☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :												
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):	Number of declarations																										
☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor :																											
☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent :																											
☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :																											
☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :																											
☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :																											

703
480

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		784
This international application contains: (a) in paper form, the following number of sheets: request (including declaration sheets) : 5 description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 148 claims : 20 abstract : 1 drawings : _____ Sub-total number of sheets 175 sequence listing : _____ tables related thereto : _____ <i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c))</i> Total number of sheets : 175 (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing: _____ ☐ tables related thereto: _____ <i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i>	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : _____ 2. ☐ original separate power of attorney : _____ 3. ☐ original general power of attorney : _____ 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: _____ : _____ 5. ☐ statement explaining lack of signature : _____ 6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): _____ : _____ 7. ☐ translation of international application into (language): _____ : _____ 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : _____ 9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : _____ (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : _____ (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column : _____ 10. ☐ tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : _____ (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : _____ (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : _____ 11. ☐ other (specify): _____ : _____	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract: _____	Language of filing of the international application: English	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>		
Judith L. TOFFENETTI Agent for Applicants		

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application: _____	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application: _____	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2): _____	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau: _____

784
421
785**PCT. PEDIDO**

El que suscribe solicita que esta solicitud internacional siga el proceso de acuerdo con el Tratado de Cooperación sobre Patentes.

Para uso exclusivo de la Oficina receptora

Solicitud Internacional N°

Fecha de Presentación Internacional

Nombre de la Oficina Receptora y "Solicitud Internacional PCT"

Referencia de Archivo del Solicitante o Agente: 50193-187

(Si se desea) (máximo: 12 caracteres)

Casillero N°I: TITULO DE LA INVENCIÓN

ANTIBIÓTICOS DE OXAZOLIDINONA SUSTITUIDOS CON UN GRUPO
CICLOPROPILO Y DERIVADOS DE LOS MISMOS

Casillero N°II: SOLICITANTE

[] Esta persona es también inventor

Nombre y domicilio: (Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia, si no se indica Estado de residencia abajo)

MERCK & CO., INC.

P.O. Box 2000

Rahway, NJ 07065

Estados Unidos

705
422

726

N° telefónico: --

N° de fax: --

N° de télex: --

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina: --

Estado (*es decir, país*) de nacionalidad: ESTADOS UNIDOS

Estado (*es decir, país*) de domicilio: ESTADOS UNIDOS

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☒ todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América ☐ sólo Estados Unidos de América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

Casillero N°III: OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/U OTRO(S)

INVENTOR(ES):

Nombre y domicilio: (*Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo*)

KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

5, Kanda Surugadai 2-chome

Chiyoda-ku, Tokio

Japón

Esta persona: ☐ sólo solicitante ☒ solicitante e inventor

706
471

287

☐ sólo inventor. (Si marca este casillero, no complete la información de más abajo)

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:--

Estado (es decir, país) de nacionalidad: Japón

Estado (es decir, país) de residencia: Japón

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☒ todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América ☐ sólo Estados Unidos de América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

☒ Se indican otros solicitantes y/o (otros) inventores en una página continuación

Casillero N°IV: AGENTE O REPRESENTANTE; O DOMICILIO PARA CORRESPONDENCIA

La persona identificada a continuación ha sido designada/es designada por la presente para que actúe en nombre del(os) solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales competentes, como: ☒ agente ☐ representante

Nombre y domicilio: (Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y nombre del país)

TOFFENETTI, Judith L.

McDermott Will & Emery LLP

600 13th Street, NW

207
434

738

Washington, DC 20005-3096

Estados Unidos

N° telefónico: 202 756-8000

N° de fax: 202 756-8067

N° de télex: -----

Número de Inscripción del Agente ante la Oficina: 39.048

[] Domicilio para Correspondencia: Marque este casillero si no se ha designado ningún agente o representante y si el espacio de precedente ha sido usado en cambio para indicar un domicilio especial al cual ha de enviarse correspondencia.

Formulario PCT/RO/101 (página uno) (enero de 2004)

Ver Notas al formulario de pedido

70497

-- 7.0.1

789

Página N° 2

Continuación del Casillero N° III. OTROS SOLICITANTES Y/O
(OTROS) INVENTORES

Si no se usa ninguno de los siguientes subcasilleros, esta
página no deberá incluirse en el pedido.

Nombre y domicilio: (*Apellido seguido del nombre; para empresas, razón
social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país
del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es
decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo*)

FUKUDA, Yasumichi

33-2, Utsukusigaoka 3-chome

Oyama, Tochigi 329-0207

Japón

Esta persona: ☐ sólo solicitante ☒ solicitante e inventor

☐ sólo inventor. (*Si marca este casillero, no complete la información
de más abajo*)

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:--

Estado (*es decir, país*) de nacionalidad: Japón

Estado (*es decir, país*) de residencia: Japón

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados
designados salvo Estados Unidos de América ☒ sólo Estados
Unidos de América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

789 28
785

Nombre y domicilio: (Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo)

Esta persona: ☐ sólo solicitante ☐ solicitante e inventor
☐ sólo inventor. (Si marca este casillero, no complete la información de más abajo)

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:--

Estado (es decir, país) de nacionalidad: --

Estado (es decir, país) de residencia: --

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América ☐ sólo Estados Unidos de América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

Nombre y domicilio: (Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo)

