

45/45

ii) $(CH_2)_n$ amino, $(CH_2)_n$ alquilamino de C₁₋₆, acilamino de C₁₋₆, dialquilamino de C₁₋₆, hidroxilamino o alcoxi-amino de C₁₋₂ la totalidad de los cuales puede sustituirse optativamente en el nitrógeno con acilo de C₁₋₆, alquilsulfonilo de C₁₋₆ o alcoxicarbonilo de C₁₋₆, dicho acilo y alquilsulfonilo optativamente sustituido con 1-2 de halógeno o OH;

R₈ y R₉ independientemente representan

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

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

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

52
53
45

X₂ representa O, S, NH o NSO₂R₁₄;

R₁₀ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆ o CO₂R₁₅;

R₁₂ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, NH₂, OR, CHF₂, CHCl₂, C(R)₂Cl, (CH₂)_nSR, (CH₂)_nCN, (CH₂)_nSO₂R, (CH₂)_nS(O)R, alquilamino de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, heterociclilo de C₅₋₁₀ o dialquilamino de C₁₋₆, donde dicho alquilo, y cicloalquilo pueden sustituirse con 1-3 grupos de halo, CN, OH o alcoxi de C₁₋₆, dicho heterociclilo optativamente sustituido con 1-3 grupos de R₇;

Cada R₁₃ representa independientemente hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, arilo de C₆₋₁₀, NR₅R₆, SR₈, S(O)R₈, S(O)₂R₈, CN, OH, alquilo de C₁₋₆, S(O)R, alcóxicarbonilo de C₁₋₆, hidroxicarbonilo, -OCOarilo, acilo de C₁₋₆, anillo de carbono de C₃₋₇ miembros optativamente interrumpido con 1-4 heteroátomos elegidos de O, S, SO, SO₂, NH y NR₈ donde dichos grupos alquilo de C₁₋₆, arilo o acilo de C₁₋₆ pueden sustituirse independientemente con 0-3 grupos halógeno, hidrox i, N(R)₂, CO₂R, arilo de C₆₋₁₀, heteroarilo de C₅₋₁₀, o alcoxi de C₁₋₆;

102
453
456

Cuando dos grupos de R_{13} están unidos al mismo átomo o a dos átomos adyacentes, éstos pueden tomarse juntos para formar un anillo de carbono de 3-7 miembros optativamente interrumpidos con 1-2 heteroátomos elegidos de O, S, SO, SO₂, NH, y NR₈;

R representa hidrógeno o alquilo de C₁₋₆;

R* representa hidrógeno, CN, C(=O)R₁₄, (CH₂)_pCO₂alquilo de C₁₋₆, (CH₂)_pheterociclilo de C₅₋₁₀, o alquilo de C₁₋₆, dicho alquilo y heterociclilo optativamente sustituido con 1 a 3 grupos de R₇;

R₁₄ representa amino, alquilo de C₁₋₆, cicloalquilo de C₃₋₆, (CH₂)_pheterociclilo de C₅₋₁₀, haloalquilo de C₁₋₆, fenilo, dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterociclilo optativamente sustituido con 1-3 grupos de R₇, cuando R₇ es un grupo amino o hidroxilo o un nitrógeno que forma parte del heterociclo, dicho amino e hidroxilo optativamente protegido con un grupo protector amino o hidroxilo;

403
454
157

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

R₁₆ es hidrógeno, heteroarilo de C₅₋₁₀, arilo de C₆₋₁₀, dicho heteroarilo y arilo optativamente sustituido con 1-3 grupos de R₇;

p representa 0-2 y

m, n y q independientemente representan 0-1.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de las composiciones de antibióticos novedosas en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Descripción Detallada de la Invención

La invención se describe aquí en detalle utilizando los términos definidos a continuación a menos que se especifique lo contrario.

104
455

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales, y aparecen como racematos, mezclas racémicas, y como diastereómeros individuales, con todos los isómeros posibles, que incluyen isómeros ópticos, están incluidos en la presente invención. (Véase E.L. Eliel y S. H. Wilen Composición Estereoquímica de Compuestos de Carbono (John Wiley and Sons, New York 1994, en particular las páginas 1119-1190).

Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R_5 , R_6 , etc) aparece más de una vez, su definición en cada aparición es independiente en todas las demás apariciones. Todas las combinaciones de sustituyentes o variables son permisibles solamente si esas combinaciones derivan en compuestos estables. El término "alquilo" se refiere a un radical derivado de alcano monovalente (hidrocarburo) que contiene de 1 a 15 átomos de carbono a menos que se defina de otro modo. Puede ser recto o ramificado. Los grupos alquilo preferidos incluyen alquilos inferiores que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y t-butilo. Cuando son sustituidos, los grupos alquilo pueden sustituirse con hasta 3

grupos sustituyentes, que se seleccionan de los grupos definidos aquí, en todos los puntos de unión disponibles. Cuando se dice que el grupo alquilo se sustituye con un grupo alquilo, esto se utiliza en forma intercambiable con "grupo alquilo ramificado".

Cicloalquilo es una especie de alquilo que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, sin enlaces dobles alternados o resonantes entre los átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos que son fusionados. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Cuando son sustituidos, los grupos cicloalquilo pueden sustituirse con hasta 3 sustituyentes que están definidos aquí por la definición de alquilo.

Alcanoilo se refiere a un grupo derivado de un ácido carboxílico alifático de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos son acetilo, propionilo, butirilo y similares.

El término "alcoxi" se refiere a aquellos grupos de la longitud designada en una configuración recta o ramificada y si tienen dos o más átomos de carbono de longitud, pueden incluir un enlace doble o triple. Ejemplos de esos grupos alcoxi son metoxi, etoxi,

~~186~~
457
~~187~~

propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciario, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi aliloxi, propargiloxi y similares.



se refiere a arilo o heteroarilo, heterociclo, Het, heterociclilo o heterocíclico que se describen inmediatamente a continuación.

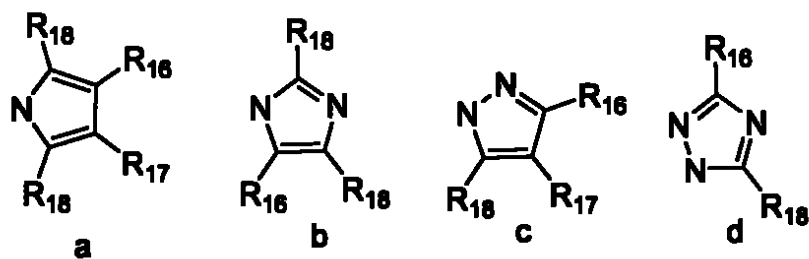
Arilo se refiere a cualquier anillo de carbono monocíclico o bicíclico estable de hasta 7 átomos en cada anillo, en donde al menos un anillo es aromático. Ejemplos de tales elementos arilo incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indanonilo, bifenilo, tetralilnilo, tetralonilo, fluorenonilo, fenantrilo, antrilo, acenaftilo, y similares fenilo sustituido y similares. Los grupos arilo pueden igualmente ser sustituidos como se define. Los arilos sustituidos preferidos incluyen fenilo y naftilo.

El término heterociclo, heteroarilo, Het, heterociclilo o heterocíclico, como se utiliza aquí excepto que se indique,

representa un sistema de anillo mono o bicíclico de 5 a 7 miembros estable o heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros estable, cualquiera de cuyos anillos puede ser saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos que se seleccionan del grupo formado por N, O y S, y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden ser optativamente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede optativamente ser cuaternado (en cuyo caso está correctamente equilibrado por un contra ion) y que incluye cualquier grupo bicíclico en donde cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente se fusiona a un anillo de benceno. El anillo heterocíclico puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono, que deriva en la creación de una estructura estable. El término heterociclo o heterocíclico incluye grupos heteroarilo. "Heterociclo" o "heterociclilo" en consecuencia incluye los heteroarilos mencionados anteriormente, así como análogos de dihidro y tetrahidro de ellos. El heterociclo, heteroarilo, Het o heterocíclico pueden sustituirse con 1-3 grupos de R₇. Ejemplos de tales elementos heterocíclicos incluyen, en forma no taxativa, los siguientes: piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-

oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirimidonilo, piridinonilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tiofenilo, imidazopiridinilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo sulfóxido, tiamorfolinilo sulfona, naftpiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotriazolilo, dihidrotienilo, dihidrooxazolilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrofuranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzopiranilo, benzotiofuranilo, carbolinilo, cromanilo, cinolinilo, benzopirazolilo, benzodioxolilo y oxadiazolilo. Otros ejemplos de heteroarilos se ejemplifican con las fórmulas a, b, c y d:

459
460
463



en donde R₁₆ y R₁₇ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo de C₁₋₆, alcanilo de C₂₋₄, alcoxi de C₁₋₆; y R₁₈ representa hidrógeno, alquilo de C₁₋₆, alcanilo de C₂₋₄, alcóxicarbonilo de C₁₋₆ y carbamoilo.

