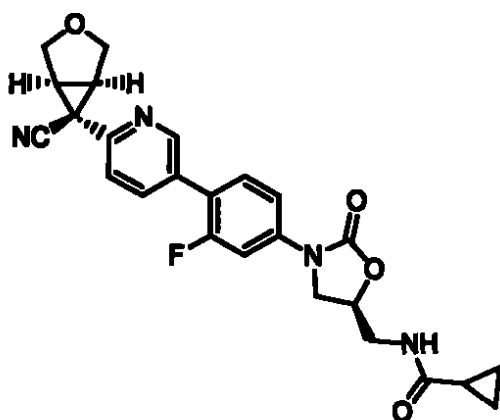


oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]difluoroacetamida (230 mg).

MS (FAB⁺) *m/z*: 473 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₀F₃N₄O₄ (MH⁺): calc., 473,1437; se encontró, 473,1426.

EJEMPLO 71



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

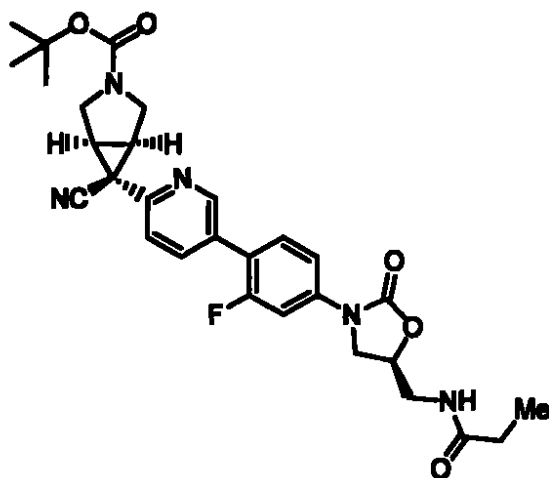
A una solución de 5(S)-aminometil-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-piridin-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona (200 mg) y ácido ciclopropanocarboxílico (56,8 mg) en diclorometano (10 mL) se

agregó clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (146 mg) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a la misma temperatura por 2 horas. La mezcla se lavó con agua 5% de una solución de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y luego se concentró al vacío. Una cromatografía flash (sílice, diclorometano: metanol = 15:1) del residuo dio N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]ciclopropanocarboxamida (167 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 463 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₅H₂₄FN₄O₄ (MH⁺): calc., 463,1782; se encontró, 463,1774.

EJEMPLO 72

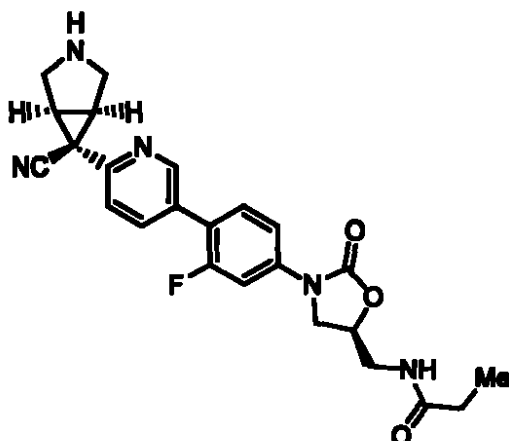


N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]propionamida.

El compuesto del título 72 (305 mg) se preparó a partir de 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]piridin-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona (300 mg) y cloruro de propionilo (58 μ L) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 92.

MS (FAB⁺) m/z: 550 (MH⁺).

EJEMPLO 73



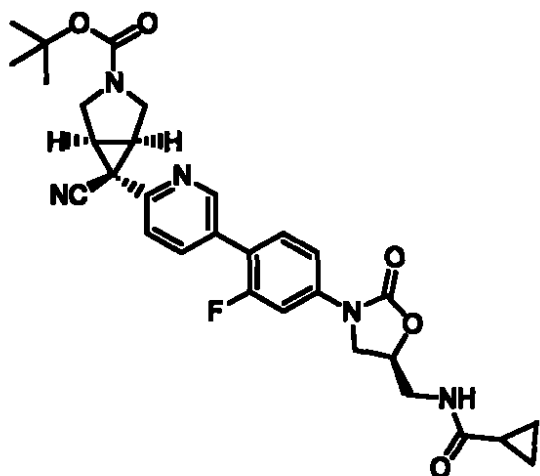
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]propionamida.

El compuesto del título 73 (165 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]propionamida (295 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 49.

MS (FAB⁺) m/z: 450 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₅FN₅O₃ (MH⁺): calc., 450,1941; se encontró, 450,1905.

EJEMPLO 74



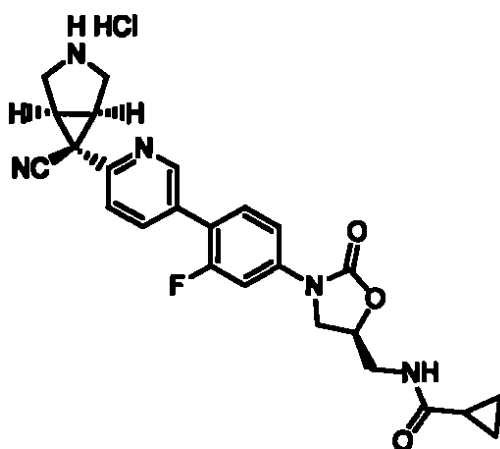
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]ciclopropanocarboxamida.

241
593 592

El compuesto del título 74 (260 mg) se preparó a partir de 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]piridin-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona (300 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 71.

MS (FAB⁺) m/z: 562 (MH⁺).

EJEMPLO 75



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

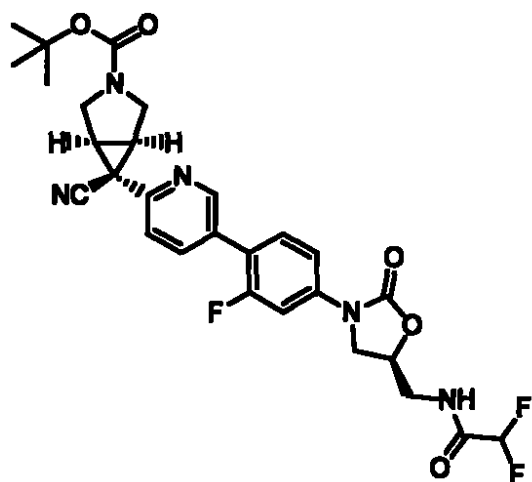
El compuesto del título 75 (183 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-

oxooxazolidin-5-ilmetil]ciclopropanocarboxamida (250 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 2.

MS (FAB⁺) m/z: 462 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₅H₂₅FN₅O₃ (MH⁺): calc., 462,1941; se encontró, 462,1938.

EJEMPLO 76



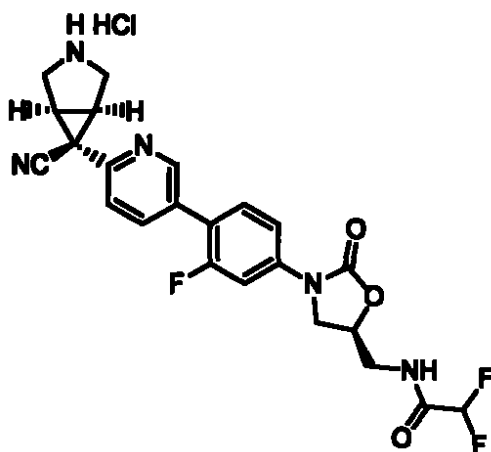
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-Butoxycarbonyl-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]difluoroacetamida.

El compuesto del título 76 (258 mg) se preparó a partir de 5(S)-aminometil-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxycarbonyl-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-

fluorofenil]oxazolidin-2-ona (300 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 70.

MS (FAB⁺) m/z: 572 (MH⁺).

EJEMPLO 77



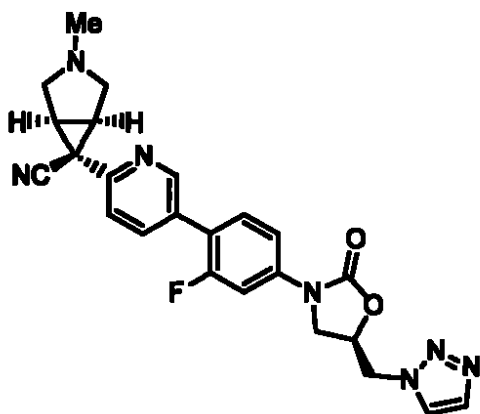
Clorhidrato de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]difluoroacetamida.

El compuesto del título 77 (170 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]difluoroacetamida (250 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 2.

MS (FAB⁺) m/z: 472 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₁F₃N₅O₃ (MH⁺): calc., 472,1596; se encontró, 472,1590.

EJEMPLO 78

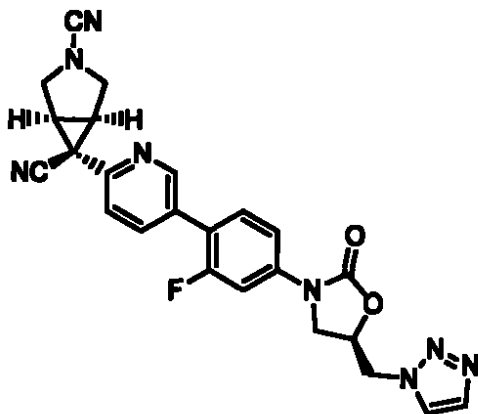


1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol.

A una suspensión de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg) en tetrahidrofurano (0,45 mL) se agregó ácido acético (5,1 μ L), 35% de una solución de formaldehído (35,6 μ L), y triacetoxiborohidrido sódico (20,0 mg) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a la misma temperatura por 3 horas. Después de

reducir [del inglés *quenching*] la reacción mediante el agregado de una solución de hidrogenocarbonato de sodio saturado a 0 °C, se extrajo la mezcla con una solución de diclorometano-metanol (5:1). Los extractos orgánicos se lavaron con saladar [del inglés *brine*], se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y se concentraron al vacío. Una cromatografía preparativa en capa fina (sílice, diclorometano: metanol = 10:1) del residuo dio 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-metil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol (15,0 mg). MS (FAB⁺) *m/z*: 460 (MH⁺). HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₃FN₇O₂ (MH⁺): calc., 460,1897; se encontró, 460,1888.