Esta persona: ☐ sólo solicitante ☐ solicitante e inventor
☐ sólo inventor. (Si marca este casillero, no complete la información de más abajo)

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:--

797

Estado (es decir, país) de nacionalidad:

Estado (es decir, país) de residencia:

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América ☐ sólo Estados Unidos de América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

Nombre y domicilio: (Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo)

Esta persona: ☐ sólo solicitante ☐ solicitante e inventor

☐ sólo inventor. (Si marca este casillero, no complete la información de más abajo)

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:--

Estado (es decir, país) de nacionalidad:

Estado (es decir, país) de residencia:

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América ☐ sólo Estados Unidos de América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

☐ Se indican otros solicitantes y/o (otros) inventores en una página continuación

71438

792

Página N° 3

Casillero Suplementario Si no se usa el **Casillero Suplementario**, no es necesario incluir esta página en el pedido

1. Si, en alguno de los Casilleros, excepto los Casilleros VIII(i) a (v) para el cual se provee un casillero de continuación especial, el espacio es insuficiente para proporcionar toda la información: en tal caso, escriba "Continuación del Casillero No...." (indique el número del Casillero) y proporcione la información en la misma forma requerida de acuerdo con los subtítulos del Casillero en el cual el espacio fue insuficiente, en particular:

(i) si se debe indicar a más de dos personas como solicitantes y/o inventores y no hay "página continuación": en tal caso, escriba "Continuación del Casillero No. III" e indique para cada persona adicional el mismo tipo de información requerida en el Casillero No. III. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del Solicitante (es decir, el país) de residencia si no se indica ningún Estado de residencia abajo;

(ii) si, en el Casillero No. II o en alguno de los sub-casilleros del Casillero No. III, se marca la indicación "los

792
429

293

estados indicados en el Casillero Suplementario": en tal caso, escriba "Continuación del Casillero No. II" o "Continuación del Casillero No. III" o "Continuación de los Casilleros No. II y III" (según sea el caso), indique el nombre del solicitante(s) y, a continuación de (cada) nombre, el Estado(s) (y/o, cuando corresponda, patente ARIPO, Eurasia, Europea u OAPI) para cuyos propósitos la persona mencionada es solicitante;

(iii) si, en el Casillero No. II o en alguno de los sub-casilleros del Casillero No. III, el inventor o el inventor/solicitante no es inventor para los propósitos de todos los Estados designados o para los propósitos de Estados Unidos de América: en este caso, escriba "Continuación del Casillero No. II" o "Continuación del Casillero No. III" o "Continuación de los Casilleros No. II y No. III" (según sea el caso), indique el nombre del inventor(es) y, junto a cada nombre, el Estado(s) (y/o, cuando corresponda, patente ARIPO, Eurasia, Europea u OAPI), para cuyos propósitos la persona mencionada es inventor;

(iv) si, además del agente(s) indicado en el Casillero IV, hay otros agentes: en tal caso, escriba "Continuación del Casillero No. IV" e indique, para cada agente adicional el mismo tipo de información requerida en el Casillero No. IV;

440
793
794

(v) si, en el Casillero No. VI, hay más de tres solicitudes anteriores cuya prioridad se reivindica: en tal caso, escriba "Continuación del Casillero No. VI" e indique para cada solicitud anterior adicional el mismo tipo de información requerida en el Casillero No. VI.

2. Si, el solicitante desea indicar que desea que la solicitud internacional sea tratada, en ciertos estados designados, como una solicitud de patente adicional, certificado de adición, certificado de adición del inventor o certificado de adición de utilidad: en ese caso, escriba el nombre o el código de dos letras de cada Estado designado referido y la indicación "patente adicional" o "certificado de adición" o "certificado de adición del inventor" o "certificado de adición de utilidad", el número de la solicitud madre o de la patente madre o de otra concesión madre y la fecha de concesión de la patente madre u otra concesión madre o la fecha de presentación de la solicitud madre (Normas 4.11(a)(iii) y 49bis.1(a) o (b)).

3. Si el solicitante desea indicar que desea que la solicitud internacional sea tratada, en Estados Unidos, como una continuación o continuación en parte de una solicitud anterior: en ese caso, escriba "Estados Unidos" o "US" y la indicación "continuación" o "continuación en parte" y el

795

795

795

número y la fecha de presentación de la solicitud madre
(Normas 4.11(a)(iv) y 49bis.1(d)).

CONTINUACIÓN DEL CASILLERO No. IV:

Los siguientes agentes se designan también para que actúen en
representación del solicitante(s) ante la Autoridades
Internacionales competentes:

Stephen A. Becker, John G. Bisbikis, Richard E. Brown, Daniel
Bucca, Kenneth L. Cage, Alex H. Chan, Bernard P. Codd,
Lawrence T. Cullen, Paul Devinsky, Margaret M. Duncan, Ramyar
M. Farid, Michael E. Fogarty, John R. Fuisz, Keith E. George,
Thomas A. Haag, John A. Hankins, Catherine Krupka, Jack Q.
Lever, Michael A. Messina, Joseph H. Paquin, Jr., Scott D.
Paul, William D. Pegg, Gene Z. Robinson, Brian K. Seidleck,
Joy Ann G. Serauskas, David A. Spenard, Arthur J. Steiner,
David M. Tennant, Judith L. Toffenetti, Kelli N. Watson,
Cameron K. Weiffenbach, Aaron Weisstuch, Edward J. Wise,
Jeffrey A. Woller, Alexander V. Yampolsky, William Young y
Wei-Chen Chen y Tomoki Tanida, habilitados conforme al Título
37, artículo 10.9(b) del Código de Normas Federales todos de
McDermott Will l& Emery LLP.