El término "alquénilo" se refiere a un radical de hidrocarburo recto, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un enlace doble de carbono a carbono. Los grupos alquénilo preferidos incluyen etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo.

Los términos "nitrógeno cuaternario" y "carga positiva" se refieren a átomos de nitrógeno con carga positiva, tetravalentes (equilibrados según sea necesario por un contra ion conocido en el arte) que incluye, por ejemplo, el nitrógeno con carga positiva en un grupo tetraalquilamonio (por ejemplo

461

484

tetrametilamonio), heteroarilio (por ejemplo, N-metil-piridinio), nitrógenos básicos que se protonan al pH fisiológico, y similares. Los grupos catiónicos entonces abarcan grupos que contienen nitrógeno con carga positiva, así como nitrógenos básicos que se protonan al pH fisiológico.

El término "heteroátomo" significa O, S o N que se selecciona sobre una base independiente.

El término "prodroga" se refiere a compuestos que son precursores de drogas que, después de la administración y absorción, liberan la droga in vivo a través de algún proceso metabólico. Ejemplos de prodrogas incluyen acil amidas de los grupos amino de esta invención tales como amidas de ácidos alcanoicos (de C₁₋₆), amidas de ácidos de arilo (por ejemplo, ácido benzoico) y ácidos alcano(de C₁₋₆)dioicos.

Halógeno y "halo" se refieren a bromo, cloro, flúor y yodo.

Cuando un grupo se denomina "sustituido", a menos que se indique lo contrario, esto significa que el grupo contiene de 1 a 3 sustituyentes en él.

Cuando un grupo funcional se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para impedir reacciones colaterales indeseadas en el sitio protegido. Los grupos protectores adecuados para los compuestos de la presente invención serán reconocidos a partir de la presente solicitud tomando en cuenta el nivel de pericia en el arte, y con referencia a la bibliografía común, tal como Greene, T.W. et al Grupos Protectores en Síntesis Orgánica Wiley, Nueva York (1991). Ejemplos de grupos protectores adecuados están contenidos en toda la memoria descriptiva.

Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo y amino adecuados son: trimetilsililo, trietilsililo, o-nitrobenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, t-butildifenilsililo, t-butildimetilsililo, benciloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo, aliloxicarbonilo y similares. Ejemplos de grupos protectores de carboxilo son bencidrilo, o-

nitrobencilo, p-nitrobencilo, 2-naftilmetilo, alilo, 2-cloroalilo, bencilo, 2,2,2-tricloroetilo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, 2-(trimetilsilil)etilol, fenacilo, p-metoxibencilo, acetono, p-metoxifenilo, 4-piridilmetilo, t-butilo y similares.

Los compuestos oxazolidinona que contienen ciclopropilo de la presente invención son útiles per se y su sal farmacéuticamente aceptable y las formas de éster para el tratamiento de infecciones bacterianas en sujetos animales y humanos. El término "éster, sal o hidrato farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales, ésteres y formas hidratadas de los compuestos de la presente invención que serían evidentes para el químico farmacéutico, es decir aquellas que son sustancialmente no tóxicas y que pueden afectar favorablemente las propiedades farmacocinéticas de dichos compuestos, tales como sabor agradable al paladar, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros factores, de carácter más práctico, que son importantes en la selección, son el costo de las materias primas, la facilidad de cristalización, el rendimiento la estabilidad, la solubilidad, la higroscopicidad y la fluibilidad de la droga global

resultante. Convenientemente, las composiciones farmacéuticas pueden prepararse a partir de los ingredientes activos en combinación con portadores farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento de infecciones bacterianas que utilizan como ingrediente activo los compuestos oxazolidinona que contienen ciclopropilo.