EJEMPLO 79



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

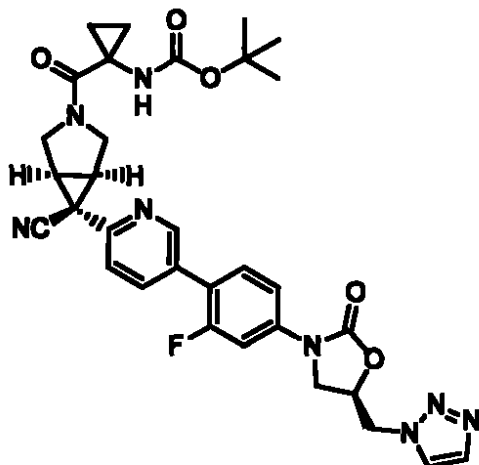
Una suspensión de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (300 mg) y acetato de sodio (390 mg) en metanol (20 mL) se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. A la suspensión obtenida se agregó una solución de bromuro de cianogeno [del inglés *cianogens bromide*] en diclorometano (5 M, 0.4 mL) a 0 °C, la mezcla se agitó a la misma temperatura por 8 horas. Después que los materiales insolubles fueron removidos por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El tratamiento del residuo con agua y metanol dio 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3, 6-diciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (138 mg).

MS (FAB⁺) *m/z*: 471 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₀FN₆O₂ (MH⁺): calc., 471,1693; se encontró, 471,1709.

~~227~~
598
~~599~~

EJEMPLO 80



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-[(1-t-butoxycarbonylamino)ciclopropan-1-il]carbonil]-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

Una mezcla de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg), ácido 1-(t-butoxycarbonylamino)ciclopropano-1-carboxílico (13,6 mg), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (12,9 mg), y 4-(dimetilamino)piridina (8,2 mg) en diclorometano fue agitada a temperatura ambiente por 5 horas. Después de diluir la mezcla con agua, ésta se lavó con saladar, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y luego se concentró al vacío.

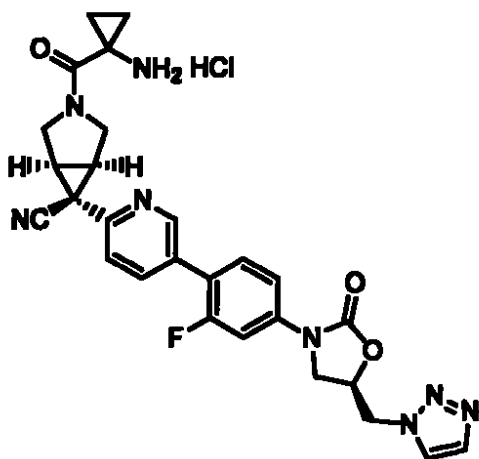
248
599
600

Una cromatografía flash (sílice, diclorometano: metanol = 10:1) del residuo dio el compuesto del título 80 (28,6 mg).

MS (FAB⁺) m/z : 629 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₂H₃₄FN₈O₅ (MH⁺): calc., 629,2636; se encontró, 629,2633.

EJEMPLO 81



Clorhidrato de 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]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

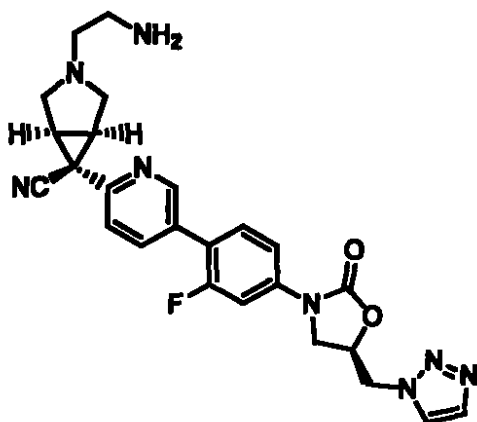
El compuesto del título 81 (18,4 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-[(1-t-butoxicarbonilaminociclopropan-1-il)carbonil]-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-

il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (26,6 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 2.

MS (FAB⁺) m/z: 529 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₂₆FN₈O₃ (MH⁺): calc., 529,2112; se encontró, 529,2105.

EJEMPLO 82



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

Paso 1.

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

254
642
601

Una suspensión de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg), 2-bromoetilftalimida (11,4 mg) y carbonato potásico (9,3 mg) en acetonitrilo (0,2 mL) se calentó bajo reflujo durante toda la noche y se concentró al vacío. Una cromatografía flash (sílice, diclorometano: metanol = 10:1) del residuo dio el compuesto del Paso 1 del Ejemplo 82 (25,2 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 619 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₃H₂₈FN₈O₄ (MH⁺): calc., 619,2218; se encontró, 619,2214.

Paso 2.

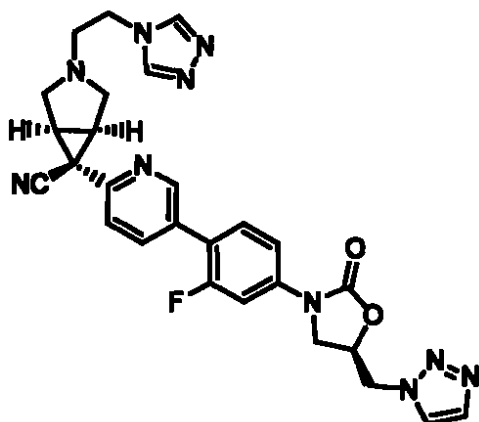
Compuesto del título 82

Una mezcla de compuesto del Paso 1 del Ejemplo 82 (20,0 mg) y metilhidrazina (34,4 μ L) en etanol se calentó bajo reflujo por 2 días. Después de diluir la mezcla con saladar, ésta se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y luego se concentraron al vacío. Una cromatografía preparativa en capa fina (NH Sílice, acetato de etilo: metanol = 10:1) del residuo dio el compuesto del título 82 (10,8 mg).

MS (FAB⁺) m/z : 489 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₅H₂₆FN₈O₂ (MH⁺): calc., 489,2163; se encontró, 489,2195.

EJEMPLO 83



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

Una mezcla de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-(2-aminoetil)-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (29,7 mg), dimetilformamida azina (8,6 mg) y ácido p-toluenosulfónico (0,6 mg) en tolueno se calentó bajo reflujo por 16 horas y se concentró al vacío. Una cromatografía preparativa

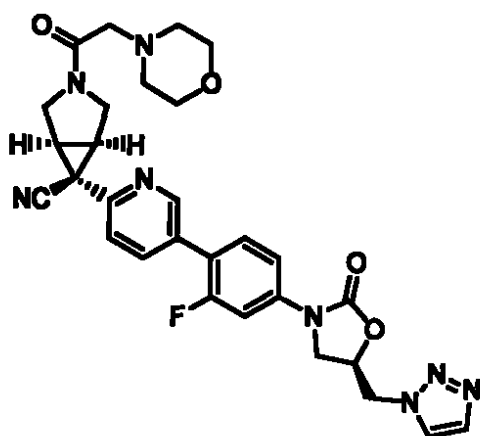
684
603

en capa fina (sílice, diclorometano: metanol = 10:1) del residuo dio el compuesto del título 83 (10,9 mg).

MS (FAB⁺) m/z : 541 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₂₆FN₁₀O₂ (MH⁺): calc., 541,2224; se encontró, 541,2203.

EJEMPLO 84



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

Paso 1.

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

A una solución de bromuro de bromoacetilo (9,8 μ L) en diclorometano (0,3 mL) se agregó una solución de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (50,0 mg) y trietilamina (15,6 μ L) en diclorometano (1,5 mL) a 0 °C, la mezcla se agitó a la misma temperatura por 3 horas, y se concentró al vacío. Después de diluir el residuo con una solución de diclorometano-metanol (10:1), se lavó la mezcla con ácido 2 N clorhídrico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y luego se concentró al vacío para dar el compuesto del Paso 1 del ejemplo 84 (88,1 mg).

Paso 2.

Compuesto del título 84.

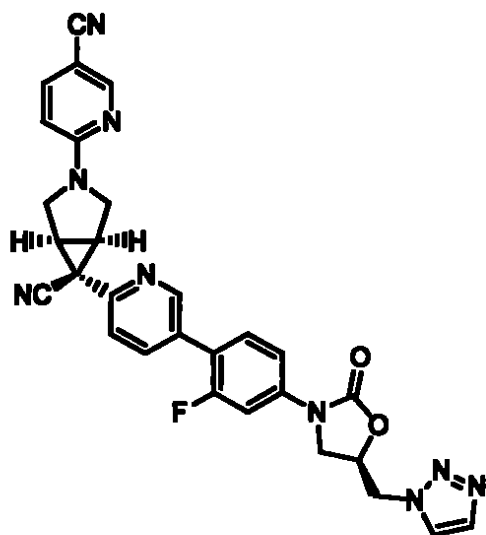
A una solución de morfolina (29,3 μ L) en acetonitrilo (1,0 mL) se agregó una solución del compuesto crudo del Paso 1 del Ejemplo 84 (88,1 mg) en acetonitrilo (1,5 mL) a 0 °C, se agitó la mezcla a la misma temperatura por 5 horas. Después de diluir el residuo con agua, la mezcla se lavó con una solución de diclorometano-metanol (10:1). Los extractos orgánicos se lavaron con saladar, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, y luego se concentraron al vacío. Una cromatografía preparativa en capa

fina (sílice, diclorometano: metanol = 5:1) del residuo dio el compuesto del título 84 (17,5 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 573 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₃₀FN₈O₄ (MH⁺): calc., 573,2374; se encontró, 573,2381.

EJEMPLO 85



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

A una suspensión de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]

254
606
607

-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg) en sulfóxido de dimetilo (0,5 mL) se agregó diisopropiletilamina (78 µL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 5 minutos. A la mezcla obtenida se agregó 2-bromo-5-cianopiridina (16,4 mg), la mezcla se agitó a 60 °C por 9 horas. Después de diluir la mezcla con agua y acetato de etilo, ésta se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y saladar, se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (sílice, diclorometano : metanol = 20:1) del residuo dio el compuesto del título 85 (12,8 mg).

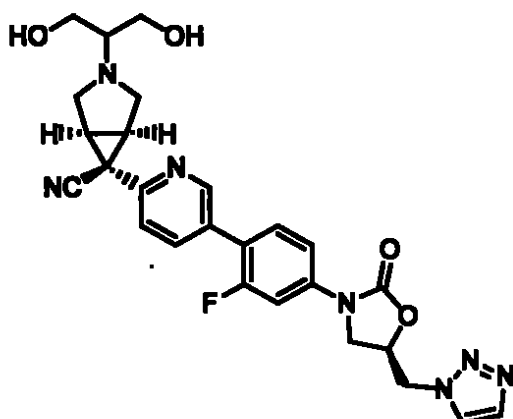
MS (FAB⁺) m/z: 548 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₂₃FN₉O₂ (MH⁺): calc., 548,1959; se encontró, 548,1984.