7/5 4/12
236

Página N° 4

Casillero N° V DESIGNACIONES

La presentación de este pedido constituye conforme a la Norma 4.9(a), la designación de todos los Estados Firmantes obligados por el PCT en la fecha de presentación internacional, para la concesión de todos los tipos de protección y, cuando corresponda, para la concesión de patentes tanto regionales como nacionales.

Sin embargo,

[] DE Alemania no se designa para ningún tipo de protección nacional

[] KR República de Corea no se designa para ningún tipo de protección nacional

[] RU Federación Rusa no se designa para ningún tipo de protección nacional

(Los casilleros de verificación precedentes pueden usarse para excluir (irrevocablemente) las designaciones referidas para evitar que deje de estar en vigencia, conforme a la ley nacional, una solicitud de patente nacional anterior de la cual se reivindica prioridad. Véase las Notas al Casillero N°V, en cuanto a las consecuencias de las disposiciones de esa ley nacional en estos y otros Estados).

796443

297

Casillero N°VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Por la presente se reivindica prioridad de la siguiente solicitud(es) anterior:

Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la solicitud anterior	Cuando la solicitud anterior es:		
		solicitud nacional: país o Miembro de WTO	solicitud regional:* Oficina regional	solicitud internacional: Oficina receptora
ítem (1) 2 de julio de 2003 (2-07-03)	60/483.904	Estados Unidos		
ítem (2) 24 de febrero de 2004 (24-02-04)	60/546.984	Estados Unidos		
ítem (3)				

[] Se indican otras reivindicaciones de prioridad en el Casillero Complementario

Se solicita a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia autenticada de la solicitud(es) anterior (solamente si la solicitud anterior se presentó ante la Oficina que para los propósitos de la

297/499

No. R. C. .

298

presente solicitud internacional es la Oficina receptora) identificada anteriormente como:

☒ todos los items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3)

☐ item (4) ☐ item (5) ☐ otro, ver Casillero Suplementario

* Cuando la solicitud anterior sea una solicitud ARIPO, es obligatorio indicar en el Casillero Suplementario al menos un país miembro de la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial para el cual se presentó la solicitud anterior (Norma 4.10(b)(ii)).

Casillero N°VII AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Autoridad de Búsqueda Internacional (ISA) (si dos o más Autoridades de Búsqueda Internacional son competentes para realizar la búsqueda internacional, indique la Autoridad elegida; puede usarse un código de dos letras): ISA/EPO

Pedido de uso de los resultados de una búsqueda anterior; referencia a esa búsqueda (si se ha realizado una búsqueda anterior o si ésta ha sido solicitada a la Autoridad de Búsqueda Internacional):

Fecha (día/mes/año) Número

País (u Oficina regional):

290 495

799

799

Casillero N°VIII DECLARACIONES JURADAS

Las siguientes declaraciones juradas están
contenidas en los Casilleros VIII(i) a (v)
(marcar los casilleros de verificación
aplicables siguientes e indicar en la columna
de la derecha el número de cada tipo de
declaración):

Número de
declaraciones

- | | | |
|---|--|--|
| ☐ Casillero N°VIII(i) | Declaración sobre la
identidad del
inventor | |
| ☒ Casillero N°VIII(ii) | Declaraciones sobre
derecho del
solicitante, a la
fecha de presentación
internacional, de
presentar solicitudes
y que se le conceda
una patente | |
| ☒ Casillero N°VIII(iii) | Declaración sobre el
derecho del
Solicitante, a la
fecha de presentación
internacional, de
reivindicar prioridad | |

799
446
800

de la solicitud
anterior

☐ Caillero N°VIII (iv) Declaración de
carácter de inventor
(solamente para los
propósitos de la
designación de
Estados Unidos)

☐ Casillero N°VIII (v) Declaración sobre
revelaciones no
perjudiciales o
excepciones a la
falta de novedad

800 44

Página N° 5

un 9 1 1

801

Casillero IX. LISTA DE VERIFICACIÓN: IDIOMA DE LA PRESENTACIÓN**Esta solicitud internacional contiene:****(a) en forma de papel, el siguiente número de páginas:****pedido (incluyendo****páginas de declaración): 5****memoria descriptiva****(excluyendo listados****de secuencias y tablas****relacionadas con ellos): 149****reivindicaciones 20****resumen 1****dibujos _____****Subtotal de número de páginas: 175****Listados de secuencias:****Tablas relacionadas con ellos:****(para ambos, número real de páginas****si se presentan en forma de papel, si****también se presentan o no en forma****legible por computadora; véase el****casillero (c) a continuación)****Total número de páginas: 175****(b) [] solamente en forma legible por computadora****(Artículo 801(a)(i))****(i) [] listados de secuencias**

801
448

802

(ii) ☐ tablas relacionadas con ellos

(c) ☐ también en forma legible por computadora (Artículo 801(a)(ii))