Las sales farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente también incluyen sales de adición. Por lo tanto, cuando los compuestos de la Fórmula I son básicos, se pueden preparar sales a partir de los ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos u orgánicos. Entre esas sales de ácidos están incluidas las siguientes: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, sulfonato de alcanfor, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, isetiónico, lactato, maleato, mandélico, málico, maleico, metanosulfonato, mónico, 2-

naftalensulfonato, nicotinato, oxalato nítrico, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, fosfato, pantoténico, pamoico, sulfato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, las "sales farmacéuticamente aceptables" adecuadas se refieren a sales preparadas a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, sodio, zinc y similares. Son particularmente preferidas las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicos, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N¹-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina,

glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, poliamina resinas, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

Los ésteres farmacéuticamente aceptables son aquellos que serían fácilmente evidentes para un químico médico e incluyen aquellos que se hidrolizan en condiciones fisiológicas, tales como "ésteres biolábiles", pivaloiloximetilo, acetoximetilo, ftalidilo, indanilo y metoximetilo, y otros.

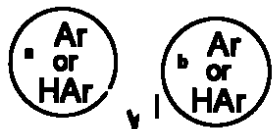
Los ésteres biolábiles son biológicamente hidrolizables, y pueden ser adecuados para la administración oral, debido a la buena absorción a través del estómago y la mucosa intestinal, la resistencia a la degradación de los ácidos gástricos y otros factores. Ejemplos de ésteres biolábiles incluyen compuestos.

Una realización de la presente invención se realiza cuando R_1 representa independientemente H, NR_5R_6 , CN, OH, o $CR_7R_8R_9$ y todas las demás variables son las que se describen aquí.

Hb
467

470

Otra realización de la presente invención se realiza cuando



independientemente son fenilo, piridilo, pirimidinilo, o piperidinilo y todas las demás variables son las que se describen aquí.

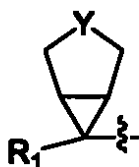
Otra realización de la presente invención se realiza cuando R_1 es CN y todas las demás variables son las que se describen aquí.

Una realización de la presente invención se realiza cuando Y es NR^* y todas las demás variables son las que se describen aquí.

Otra realización de la presente invención se realiza cuando X es

heteroarilo de C_{5-10} representado por  que representa un grupo heterocíclico aromático optativamente sustituido que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno y al menos un enlace doble, y que se conecta a través de un enlace en cualquier nitrógeno. Ejemplos de grupos son 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,5-triazol, tetrazol, pirazol e imidazol, cualquiera de los cuales puede contener de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de R_7 .

Otra realización de la presente invención se realiza cuando X es



y todas las demás variables que se describen aquí. Una subrealización de la presente invención se realiza cuando Y es NR* y R₁ es CN o NH₂.

Otra realización de la presente invención se realiza cuando R₃ es heteroarilo de C₅₋₁₀, dicho heteroarilo optativamente sustituido con 1-3 grupos de R₇ y todas las demás variables son las que se describen aquí.

Otra realización de la presente invención se realiza cuando R₃ es

heteroarilo de C₅₋₁₀ representado por  que representa un grupo heterocíclico aromático optativamente sustituido que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno y al menos un enlace doble, y que está conectado a través de un enlace en cualquier nitrógeno. Ejemplos de grupos son 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,5-triazol, tetrazol, pirazol, e imidazol, cualquiera de los cuales puede contener de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de R₇.

Aún otra realización de la presente invención se realiza cuando R_5 y R_6 independientemente son

i) H,

ii) alquilo de C_{1-6} optativamente sustituido con 1-3 grupos de halógeno, CN, OH, alcoxi de C_{1-6} , amino, hidroxiamino, alcóxiamino, aciloxi de C_{1-6} , alquilsulfenilo de C_{1-6} , alquilsulfinilo de C_{1-6} , alquilsulfonilo de C_{1-6} , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo de C_{1-6} , dialquilaminosulfonilo de C_{1-6} , 4-morfolinilsulfonilo, fenilo, piridina, 5-isoxazolilo, etileniloxi, o etinilo, dicho fenilo y piridina optativamente sustituidos con 1-3 halógeno, CN, OH, CF_3 , alquilo de C_{1-6} , o alcoxi de C_{1-6} ;

iii) acilo de C_{1-6} optativamente sustituido con 1-3 grupos de halógeno, OH, SH, alcoxi de C_{1-6} , naftalenoxi, fenoxi, amino, acilamino de C_{1-6} , hidroxilamino, alcóxilamino, aciloxi de C_{1-6} , fenilo, piridina, alquilcarbonilo de C_{1-6} , alquilamino de C_{1-6} , dialquilamino de C_{1-6} , hidroxiaciloxi de C_{1-6} , alquilsulfenilo de C_{1-6} , ftalimido, maleimido, succinimido, dichos fenoxi, fenilo y piridina optativamente sustituidos con 1-3 grupos halo, OH, CN, alcoxi de C_{1-6} , amino, acilamino de C_{1-6} , CF_3 o alquilo de C_{1-6} ; o