EJEMPLO 86

~~24~~
602

~~609~~



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]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

A una solución de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (50,0 mg) en diclorometano-metanol (10:1, 1,0 mL) se agregó dímero de 1,3-dihidroxiacetona (60,7 mg), metanol (4,0 mL), ácido acético (0,5 mL), y cianoborohidruro de sodio (21,2 mg), la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 7,5 horas. Luego de agregar ácido 2 N clorhídrico, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla fue diluida con saladar y se extrajo con diclorometano-metanol (10:1). Los extractos orgánicos se secaron con carbonato potásico anhidro, se filtraron, y luego se

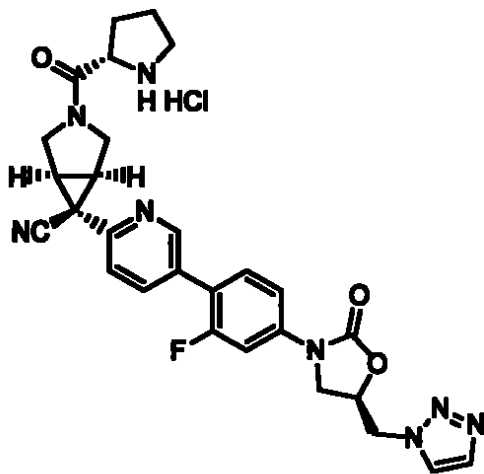
276
600
~~600~~

concentraron al vacío. Una cromatografía preparativa en capa fina (sílice, diclorometano: metanol = 10:1) del residuo dio el compuesto del título 86 (13,2 mg).

MS (FAB⁺) m/z : 520 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₆H₂₇N₇O₄ (MH⁺): calc., 520,2109; se encontró, 520,2086.

EJEMPLO 87



Clorhidrato de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-[(2S)-pirrolidin-2-il)carbonyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

Paso 1.

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

Butoxicarbonilpirrolidin-2-il)carbonyl]-6-ciano-3-

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

El compuesto del Paso 1 del Ejemplo 87 (27,1 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]-hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg) y N-Boc-L-prolina (11,6 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 71.

MS (FAB⁺) m/z: 643 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₃H₃₆FN₈O₅ (MH⁺): calc., 643,2793; se encontró, 643,2744.

Paso 2.

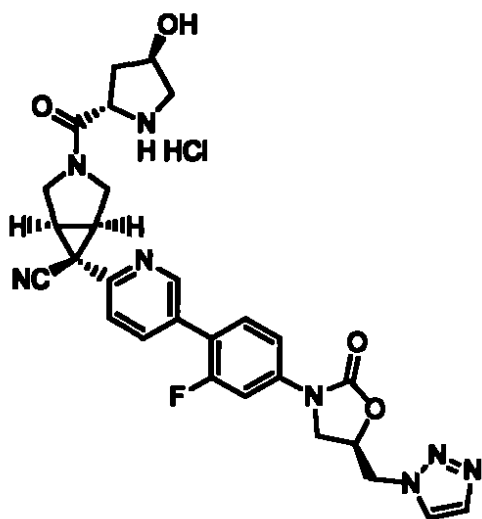
Clorhidrato de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-[(2S)-pyrrolidin-2-il)carbonil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del Paso 2 del Ejemplo 87 (16,8 mg) se preparó a partir de 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]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (26,9 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 2.

MS (FAB⁺) m/z: 543 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₂₉FN₅O₃ (MH⁺): calc., 543,2268; se encontró, 543,2243.

EJEMPLO 88



Clorhidrato de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-[(2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-il]carbonyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

Paso 1.

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-[(2S,4R)-1-t-Butoxicarbonil-4-hidroxipirrolidin-2-il]carbonyl]-6-ciano-3-

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

El compuesto del Paso 1 del Ejemplo 88 (28,4 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-

6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg) y N-Boc-4-hidroxil-L-prolina (12,3 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 71.

MS (FAB⁺) m/z: 659 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₃H₃₆FN₈O₆ (MH⁺): calc., 659,2742; se encontró, 659,2775.

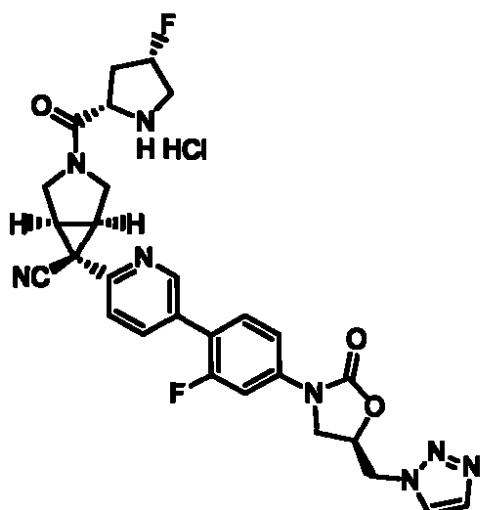
Paso 2.

El compuesto 88 (15,6 mg) se preparó a partir del compuesto del Paso 1 del Ejemplo 88 (27,4 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 2.

MS (FAB⁺) m/z: 559 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₂₈FN₈O₄ (MH⁺): calc., 559,2218; se encontró, 559,2247.

EJEMPLO 89

268
612
813

Clorhidrato de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidin-2-il)carbonil]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

Paso 1.

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-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del Paso 1 del Ejemplo 89 (73,6 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (50,0 mg) y N-Boc-(4S)-

fluoro-L-prolina (31,5 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 71.

MS (FAB⁺) m/z: 661 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₃H₃₅F₂N₈O₅ (MH⁺): calc., 661,2698; se encontró, 661,2656.

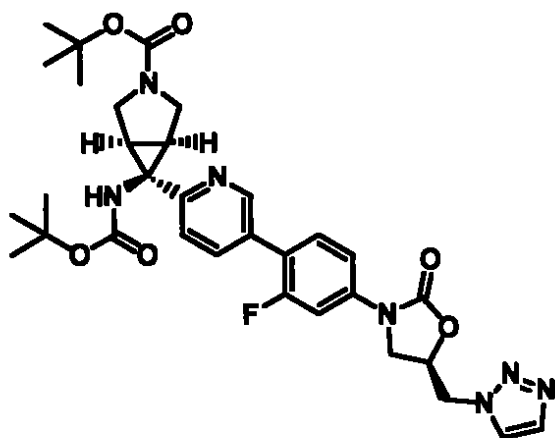
Paso 2.

El compuesto del Ejemplo 89 (44,0 mg) se preparó a partir del compuesto del Paso 1 del Ejemplo 89 (69,3 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 2.

MS (FAB⁺) m/z: 561 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₂₇F₂N₈O₃ (MH⁺): calc., 561,2174; se encontró, 561,2142.

EJEMPLO 90



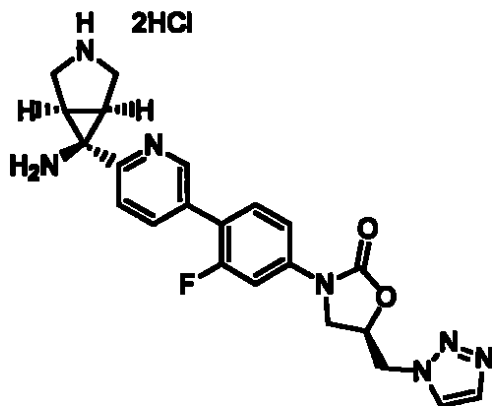
1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-(t-butoxicarbonil)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 90 (473 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[3-fluoró-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)-fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (600 mg) y 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 (702 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 1.

MS (FAB⁺) m/z: 636 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₂H₃₉FN₇O₆ (MH⁺): calc., 636,2946; se encontró, 636,2931.

EJEMPLO 91



283
616 615

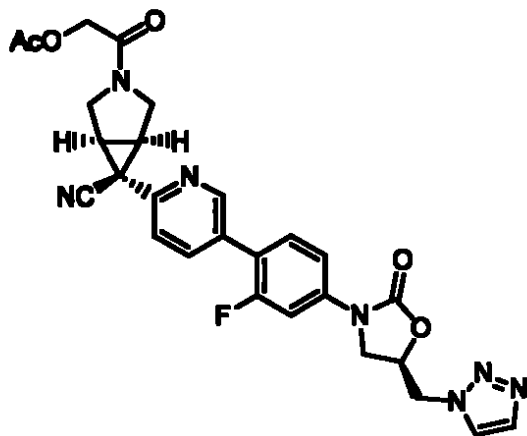
Diclorhidrato de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 91 (305 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-(t-butoxicarbonil)-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (397 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 2.

MS (FAB⁺) m/z: 436 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₂H₂₃N₇O₂ (MH⁺): calc., 436,1897; se encontró, 436,1898.

EJEMPLO 92



264
617 616

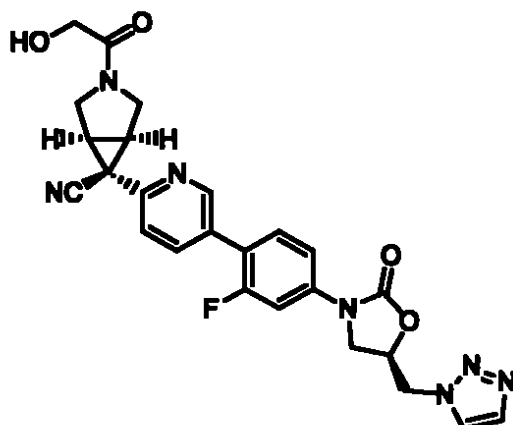
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-Acetoxiacetil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

A una suspensión de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (30,0 mg) en diclorometano (0,7 mL) se agregó trietilamina (28 μ L) y cloruro de acetoxiacetilo (7,0 μ L) a 0 °C, la mezcla se agitó a la misma temperatura por 1 hora. Después de diluir la mezcla con agua, ésta se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y saladar, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (sílice, diclorometano : metanol = 10:1) del residuo dio el compuesto del título 92 (34,7 mg).

MS (FAB⁺) m/z : 546 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₂₅FN₇O₅ (MH⁺): calc., 546,1901; se encontró, 546,1888.

EJEMPLO 93



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-hidroxiacetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol.

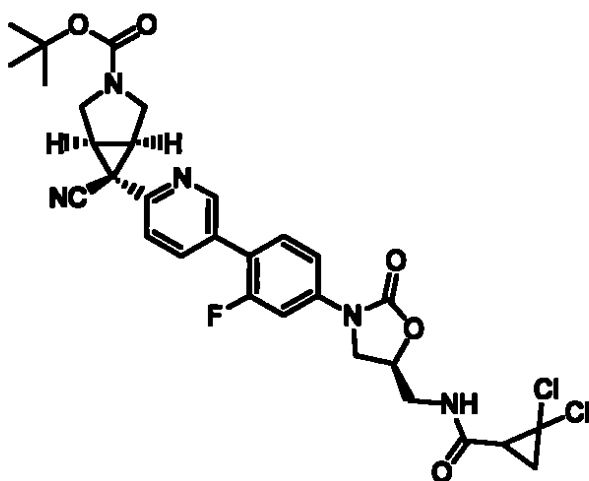
A una solución de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-acetoxiacetil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol (255 mg) en metanol (4,5 mL) y tetrahidrofurano (1,3 mL) se agregó carbonato potásico (130 mg) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a la misma temperatura por 2 horas, y se concentró al vacío. Después de diluir el residuo con una solución de diclorometano-metanol (5:1), la mezcla se lavó con saladar. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtraron, y luego se concentraron al vacío. Una cromatografía flash (sílice,

diclorometano: metanol = 5:1) del residuo dio el compuesto del título del Ejemplo 93 (137 mg).