(i) ☐ listados de secuencias

(ii) ☐ tablas relacionadas con ellos

Escribir y numerar los portadores (diskette, CD-ROM, CD-R u otro) en los cuales están contenidos

☐ listados de secuencias

☐ tablas relacionadas con ellos

(las copias adicionales deben indicarse en los items 9(ii) y/o 10(ii), en la columna de la derecha)

Esta solicitud internacional está acompañada	Número de
por el siguiente item(s) (marcar los casilleros	Items
de verificación e indicar en la columna de la	
derecha el número de cada item):	

1. ☒ planilla de cálculo de aranceles

2. ☐ poder original por separado

3. ☐ poder general original

4. ☐ copia del poder general;

número de referencia, si hubiera:

5. ☐ declaración de explicación de falta de firma

6. ☐ documento(s) de prioridad identificado(s)

en el Casillero N°VI como item(s):

7. ☐ traducción de la solicitud internacional

002
~~444~~

803

al (idioma):

8. ☐ indicaciones por separado concernientes
a microorganismos u otro material biológico depositado

9. ☐ listados de secuencias de nucleótidos y/o
aminoácidos en forma legible por computadora
(indicar el tipo y número de portadores

(i) ☐ copia presentada para los propósitos de
la búsqueda internacional conforme a la Norma 13ter
solamente (y no como parte de la solicitud internacional)

(ii) ☐ (solamente cuando se marcó el casillero (b)(i) o
(b)(ii) en la columna de la izquierda) copias adicionales que
incluyen, cuando corresponde, la copia para los propósitos de
la búsqueda internacional conforme a la Norma 13ter.

(iii) ☐ junto con la declaración relevante en cuanto a la
identidad de la copia o copias con los listados de secuencias
mencionados en la columna de la izquierda

10. ☐ tablas en forma legible por computadora relacionadas
con los listados de secuencias (indicar tipo y número de
portadores)

(i) ☐ copia presentada con los propósitos de la búsqueda
internacional conforme al Artículo 802(b-cuater) solamente (y
no como parte de la solicitud internacional)

(ii) ☐ (solamente cuando se marca el casillero de
verificación (b)(ii) o (c)(ii) en la columna de la izquierda)
copias adicionales que incluyen, cuando corresponde, la copia

003
450
804

para los propósitos de la búsqueda internacional conforme al Artículo 802(b-cuater)

(iii) ☐ junto con la declaración relevante en cuanto la identidad de la copia o copias con las tablas mencionadas en la columna de la izquierda

11. ☐ otros (especifique):

Figura de los dibujos que deberá acompañar al resumen:

Idioma de presentación de la solicitud internacional: INGLÉS

Casillero N°X FIRMA DEL SOLICITANTE, AGENTE O REPRESENTANTE

Junto a la firma, indique el nombre del firmante y el carácter con el que firma (*si el mismo no se deduce de la lectura de la solicitud*): [firma ilegible] Judith L. Toffenetti. Agente de los Solicitantes

-----Para uso exclusivo de la Oficina Receptora-----

1. Fecha de recepción real de solicitud internacional: ____

2. Dibujos: ☐ recibidos ☐ no recibidos

3. Corrección de fecha de recepción real debido a la recepción posterior pero en plazo de documentos o dibujos que completan la solicitud internacional: ----

4. Fecha de recepción en plazo de las correcciones solicitadas conforme a la Cláusula II(2) del PCT: ---

804
~~805~~ 452

5. Autoridad de Búsqueda Internacional (si dos o más son competentes): ISA/--

6. ☐ Remisión de copia de búsqueda demorada hasta que se efectúe el pago del arancel de búsqueda

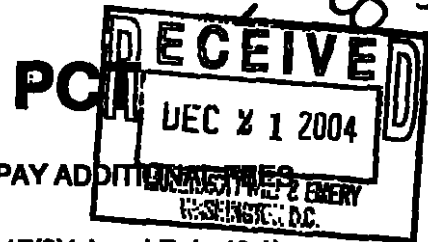
-----Para uso exclusivo de la Oficina Internacional---

Fecha de recepción de la copia del registro por la Oficina Internacional:---

PATENT COOPERATION TREATY

3/14
806
855

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY



To:
MCDERMOTT WILL & EMERY LLP
Attn. Toffenetti, Judith L.
600 13th Street N.W.
Washington DC 20005-3096
UNITED STATES OF AMERICA

INVITATION TO PAY ADDITIONAL FEES
(PCT Article 17(3)(a) and Rule 40.1)

REGISTERED MAIL

Date of mailing (day/month/year) 15/12/2004	
Applicant's or agent's file reference 50193-187	PAYMENT DUE within 45 days from the above date of mailing
International application No. PCT/US2004/020734	International filing date (day/month/year) 29/06/2004
Applicant MERCK & CO., INC.	

1. This International Searching Authority

(i) considers that there are 2 (number of) inventions claimed in the international application covered by the claims indicated on the extra sheet:

and it considers that the international application does not comply with the requirements of unity of invention (Rules 13.1, 13.2 and 13.3) for the reasons indicated on the extra sheet:

(ii) ☒ has carried out a partial international search (see Annex) ☐ will establish the international search report on those parts of the international application which relate to the invention first mentioned in claims Nos.:
see annex

(iii) will establish the international search report on the other parts of the international application only if, and to the extent to which, additional fees are paid

2. The applicant is hereby invited, within the time limit indicated above, to pay the amount indicated below:

EUR 1.550,00 x 1 = EUR 1.550,00
Fee per additional invention number of additional inventions total amount of additional fees

Or, _____ x _____ = _____

The applicant is informed that, according to Rule 40.2(c), the payment of any additional fee may be made under protest, i.e., a reasoned statement to the effect that the international application complies with the requirement of unity of invention or that the amount of the required additional fee is excessive.

3. ☒ Claim(s) Nos. see annex have been found to be unsearchable under Article 17(2)(b) because of defects under Article 17(2)(a) and therefore have not been included with any invention.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 apo nl, Fax: (+31-70) 340-3018	Authorized officer Dominique Hundt
--	---------------------------------------

006 43
 847

1. The present communication is an Annex to the invitation to pay additional fees (Form PCT/ISA/206). It shows the results of the international search established on the parts of the international application which relate to the invention first mentioned in claims Nos.:

see 'Invitation to pay additional fees'

2. This communication is not the international search report which will be established according to Article 18 and Rule 43.

3. If the applicant does not pay any additional search fees, the information appearing in this communication will be considered as the result of the international search and will be included as such in the international search report.

4. If the applicant pays additional fees, the international search report will contain both the information appearing in this communication and the results of the international search on other parts of the international application for which such fees will have been paid.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/027083 A (KYORIN SEIYAKU KK ; FUKUDA YASUMICHI (JP); MERCK & CO INC (US); HAMMON) 3 April 2003 (2003-04-03) claims	1-6, 9-15
A	WO 01/94342 A (DONG A PHARM CO LTD ; CHO JONG HWAN (KR); CHOI SUNG HAK (KR); LEE JAE) 13 December 2001 (2001-12-13) cited in the application claims examples 42, 78, 119, 129, 132, 134, 136, 139, 143, 146, 148	1-6, 9-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1,2, 4-6,10-15 (all in part), 3,9

compounds according to structure (I) of claim 1 in which X is a bicyclo'3.1.0!-ring and their uses

2. claims: 1,2,4-6,10-15 (all in part); 7,8

compounds according to structure (I) of claim 1 in which X is an N-bound heterocycle

The present application deals with oxazolidinone antibiotics. The application claims compounds which have as a common structural feature an oxazolidinone ring attached to two cyclic systems to which a further substituent X is attached; this substituent X can be a bicyclo'3.1.0!-ring system on the one hand and an N-bound unsaturated ring on the other hand. The oxazolidinone ring attached to two cyclic systems together with the antibiotic activity could in principle be regarded as a special technical feature which links the claimed compounds together to form a single general inventive concept in the sense of Rules 13.1. and 13.2. PCT. However, this feature is neither novel nor inventive since already W00194342 (cited on page 1 of the description) discloses antibiotic oxazolidinones (see claims and the examples indicated in the search report) presenting these features. The present application proposes to solve the problem of finding further antibiotic oxazolidinones in two different ways which are not so linked by a special technical feature to form a single general inventive concept, namely by using as a further substituent X a bicyclo'3.1.0!-ring system on the one hand or an N-bound unsaturated ring on the other hand.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 206

899

Continuation of Box 3.

Although claims 14 and 15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Patent Family Annex
Information on patent family members

National Application No
PCT/US2004/020734

809/46

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 03027083	A	03-04-2003	CA	2443410 A1	03-04-2003
			EP	1385834 A1	04-02-2004
			WO	03027083 A1	03-04-2003
			US	2003125367 A1	03-07-2003
WO 0194342	A	13-12-2001	KR	2002071576 A	13-09-2002
			AU	5889701 A	17-12-2001
			BR	0111280 A	10-06-2003
			CA	2411859 A1	13-12-2001
			CN	1433413 T	30-07-2003
			EP	1289984 A1	12-03-2003
			HU	0301562 A2	29-12-2003
			JP	2003535860 T	02-12-2003
			WO	0194342 A1	13-12-2001
			NZ	522990 A	29-08-2003
			US	2003166620 A1	04-09-2003

Important information for Applicants outside Europe

80 457

general

- the claims cannot be changed at this point in the procedure, the transmitted report is not the ISR (see PCT Art. 19)
- non-payment does not lead to a loss of rights, a new procedure will be started on entry into the regional or national phase
- any payments have to be effected directly to this ISA (account details below), payments to other entities will not be accepted
- in case of a total of more than 2 inventions found: when paying please specify exactly which claims should be searched
- an extension of the set time limit cannot be granted, as the total number of days must not exceed 45 days (PCT Rule 40.3)

payment by cheque or money transfer:

- the date of payment is considered to be the date the money is booked in the EPO account
- faxed cheques are not considered to be a valid payment
- only payments in EUR are accepted, no equivalents in other currencies
- payments by credit card are not possible

payment by deposit account:

- the date of payment is considered to be the date that the authorisation to deduct fees from the deposit account is received at the EPO

payments under protest according to Rule 40 PCT:

- the protest will not be accepted without a payment of additional search fee(s)
- the protest has to be accompanied by a technical reasoning
- no protest fee needs to be paid yet, only additional search fee(s)

Account Details

Euro accounts of the European Patent Organisation

N° 3 338 800 00 (BLZ 700 800 00)