MS (FAB⁺) m/z : 504 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₅H₂₃FN₇O₄ (MH⁺): calc., 504,1796; se encontró, 504,1800.

EJEMPLO 94



N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-diclorociclopropano)-1-carboxamida
Diastereómero A y Diastereómero B.

El compuesto del título 94 (diastereómero A: 100 mg, diastereómero B: 76,6 mg) se preparó a partir de 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]piridin-5-il]-3-

fluorofenil]oxazolidin-2-ona (269 mg) y ácido 2,2-diclorociclopropanocarboxílico (110 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 71.

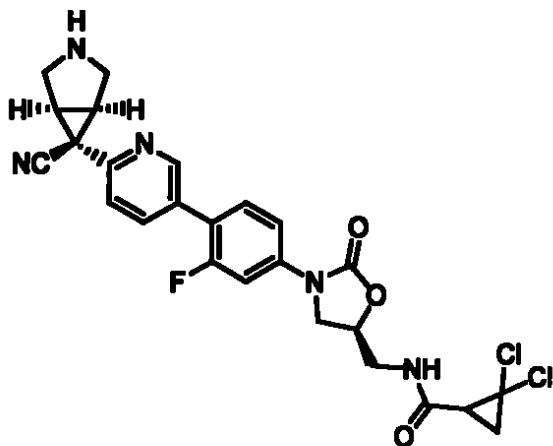
diastereómero A (menos polar):

MS (FAB⁺) m/z: 630 (MH⁺).

diastereómero B (más polar):

MS (FAB⁺) m/z: 630 (MH⁺).

EJEMPLO 95



N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-diclorociclopropano)-1-carboxamida Diastereómero A'.

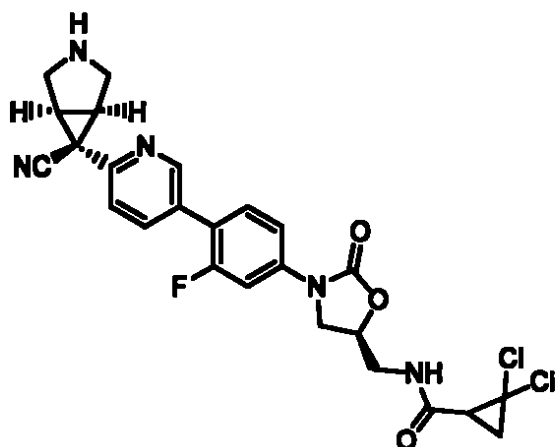
620
218
621

El compuesto del título 95 (diastereómero A': 78,9 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-diclorociclopropano)-1-carboxamida (diastereómero A: 97,0 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 49.

MS (FAB⁺) m/z: 530 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₅H₂₃Cl₂FN₅O₃ (MH⁺): calc., 530,1162; se encontró, 530,1198.

EJEMPLO 96



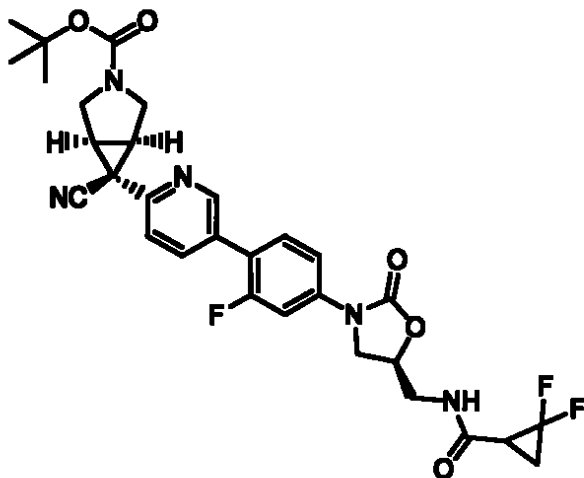
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-diclorociclopropano)-1-carboxamida Diastereómero B'.

El compuesto del título 96 (diastereómero B': 57,2 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-diclorociclopropano)-1-carboxamida (diastereómero B: 73,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 49.

MS (FAB⁺) m/z: 530 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₅H₂₃Cl₂FN₅O₃ (MH⁺): calc., 530,1162; se encontró, 530,1137.

EJEMPLO 97

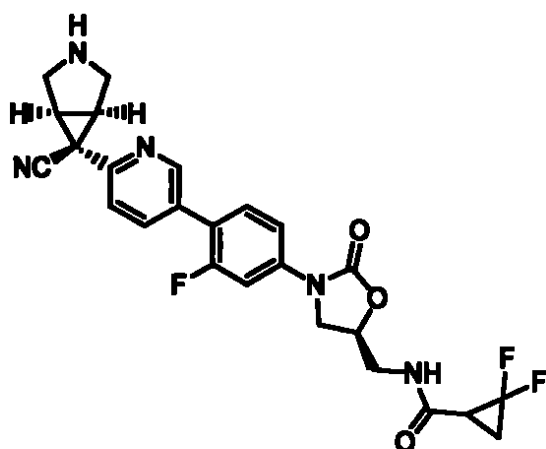


N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-

oxooxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-difluorociclopropano)-1-carboxamida
Diastereómero C y Diastereómero D.

El compuesto del título 97 (diastereómero C: 125 mg,
diastereómero D: 125 mg) se preparó a partir de 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]piridin-5-il]-3-
fluorofenil]oxazolidin-2-ona (300 mg) y ácido 2,2-
difluorociclopropanocarboxílico (96,5 mg) de la misma forma que
la descrita para el EJEMPLO 71.

EJEMPLO 98



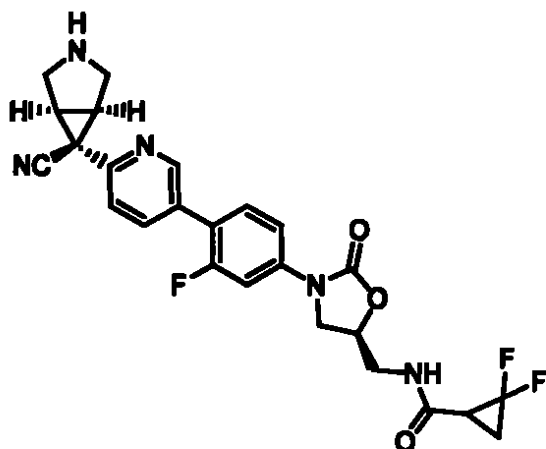
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-
il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-
difluorociclopropano)-1-carboxamida Diastereómero C'.

El compuesto del título 98 (diastereómero C': 75,8 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-(2,2-difluorociclopropano)-1-carboxamida (diastereómero C: 122 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 49.

MS (FAB⁺) m/z: 498 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₅H₂₃F₃N₅O₃ (MH⁺): calc., 498,1753; se encontró, 498,1783.

EJEMPLO 99



N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-(2,2-difluorociclopropano)-1-carboxamida Diastereómero D'.

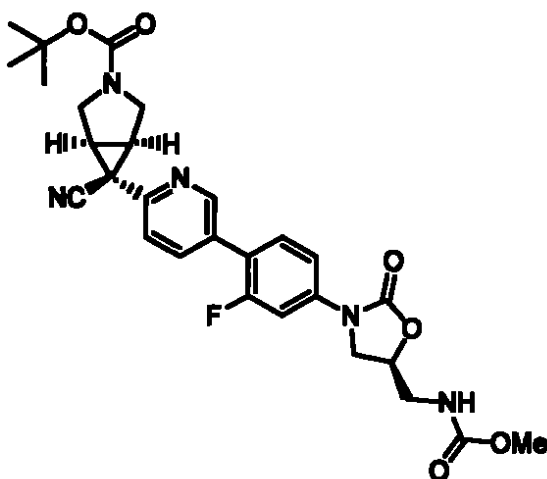
28
623
624

El compuesto del título 99 (diastereómero D': 62,2 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-difluorociclopropano)-1-carboxamida (diastereómero D: 122 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 49.

MS (FAB⁺) m/z: 498 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₅H₂₃F₃N₅O₃ (MH⁺): calc., 498,1753; se encontró, 498,1740.

EJEMPLO 100

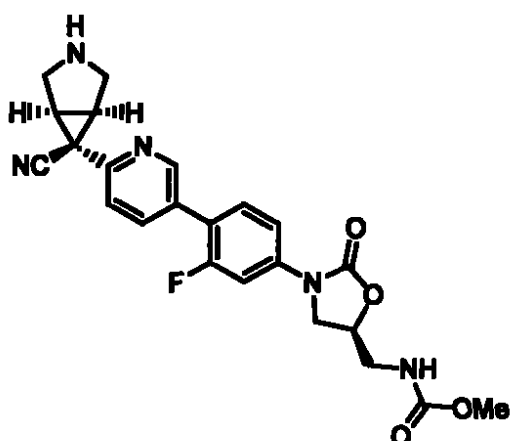


O-Metil-N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]carbamato.

El compuesto del título 100 (53,2 mg) se preparó a partir de 5(S)-aminometil-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona (200 mg) y cloroformato de metilo (37 μ L) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 92.

MS (FAB⁺) m/z : 552 (MH⁺).

EJEMPLO 101



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

El compuesto del título 101 (32,7 mg) se preparó a partir de O-metil N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-

27A
626

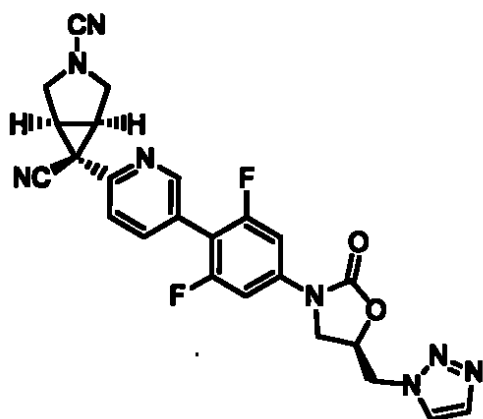
627

oxooxazolidin-5-ilmetil]carbamato (50,0 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 49.

MS (FAB⁺) m/z: 452 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₃FN₅O₄ (MH⁺): calc., 452,1734; se encontró, 452,1729.