Dresdner Bank

Promenadeplatz 7

D-80273 München

SWIFT Code: DRESDEFF700

N° 300-800 (BLZ 700 100 80)

Postbank AG

Bayerstr. 49

D-80138 München

458
011
812**TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES****PCT****INVITACIÓN A PAGAR ARANCELES ADICIONALES****(Cláusula 17(3) (a) y Norma 40.1 del PCT)**

De la AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Para: MCDERMOTT WILL & EMERY LLP. Atención: Toffenetti, Judith
L. 600 13th Street NW. Washington, DC 20005-3096. Estados
Unidos

Fecha de remisión (día/mes/año): 15-12-2004

Referencia de archivo del Solicitante o del agente: 50193-187

VENCIMIENTO DE PAGO: dentro de 45 días desde la fecha de
emisión precedente

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/020734

Fecha de Presentación internacional (día/mes/año): 29-06-2004

Solicitante: MERCK & CO., INC.

1. Esta Autoridad de Búsqueda Internacional:

(i) considera que existen 2 (número de) invenciones
reivindicadas en la solicitud internacional cubierta por las
reivindicaciones indicadas en la página extra:

451
2012
813

y considera que la solicitud internacional no cumple con los requisitos de unidad de invención (Normas 13.1, 13.2 y 13.3) por los motivos indicados en la página extra:

(ii) [x] ha realizado una búsqueda internacional parcial (véase el Anexo)

[] establecerá el informe de búsqueda internacional en aquellas partes de la solicitud internacional que se relacionan con la invención mencionada en primer lugar en las reivindicaciones N°: véase el anexo.

(iii) establecerá el informe de búsqueda internacional sobre las partes de la solicitud internacional solamente si, y siempre que se paguen aranceles adicionales.

2. Por la presente se invita al solicitante a que, dentro del plazo indicado anteriormente, pague el importe indicado a continuación:

1.550,00 euros x 1 = 1.550,00 euros

Arancel por cada número de importe total

Invención adicional invenciones adicionales de aranceles

Adicionales

0, x =

Se informa al solicitante que, de acuerdo con la Norma 40.2(c), el pago de todos los aranceles adicionales podrá

hacerse bajo protesto, es decir una declaración fundamentada a los efectos de que la solicitud internacional cumple con el requisito de unidad de invención o de que el importe del arancel adicional requerido es excesivo.

3. [x] Reivindicación(es) N°: véase el anexo se han considerado no buscables conforme a la Cláusula 17(2)(b) debido a defectos conforme a la Cláusula 17(2)(a) y en consecuencia no se han incluido con ninguna invención.

Nombre y domicilio de la Autoridad de Búsqueda Internacional:
Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2. NL-2280
HV Rijswijk. Tel: (31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (31-70) 340-3016.

Funcionario autorizado: Dominique Hundt

814
46
815

Anexo al Formulario PCT/ISA/206. COMUNICACIÓN RELACIONADA CON
LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL PARCIAL

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/020734

1. La presente comunicación es un Anexo a la invitación a pagar aranceles adicionales (Formulario PCT/ISA/206). Indica los resultados de la búsqueda internacional establecida sobre partes de la solicitud internacional que se relacionan con la invención mencionada en primer lugar en las reivindicaciones N°:

véase "Invitación a pagar aranceles adicionales".

2. Esta comunicación no es el informe de búsqueda internacional que se establecerá de acuerdo con la Cláusula 18 y la Norma 43.

3. Si el solicitante no paga ningún arancel adicional, la información que aparece en esta solicitud internacional se considerará como el resultado de la búsqueda internacional y se incluirá como tal en el informe de búsqueda internacional.

4. Si el solicitante paga aranceles adicionales, el informe de búsqueda internacional contendrá tanto la información que aparece en esta comunicación como los resultados de la búsqueda internacional sobre las partes de la solicitud internacional para la cual se han pagado esos aranceles.

462
815
818

C. Documentos Considerados Relevantes

Categoría*	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
A	WO 03/027083 A (KYORIN SEIYAKU KK; FUKUDA YASUMICHI (JP); MERCK & CO. INC. (US); HAMMON) 3 de abril de 2003 (3-04-2003) reivindicaciones	1-6, 9-15
A	WO 01/94342 A (DONG A PHARM CO LTD; CHO JONG HWAN (KR); CHOI SUNG HAK (KR); LEE JAE) 13 de diciembre de 2001 (13-12-2001) citado en la solicitud reivindicaciones ejemplos 42, 78, 119, 129, 132, 134, 136, 139, 143, 146, 148	1-6, 9-15

[] Se mencionan otros documentos en la continuación del Casillero C.

[x] Los miembros de la familia de patentes se mencionan en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A": documento que define el estado general del arte que no se considera de particular relevancia

"E": documento anterior pero publicado en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a ella.

463
816
817

"L": documento que puede arrojar dudas sobre la reivindicación de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita o por otra razón especial (especificada).

"O": documento que refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otro medio.

"P": documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T": documento posterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o a la fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para comprender un principio o teoría que sustenta la invención.

"X": documento de particular relevancia: la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se toma solo.

"Y": documento de particular relevancia: la invención reivindicada no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se combina con otro u otros documentos, siendo dicha combinación obvia para un experto en el arte.

"Z": documento miembro de la misma familia de patentes.

Formulario PCT/ISA/206 (Anexo, página 1) (julio 1992; reimpresso en enero de 2004)

444
817
818

INVITACIÓN A PAGAR ARANCELES ADICIONALES

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/020734

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró varios (grupos de) invenciones en esta solicitud internacional, a saber:

1. reivindicaciones: 1, 2, 4-6, 10-15 (todas en parte), 3, 9 compuestos de acuerdo con la estructura (I) de la reivindicación en donde X es un anillo de biciclo'3.1.0 y sus usos.

2. reivindicaciones: 1, 2, 4-6, 10-15 (todas en parte); 7, 8 compuestos de acuerdo con la estructura (I) de la reivindicación 1 en donde X es un heterociclo unido a N.

La presente solicitud se refiere a antibióticos oxazolidinona. La solicitud reivindica compuestos que tienen como característica estructural común un anillo de oxazolidinona unido a dos sistemas cíclicos a los cuales se une otro sustituyente X; este sustituyente X puede ser un sistema de anillo de biciclo'3.1.0 por una parte y un anillo insaturado unido a N por otra parte. El anillo de oxazolidinona unido a dos sistemas cíclicos junto con la actividad antibiótica puede en principio considerarse como una característica técnica especial que se une a los compuestos reivindicados juntos para formar un solo concepto inventivo general en el sentido de las

818
465
819

Normas 13.1 y 13.2 del PCT. Sin embargo, esta característica no es ni novedosa ni inventiva ya que ya W00194342 (citada en la página 1 de la memoria descriptiva) describe antibióticos oxazolidinonas (véase las reivindicaciones y los ejemplos indicados en el informe de búsqueda) que presentan estas características. La presente solicitud se propone resolver el problema de encontrar otros antibióticos oxazolidinonas de dos maneras diferentes que no están tan vinculadas por la característica técnica especial para formar un solo concepto inventivo general, a saber usando como otro sustituyente X un sistema de anillo de biciclo'3.1.0 por una parte o un anillo insaturado unido a N por otra parte.

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/020734

NUEVA INFORMACIÓN CONTINUACIÓN DE PCT/ISA/206

Continuación del Casillero 3.

Aunque las reivindicaciones 14 y 15 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se realizó y se basó en los supuestos efectos del compuesto/composición.

819
466

...

829

ANEXO DE FAMILIA DE PATENTES

Información sobre miembros de familias de patentes

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/020734

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de patente	Fecha de publicación
WO 0302L7083 A	3-04-2003	CA 2443410 A1	3-04-2003
		EP 1385834 A1	4-02-2004
		WO 03027083 A1	3-04-2003
		US 2003125367 A1	3-07-2003
WO 0194342 A	13-12-2001	KR 2002071576 A	13-09-2002
		AU 5889701 A	17-12-2001
		BR 0111280 A	10-06-2003
		CA 2411859 A1	13-12-2001
		CN 1433413 T	30-07-2003
		EP 1289984 A1	12-02-2003
		HU 0301562 A2	29-12-2003
		JP 2003535860 T	2-12-2003
		WO 0194342 A1	13-12-2001
		NZ 522990 A	29-08-2003
		US 2003166620 A1	4-09-2003

827

Información Importante para Solicitantes en el exterior de Europa

General

- las reivindicaciones no pueden cambiarse en este punto del procedimiento, el informe transmitido no el ISR (véase la Cláusula 19 del PCT).
- el no pago no deriva en la pérdida de derechos, se iniciará un nuevo procedimiento al entrar en la fase regional o nacional
- todos los pagos deben efectuarse directamente a esta ISA (dé detalles a continuación), no se aceptarán pagos a otras entidades
- en el caso de que se encuentre un total de más de 2 invenciones: cuando se pague rogamos especificar qué reivindicaciones se deben buscar
- no se podrá otorgar una prórroga del plazo, ya que el número total de días no debe superar los 45 días (Norma 40.3 del PCT).

Pago con cheque o transferencia:

- la fecha de pago se considera que es la fecha en que el dinero se acredita en la cuenta de la EPO
- los cheques enviados por fax no se consideran un pago válido.
- se aceptan solamente pagos en euros, ni equivalentes en otras monedas

021468
822

- no son posibles los pagos con tarjeta de crédito
- pago por cuenta de depósito
- la fecha de pago se considera que es la fecha en que la autorización para debitar aranceles de cuenta de depósito se recibe en la EPO
- pagos bajo protesto de acuerdo con la Norma 40 del PCT:
- el protesto no se aceptará sin un pago de arancel(es) de búsqueda adicional
- el protesto debe acompañarse con un razonamiento técnico
- no es necesario pagar ningún arancel de protesto, solamente el arancel(es) de búsqueda adicional

Detalles de la Cuenta

Cuentas en euros de la Organización Europea de Patentes

Nº 3 338 800 00 (BLZ 700 800 00)

Dresdner Bank

Promenadeplatz 7

D-80273 München

Código SWIFT: DRESDEFF700

Nº 300-800 (BLZ 700 100 80)

Postbank AG

Bayerstr. 49

D-80138 München

McDermott Will & Emery

Boston Brussels Chicago Düsseldorf London Los Angeles Miami Milan
Munich New York Orange County Rome San Diego Silicon Valley Washington, D.C.