EJEMPLO 102



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3,6-Diciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridín-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

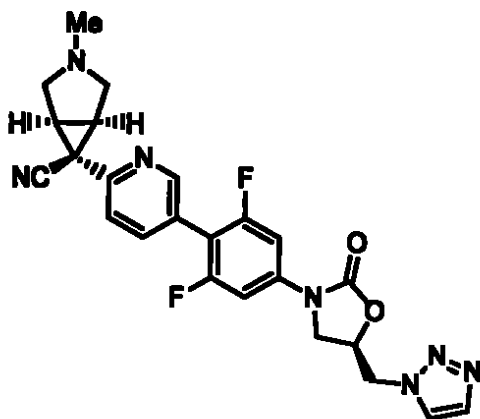
El compuesto del título 102 (12,2 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]-hexan-6-il]piridín-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-

1,2,3-triazol (15,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 79.

MS (FAB⁺) m/z: 489 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₁₉F₂N₈O₂ (MH⁺): calc., 489,1599; se encontró, 489,1634.

EJEMPLO 103



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

El compuesto del título 103 (14,8 mg) sep reparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-

2710
628

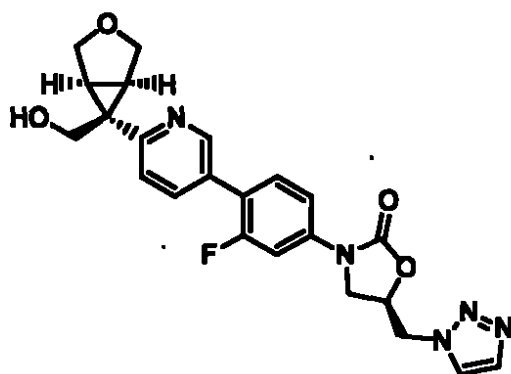
629

1,2,3-triazol (15,0 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 78.

MS (FAB⁺) m/z: 478 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₂F₂N₇O₂ (MH⁺): calc., 478,1803; se encontró, 478,1825.

EJEMPLO 104



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

El compuesto del título 104 (73,2 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)-fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazole (83,4 mg) y 5-bromo-2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-hidroximetil-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-

27
629

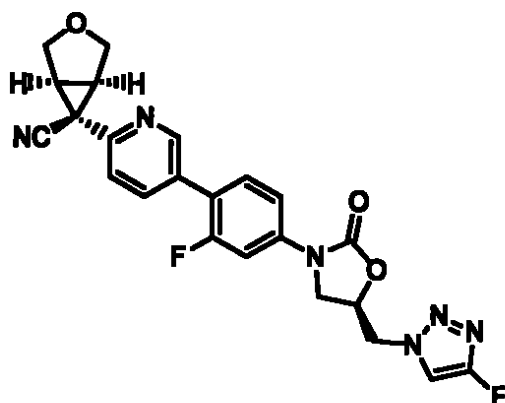
630

11]piridina (58,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 1.

MS (FAB⁺) *m/z*: 452 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₃FN₅O₄ (MH⁺): calc., 452,1734; se encontró, 452,1735.

EJEMPLO 105



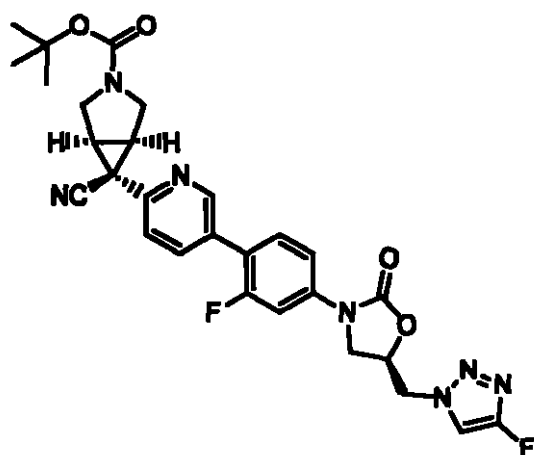
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-11]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-4-fluoro-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 105 (101 mg) se preparó a partir de 4-fluoro-1-[5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (125 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (122 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 31.

MS (FAB⁺) m/z : 465 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₁₉F₂N₆O₃ (MH⁺): calc., 465,1487; se encontró, 465,1514.

EJEMPLO 106



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]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-4-fluoro-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 106 (301 mg) se preparó a partir de 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 (370 mg) y 5-bromo-2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (332 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 1.

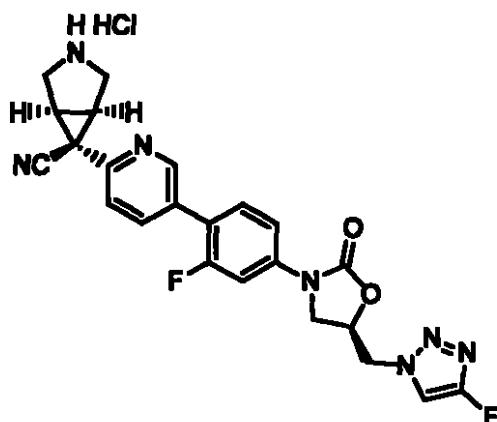
221
631

632

MS (FAB⁺) m/z : 564 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₂₈F₂N₇O₄ (MH⁺): calc., 564,2171; se encontró, 564,2168.

EJEMPLO 107



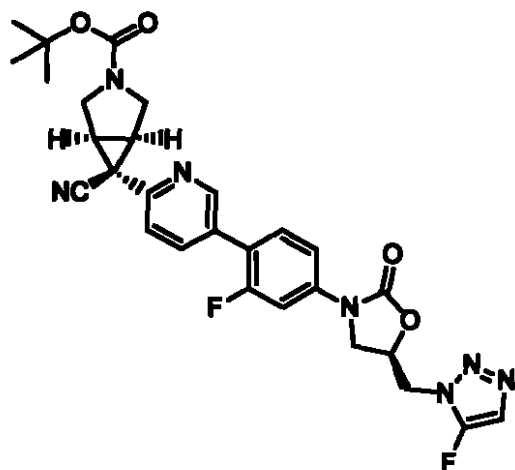
Clorhidrato de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-4-fluoro-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 107 (231 mg) se preparó a partir de 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]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-4-fluoro-1,2,3-triazol (290 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 2.

MS (FAB⁺) m/z : 464 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₀F₂N₇O₂ (MH⁺): calc., 464,1647; se encontró, 464,1645.

EJEMPLO 108



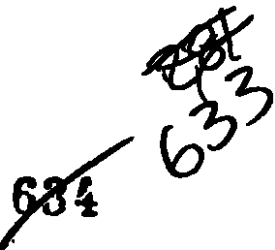
1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-5-fluoro-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 108 (169 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-5-fluoro-1,2,3-triazol (150 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 (202 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 31.

MS (FAB⁺) m/z: 564 (MH⁺).

~~634~~ 633

~~634~~ 633



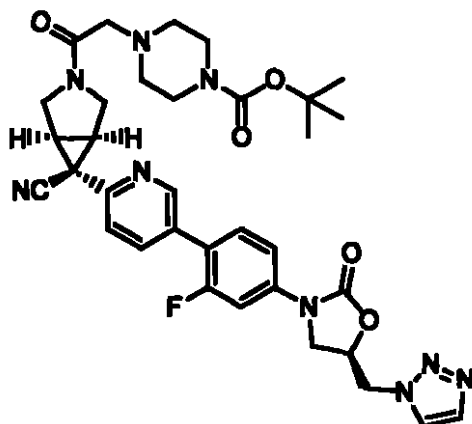
~~634~~ 633

~~634~~ 633

~~634~~ 633

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₀F₂N₇O₂ (MH⁺): calc., 464,1647; se encontró, 464,1679.

EJEMPLO 110



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]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

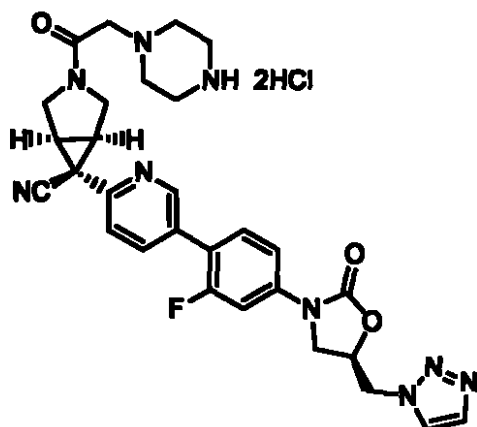
El compuesto del título 110 (60,7 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (50,0 mg) y 1-t-butoxicarbonilpiperazina (62,6 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 78.

MS (FAB⁺) m/z: 672 (MH⁺).

288
65

HRMS (FAB⁺) para C₃₄H₃₉FN₉O₅ (MH⁺): calc., 672,3058; se encontró, 672,3040.

EJEMPLO 111



Diclorhidrato de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-(piperazin-1-il)acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridín-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidín-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

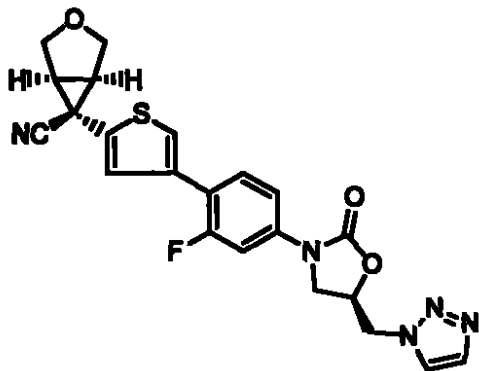
El compuesto del título 111 (57,0 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-(4-t-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-acetil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridín-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidín-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (59,7 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 2.

MS (FAB⁺) m/z: 572 (MH⁺) (como base libre).

636
637

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₃₁FN₅O₃ (MH⁺): calc., 572,2534; se encontró, 572,2535.

EJEMPLO 112



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]tiofen-4-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

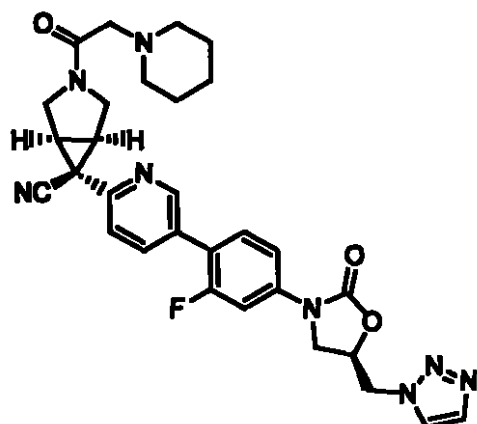
El compuesto del título 112 (261 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)-fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (388 mg) y 4-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]tiofeno (270 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 1.

MS (FAB⁺) m/z: 452 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₂H₁₉FN₅O₃S (MH⁺): calc., 452,1193; se encontró, 452,1180.

285
637
628

EJEMPLO 113



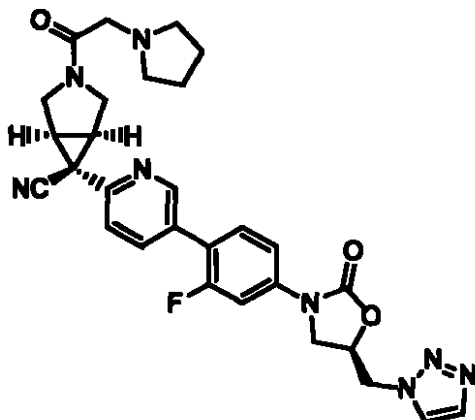
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-(piperidin-1-il)acetil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 113 (15,7 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg) y piperidina (17,8 μ L) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 84.

MS (FAB⁺) m/z : 571 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₀H₃₂FN₆O₃ (MH⁺): calc., 571,2581; se encontró, 571,2579.

EJEMPLO 114



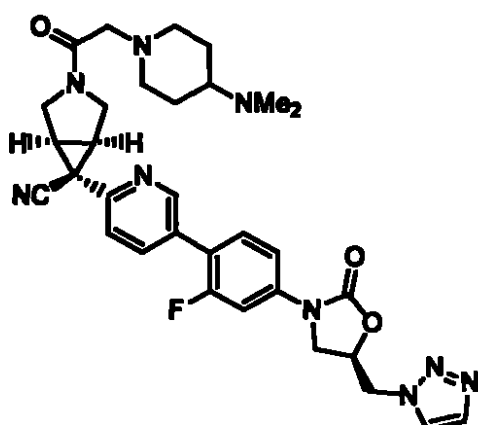
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-(pirrolidin-1-il)acetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 114 (20,7 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg) y pirrolidina (15 μ L) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 84.

MS (FAB⁺) m/z : 557 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₀H₃₂FN₆O₃ (MH⁺): calc., 557,2425; se encontró, 557,2467.

EJEMPLO 115

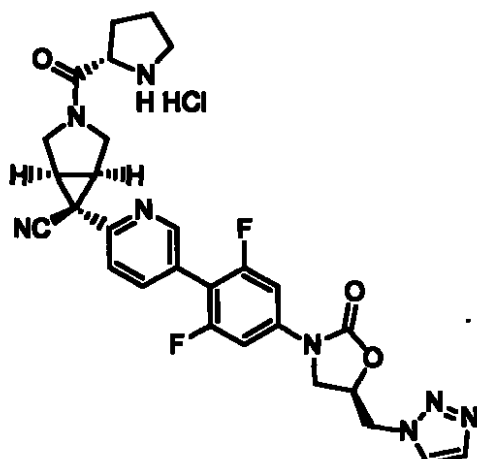
287
639

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]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 115 (22,0 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg) y diclorhidrato de 4-dimetilaminopiperidina (36,2 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 84. MS (FAB⁺) m/z : 614 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₂H₃₇FN₉O₃ (MH⁺): calc., 614,3003; se encontró, 614,3049.

EJEMPLO 116



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

Paso 1.

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-[(2S)-1-t-Butoxicarbonilpirrolidin-2-il)carbonil]-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del Paso 1 del Ejemplo 116 (13,3 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]-hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (10,0 mg) y N-Boc-L-

prolina (5,6 mg) de la misma forma que la descrita para el
EJEMPLO 71

MS (FAB⁺) m/z: 661 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₃H₃₅F₂N₈O₅ (MH⁺): calc., 661,2698; se encontró,
661,2691.

Paso 2.

El compuesto del título 116 (8,4 mg) se preparó a partir del
compuesto del Paso 1 del Ejemplo 116 (13,3 mg) de la misma forma
que la descrita para el EJEMPLO 2.

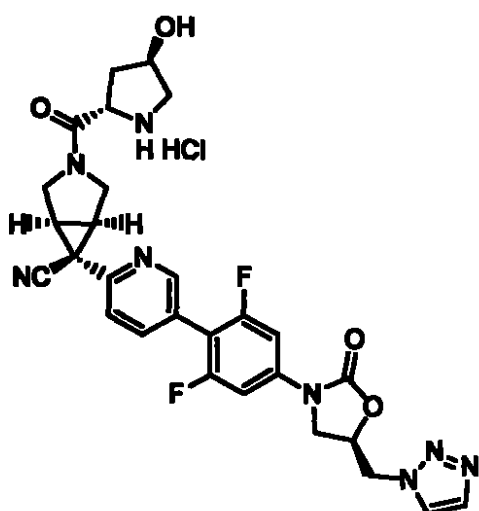
MS (FAB⁺) m/z: 561 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₂₇F₂N₈O₃ (MH⁺): calc., 561,2174; se encontró,
561,2220.

EJEMPLO 117

790
642

643



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

Paso 1.

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-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3, 5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1, 2, 3-triazol.

El compuesto del Paso 1 del Ejemplo 117 (12,9 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3, 5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1, 2, 3-triazol (10,0 mg) y N-Boc-4-

291
643
622

hidroxi-L-prolina (6,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 71.

MS (FAB⁺) m/z : 677 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₃H₃₅F₂N₈O₆ (MH⁺): calc., 677,2698; se encontró, 677,2691.

Paso 2.

El compuesto del título 117 (2,7 mg) se preparó a partir del compuesto del Paso 1 del Ejemplo 117 (11,7 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 2.

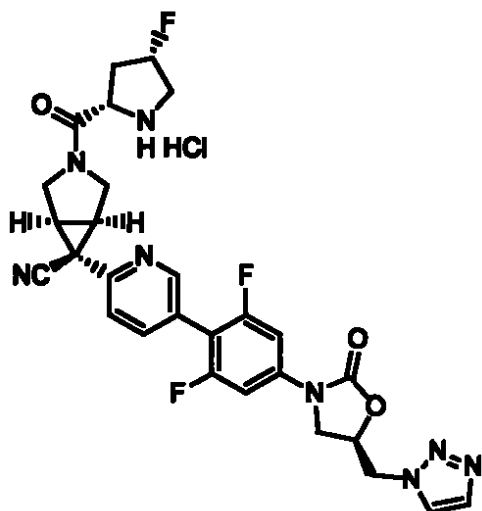
MS (FAB⁺) m/z : 577 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₂₇F₂N₈O₄ (MH⁺): calc., 577,2123; se encontró, 577,2123.

EJEMPLO 118

294
644

645



Clorhidrato de 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]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

Paso 1.

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]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del Paso 1 del Ejemplo 118 (12,8 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (10,0 mg) y N-Boc-(4S)-

292
645
645

fluoro-L-prolina (6,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 71

MS (FAB⁺) m/z: 679 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₃H₃₄F₃N₈O₅ (MH⁺): calc., 679,2604; se encontró, 679,2625.

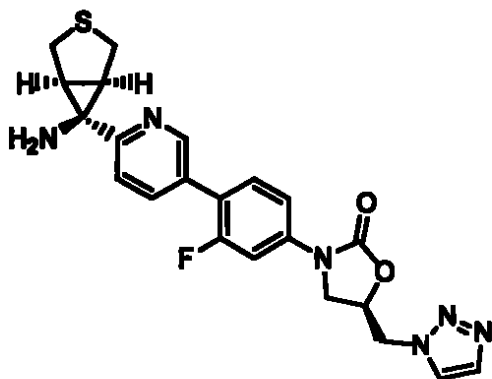
Paso 2.

El compuesto del título 118 (8,8 mg) se preparó a partir del compuesto del Paso 1 del Ejemplo 118 (12,6 mg) EJEMPLO 2.

MS (FAB⁺) m/z: 579 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₂₆F₃N₈O₃ (MH⁺): calc., 579,2080; se encontró, 579,2055.

EJEMPLO 119



293
647 646

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

Paso 1.

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

El compuesto del Paso 1 del Ejemplo 119 (9,8 mg) se preparó a
partir de 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
(22,3 mg) y 5-bromo-2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-
tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (18,4 mg) de la misma forma
que la descripta para el EJEMPLO 1.

MS (FAB⁺) m/z: 553 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₃₀FN₆O₄S (MH⁺): calc., 553,2033; se encontró,
553,2039.

Paso 2.

El compuesto del título 119 (1,2 mg) se preparó a partir del
compuesto del Paso 1 del Ejemplo 119 (4,0 mg) de la misma forma
que la descripta para el EJEMPLO 49.

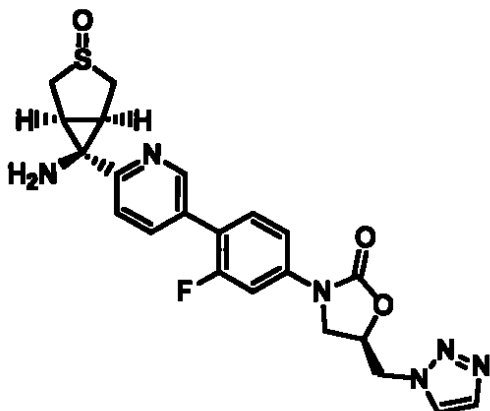
MS (FAB⁺) m/z: 453 (MH⁺).

294
647

648

HRMS (FAB⁺) para C₂₂H₂₂FN₆O₂S (MH⁺): calc., 453,1509; se encontró, 453,1520.

EJEMPLO 120



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-6-Amino-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol S-óxido Diastereómero E' y Diastereómero F'.

Paso 1.

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1α,5α,6β)-6-t-Butoxicarbonilamino-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol S-Óxido Diastereómero E y Diastereómero F.

El compuesto del Paso 1 del Ejemplo 120 diastereómero E (4,8 mg) y diastereómero F (10,2 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-

25
648
649

[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-11]-piridin-5-11]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 58.

Diastereómero E (menos polar):

MS (FAB⁺) m/z: 569 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₃₀FN₆O₅S (MH⁺): calc., 569,1982; se encontró, 569,1945.

Diastereómero F (más polar):

MS (FAB⁺) m/z: 569 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₃₀FN₆O₅S (MH⁺): calc., 569,1982; se encontró, 569,1947.

Paso 2.

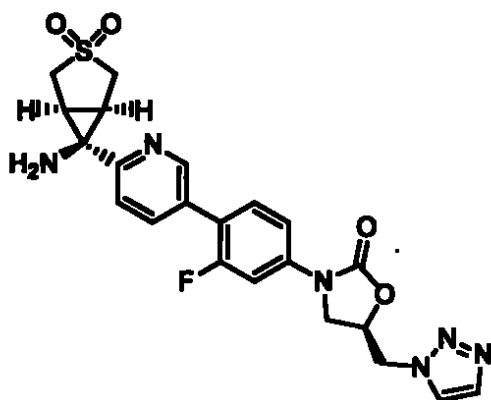
El compuesto del título 120 diastereómero E' (2.4 mg) se preparó a partir del compuesto del Paso 1 del Ejemplo 120 diastereómero E (3,7 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 49.