4/14
2/16
823
Judith L. Toffenetti
Attorney at Law
jtoffenetti@mwe.com
202.756.8320

January 26, 2005

VIA FACSIMILE
CONFIRMATION VIA COURIER

In re Application of: Yasumichi Fukuda
Serial No.: PCT/US2004/020734
Filed: June 29, 2004
For: CYCLOPROPYL GROUP SUBSTITUTED OXAZOLIDINONE
ANTIBIOTICS AND DERIVATIVES THERETO
Attorney Docket: 50193-187

International Searching Authority: European Patent Office
PB 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Attn: ISA/EP Authorized Officer

RESPONSE TO INVITATION TO PAY ADDITIONAL FEES

Dear Authorized Officer:

In response to the Invitation to Pay Additional Fees dated December 12, 2004, Applicants agree to pay Euro 1.550.00 for completion of the International Search for the entire subject matter of the above-referenced application. As evidence of payment, Applicant hereby submits a copy of a wire payment for Euro 1.550.00, dated January 25, 2005.

U.S. practice conducted through McDermott Will & Emery LLP.

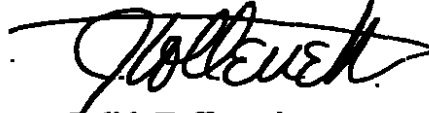
600 Thirtieth Street, N.W. Washington, D.C. 20005-3000 Telephone: 202.756.8000 Facsimile: 202.756.8087 www.mwe.com

January 26, 2005
Page 2

023 418
824

Applicants believe that the enclosure meets all the requirements of the Invitation and that no further action is necessary.

Respectfully submitted,



Judith Toffenetti
Registration No. 39,048

600 13th Street, N.W.
Washington, DC 20005-3096
(202) 756-8000 JLT/ajb
Date: January 26, 2005
Facsimile: (202) 756-8087

Payment 32588502501BJA1A Details

Preferential Code	EUROPEAN PATENT OFFICE
Debit Account Number	30525705
Account Currency	USD
Account Name	MCINEROTT, WILL AND EMERY
Payment Currency	EUR
Payment Amount	1,550.00
Payment Method	Cross Border Funds Transfer
Payment Type	Corporate
Transaction Reference Number	32588502501BJA1A
Confidential	No
Company Name / Address	MCINEROTT WILL AND EMERY 227 W. MONROE STREET CHICAGO IL 60606
Equivalent Currency	USD
Equivalent Amount	2,041.97
Payment Category Code / Description	
Ordering Party ID Type	
Ordering Party ID	
Ordering Party Name / Address	MCINEROTT WILL AND EMERY 227 W. MONROE ST. CHICAGO, IL 60606
Value Date	01/27/2005
Beneficiary Account Number	/ACCT/
Beneficiary Account or IBAN ID	3 338 800 00
Beneficiary Name / Address	EUROPEAN PATENT OFFICE
Beneficiary Country Code	DE
Beneficiary Country Name	GERMANY
Beneficiary Bank Routing Method	GERMAN BANKLEITZAHL
Beneficiary Bank Routing Code	70000000
Beneficiary Bank Name / Address	DRESDNER BANK AG MUNICH, GERMANY
Bank Details	
Payment Details	REFERENCE: PCT/US2004/020734
Memo Details	
Customer Reference Number	
Charges Indicator	Our
Submitted By	TANISHA COOK
Submission Date/Time	01/25/2005 13:17:13
Status	CB Accepted
Sub-Status	

025 422
826

McDermott Will & Emery

Boston Bruselas Chicago Düsseldorf Londres Los Ángeles Miami
Milán Munich Nueva York Condado de Orange Roma San Diego
Silicon Valley Washington, DC

Judith L. Toffenetti

Apoderado

jtoffenetti@mwe.com

202.756.8320

26 de enero de 2005

POR FAX

CONFIRMACIÓN POR COURIER

Con referencia a la Solicitud de: Yasumichi Fukuda

Acta N°: PCT/US2004/020734

Presentada: 29 de junio de 2004

Para: ANTIBIÓTICOS DE OXAZOLIDINONA SUSTITUIDOS CON UN GRUPO
CICLOPROPILO Y DERIVADOS DE LOS MISMOS

Archivo de Apoderado: 50193-187

Autoridad de Búsqueda Internacional: Oficina de Patentes
Europea

PB 5818 Patentlaan 12

NL-2280 HV Rijswijk

Atención: ISA/EP Funcionario Autorizado

9/26/05

m n

827

RESPUESTA A INVITACIÓN A PAGAR ARANCELES ADICIONALES

Estimado Señor Funcionario Autorizado:

En respuesta a la Invitación a Pagar Aranceles adicionales fechada el 12 de diciembre de 2004, los Solicitantes acceden a pagar 1.550,00 euros para completar la Búsqueda Internacional para la materia completa de la solicitud citada anteriormente. Como prueba del pago, el Solicitante por la presente presenta una copia de un pago por giro de 1.550,00 euros, fechado el 25 de enero de 2005.

Los Solicitantes creen que el documento adjunto cumple con todos los requisitos de la Invitación y que no es necesaria ninguna otra medida.

Presentado respetuosamente,

[Firma ilegible]

Judith Toffenetti

Matrícula N° 39.048

600 13th Street, NW

Washington, DC 2005-3096

(202) 756-8000 JLT/ajb

Fecha: 26 de enero de 2005

Fax: (202) 756-8087