MS (FAB⁺) m/z: 469 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₀FN₆O₂S (MH⁺): calc., 469,1458; se encontró, 469,1411.

EJEMPLO 121

266
65749



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

Paso 1.

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

El compuesto del Paso 1 del Ejemplo 121 (10,6 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 59.

MS (FAB⁺) m/z: 585 (MH⁺).

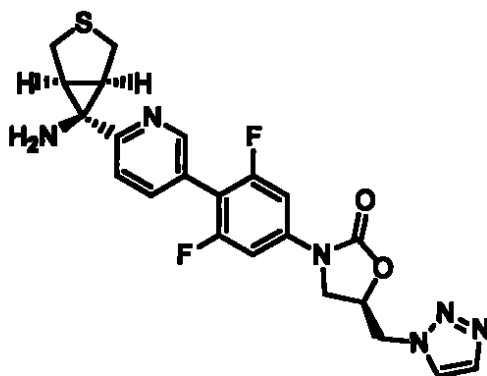
HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₃₀FN₆O₆S (MH⁺): calc., 585,1932; se encontró, 585,1923.

Paso 2.

El compuesto del título 121 (2,3 mg) se preparó a partir del compuesto del Paso 1 del Ejemplo 121 (3,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 49.

MS (FAB⁺) *m/z*: 485 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₂H₂₂FN₆O₄S (MH⁺): calc., 485,1407; se encontró, 485,1397.

EJEMPLO 122

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

Paso 1.

298
651

651

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

El compuesto del Paso 1 del Ejemplo 122 (141 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-(3,5-difluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (188 mg) y 5-bromo-2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (200 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 31.

MS (FAB⁺) m/z: 571 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₂₉F₂N₆O₄S (MH⁺): calc., 571,1939; se encontró, 571,1899.

Paso 2.

El compuesto del título 122 (4,2 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (10,0 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 49.

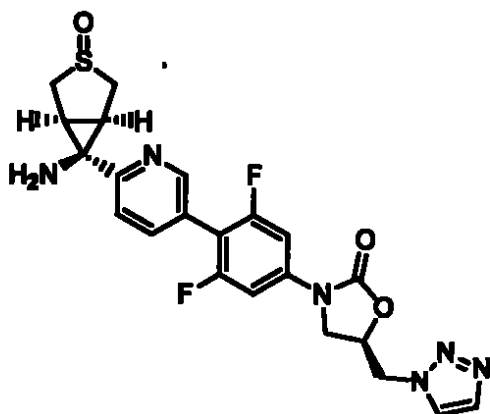
MS (FAB⁺) m/z: 471 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₂H₂₁F₂N₆O₂S (MH⁺): calc., 471,1415; se encontró, 471,1436.

29
652

653

EJEMPLO 123



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Amino-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol S-Óxido Diastereómero G' y Diastereómero H'.

Paso 1.

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-Butoxicarbonilamino-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol S-Óxido Diastereómero G y Diastereómero H.

El compuesto del Paso 1 del Ejemplo 123 diastereómero G (10,2 mg) y diastereómero H (18,6 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-

200
653
834

ilmetil]-1,2,3-triazol (30,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 58.

Diastereómero G (menos polar):

MS (FAB⁺) *m/z*: 587 (MH⁺).

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

Diastereómero H (más polar):

MS (FAB⁺) *m/z*: 587 (MH⁺).

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

Paso 2.

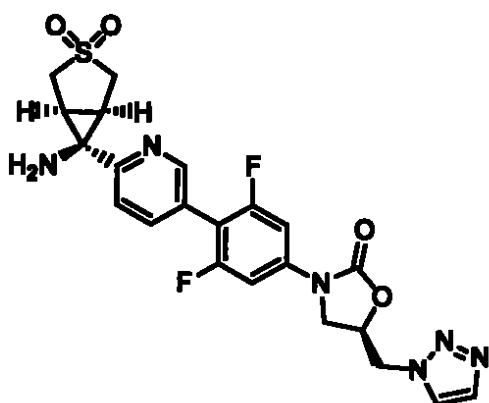
El compuesto del título 123 diastereómero G' (0,8 mg) se preparó a partir de de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridín-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol diastereómero G (2,2 mg) de la misma forma que la descripta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

MS (FAB⁺) *m/z*: 487 (MH⁺).

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

EJEMPLO 124

20
654
655



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

Paso 1.

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

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

MS (FAB⁺) m/z: 603 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₂₉F₂N₆O₆S (MH⁺): calc., 603,1837; se encontró, 603,1873.

382
655

658

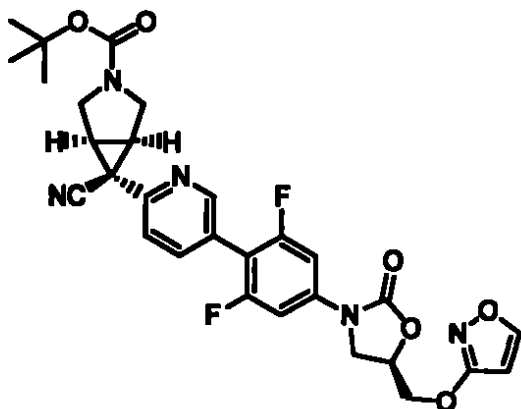
Paso 2.

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

MS (FAB⁺) m/z : 503 (MH⁺).

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

EJEMPLO 125



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

El compuesto del título 125 (47,8 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-5-

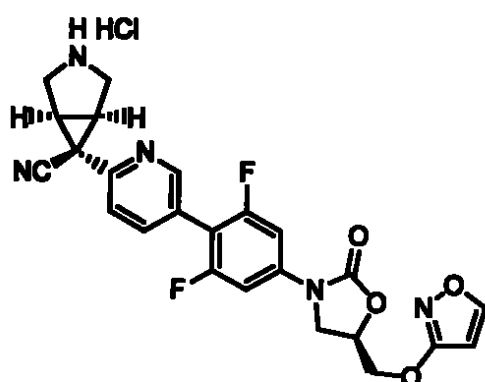
207
656
657

hidroximetiloxazolidin-2-ona (50,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 66.

MS (FAB⁺) m/z: 580 (MH⁺).

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

EJEMPLO 126



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

El compuesto del título 126 (26,5 mg) se preparó a partir de 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-5-[(isoxazol-3-il)oxi]metiloxazolidin-2-ona (47,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 2.

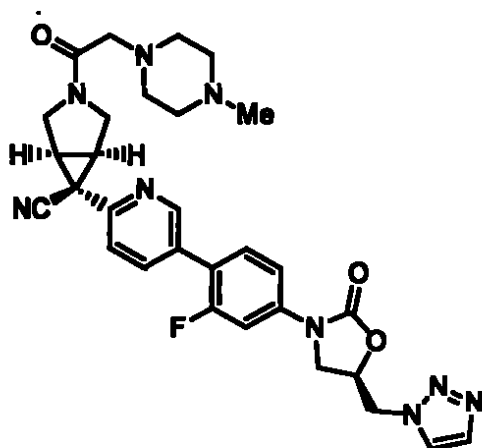
284
657

658

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

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

EJEMPLO 127



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

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

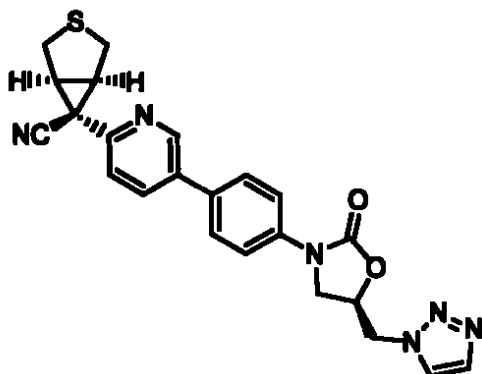
MS (FAB⁺) *m/z*: 586 (MH⁺).

285
658

659

HRMS (FAB⁺) para C₃₀H₃₃FN₉O₃ (MH⁺): calc., 586,2690; se encontró, 586,2642.

EJEMPLO 128



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

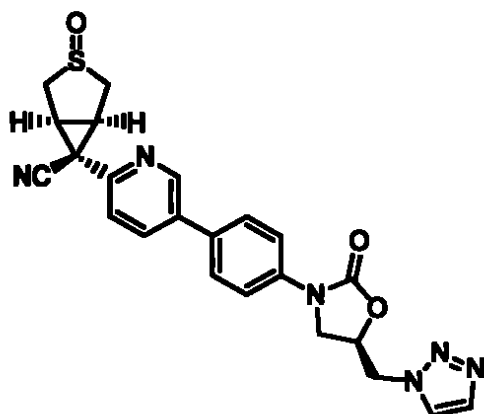
MS (FAB⁺) *m/z*: 445 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₁N₆O₂S (MH⁺): calc., 445,1447; se encontró, 445,1434.

756
659

680

EJEMPLO 129



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

El compuesto del título 129 (21,9 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (22,3 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 58.

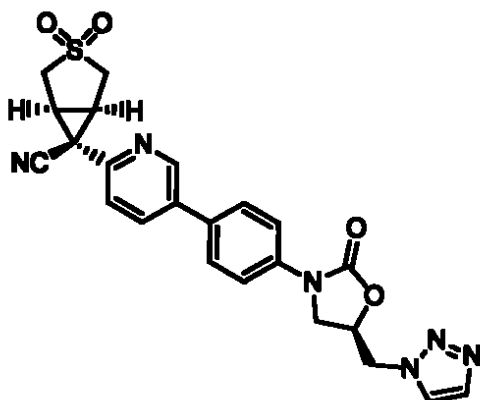
MS (FAB⁺) m/z : 461 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₁N₆O₃S (MH⁺): calc., 461,1396; se encontró, 461,1390.

EJEMPLO 130

~~58~~
660

~~58~~ 661



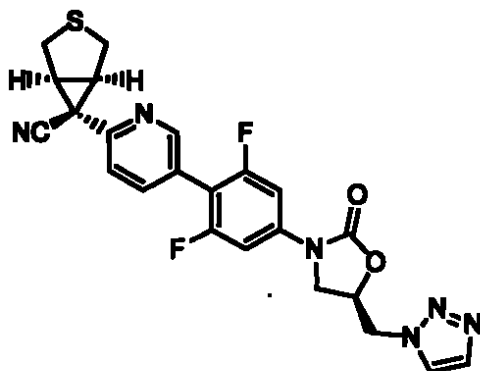
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S,S-Dióxido.

El compuesto del título 130 (18,2 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (22,3 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 58.
MS (FAB⁺) m/z: 477 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₁N₅O₄S (MH⁺): calc., 477,1345; se encontró, 477,1329.

EJEMPLO 131

661



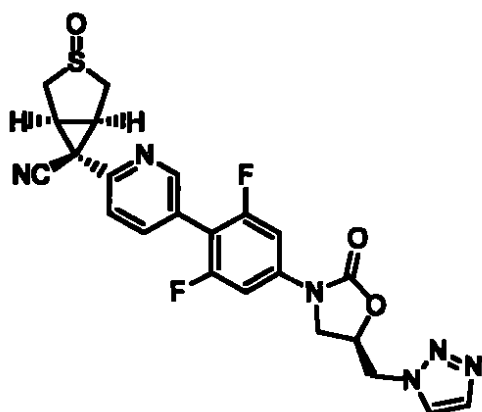
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

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

MS (FAB⁺) m/z : 481 (MH⁺).

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

EJEMPLO 132

35
662~~663~~

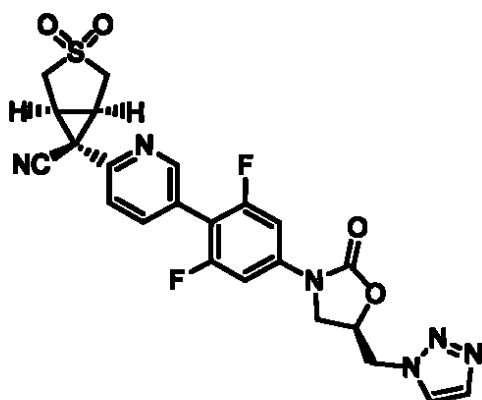
S-Óxido de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-11]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 132 (18,5 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-11]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 58.

MS (FAB⁺) m/z : 497 (MH⁺).

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

EJEMPLO 133



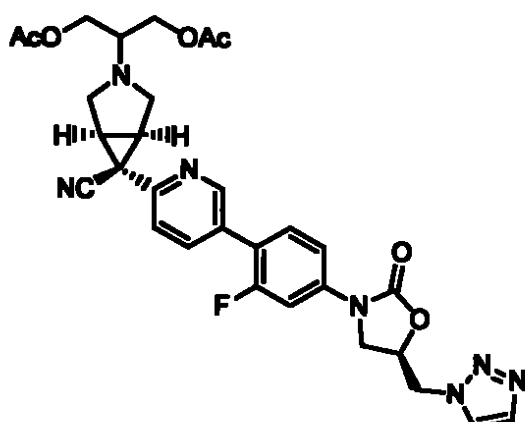
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S,S-Dióxido.

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

MS (FAB⁺) m/z : 513 (MH⁺).

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

EJEMPLO 134



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

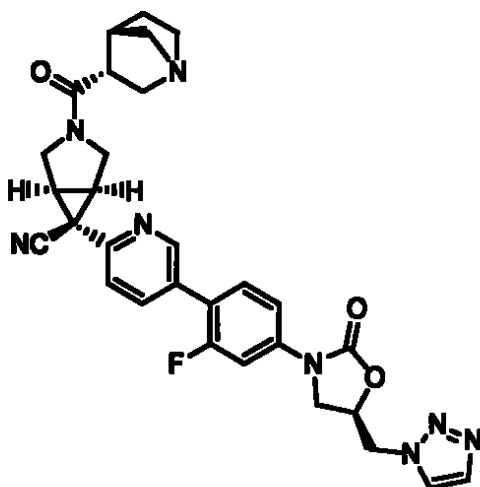
A una solución de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (7,7 mg) en diclorometano (0,2 mL) se agregó anhídrido acético a temperatura ambiente, el precipitado se mezcló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

diclorometano: metanol = 10:1) del residuo dio el compuesto del título 134 (5,8 mg).

MS (FAB⁺) m/z : 604 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₀H₃₁N₇O₆ (MH⁺): calculado, 604,2320; encontrado, 604,2300.

EJEMPLO 135



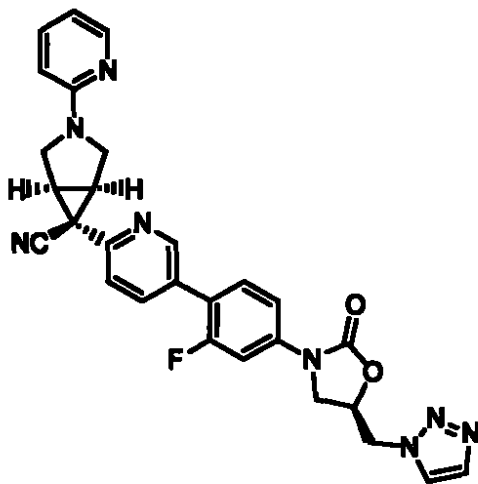
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-[(3R, 4S)-1-Azabicyclo[2.2.1]hepan-3-il]carbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

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

MS (FAB⁺) m/z: 569 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₀H₃₀FN₆O₃ (MH⁺): calculado, 569,2425; encontrado, 569,2380.

EJEMPLO 136



314
667
683

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

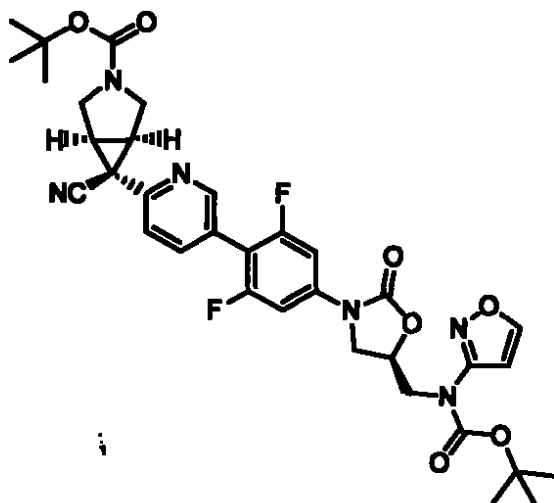
Una suspensión de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (50,0 mg) y 2-piridil trifluorometanosulfonato (0,86 mL) en diisopropiletilamina (0,2 mL) se mezcló a 90 °C durante 44 horas. La cromatografía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

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

EJEMPLO 137

31
668

669



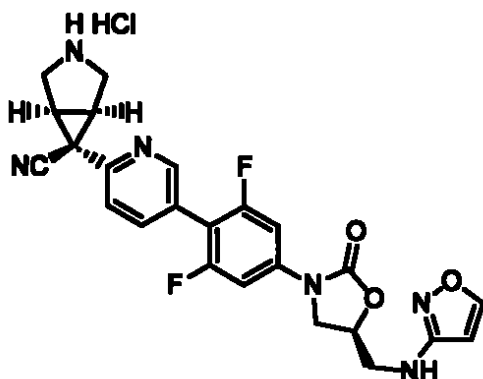
5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxycarbonyl-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenil]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona.

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

MS (FAB⁺) m/z : 679 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₄H₃₇F₂N₆O₇ (MH⁺): calculado, 679,2692; encontrado, 679,2672.

EJEMPLO 138



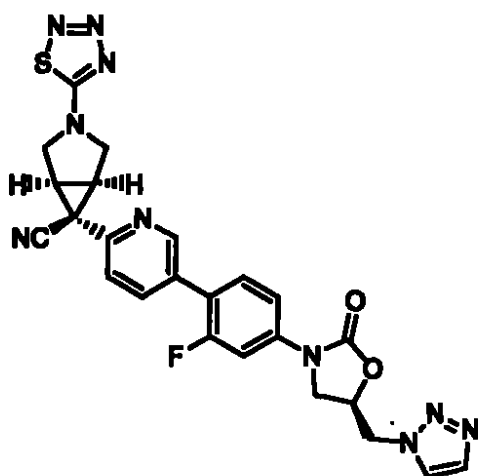
clorohidrato de 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridina-5-yl]-3,5-difluorofenil]-5-[N-(isoxazol-3-yl)]aminometiloxazolidin-2-ona.

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

347
670
671

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,03-3,09 (m, 2H), 3,40-3,47 (m, 4H), 3,85 (dd, $J=9,2$ Hz, 6,1 Hz, 1H), 3,90-4,00 (m, 2H), 4,20 (t, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,90-4,98 (m, 1H), 6,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 6,57 (t, $J=6,1$ Hz, 1H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,72 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,39 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,64 (s, 1H).

EJEMPLO 139



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

A una solución de 1,1'-tiocarbonildiimidazol (21,6 mg) en acetonitrilo (1,0 mL) se agregó 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-

218
671
873

Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (50,0 mg) a temperatura ambiente, el precipitado se mezcló a la misma temperatura durante una hora. Al precipitado se agregó iodometanol (67,9 μ L), el precipitado se mezcló a temperatura ambiente durante la noche, y se concentró al vacío. Una suspensión del residuo y azida sódica (21,3 mg) en acetonitrilo (1,0 mL) se mezcló a temperatura ambiente durante la noche. Luego de diluir la mezcla con agua, los materiales insolubles fueron recolectados mediante filtración. La cromatografía de capa delgada de la preparación (sílice, diclorometano: metanol = 10:1) de los materiales insolubles dieron el compuesto del título 139 (13,7 mg).

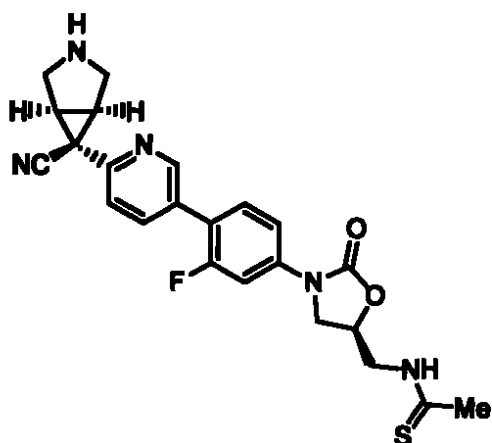
MS (FAB⁺) m/z : 531 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₀FN₁₀O₂S (MH⁺): calculado, 531,1475; encontrado, 531,1466.

EJEMPLO 140

319
672

673



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

Paso 1

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

Una mezcla de 5(S)-aminometil-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona (100 mg), ditiocetato de etilo

320
623

674

(28,0 μ L), trietilamina (62,2 μ L), y tetrahidrofuran (3 mL) se mezcló a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. La cromatografía de destello (sílice, diclorometano: metanol = 10:1) del residuo dio N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]tioacetamida (82,0 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 552 (MH⁺).

Paso 2

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

MS (FAB⁺) m/z: 452 (MH⁺).

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

EJEMPLO 141