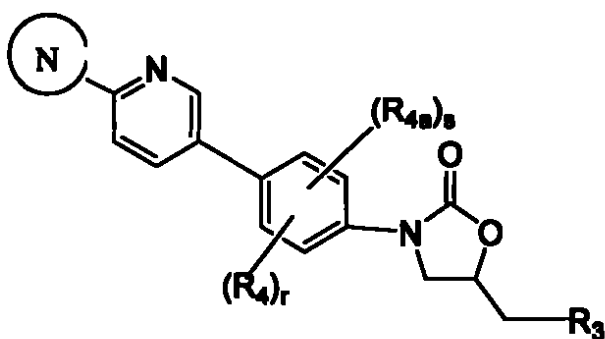
470
471

473

iv) benzoilo optativamente sustituido con 1-3 grupos de halógeno, OH, alcoxi de C₁₋₆, alquilo de C₁₋₆, CF₃, alcanoilo de C₁₋₆, amino o acilamino de C₁₋₆ y todas las demás variables son las descritas aquí.

Aún otra realización de la presente invención se realiza cuando X₁ representa O y todas las demás variables son las descritas aquí.

Una realización preferida de la presente invención se realiza cuando la fórmula estructural es la III:

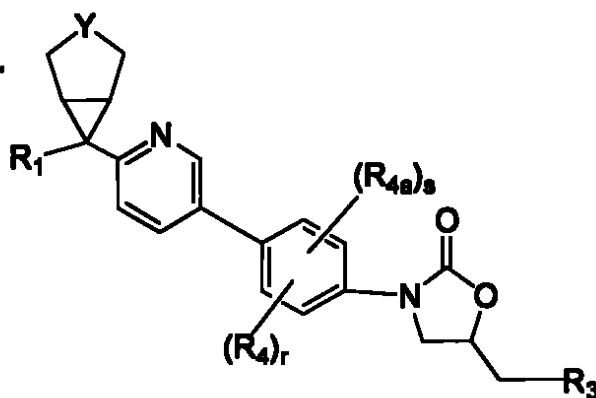


III

en donde R_4 , R_{4a} y R_3 son los descritos aquí y $\textcircled{N}$ es 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,5-triazol, tetrazol, pirazol, o imidazol, cualquiera de los cuales puede contener de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de R_7 .

Una subrealización de la presente invención se realiza cuando R_3 es un heteroarilo de C_{5-10} representado por $\textcircled{N}$ que representa un grupo heterocíclico aromático optativamente sustituido que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno y al menos un enlace doble, y que se conecta a través de un enlace en cualquier nitrógeno.

Otra realización preferida de la presente invención se realiza cuando la fórmula estructural es la IV:



Fórmula IV

en donde R_1 , R_4 , R_{4a} , Y y R_3 son los descritos aquí. Una subrealización de la presente invención se realiza cuando R_3 es

un heteroarilo de C₅₋₁₀ representado por $\textcircled{\text{N}}$ que representa un grupo heterocíclico aromático optativamente sustituido que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno y al menos un enlace doble, y que se conecta a través de un enlace en cualquier nitrógeno.

Los compuestos preferidos de la presente invención son:

1-[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]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,
clorhidrato 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]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-fluorofenil]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

473

clorhidrato 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,

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

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

clorhidrato 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,

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,

474
123

474

Clorhidrato 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]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-
5-ilmetil]acetamida,

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

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

Clorhidrato 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]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-
oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

475 ~~478~~

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]acetamida,

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

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

476
479

1-[5(R)-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-imetil]-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]piridin-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]piridin-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]piridin-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-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-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]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

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

1-[5(R)-3-[3,5-Difluoro-4-[2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-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]-3,5-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-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)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

Clorhidrato de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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,

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

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

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

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

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

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

clorhidrato 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]piridin-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]piridin-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]piridin-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]piridin-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]piridin-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-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

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

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

S,S-dióxido de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-tiabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida,

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

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

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

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]piridin-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]piridin-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]piridin-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]piridin-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]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-5-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona,

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

483

486

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]propionamida,

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]difluoroacetamida,

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]ciclopropanecarboxamida,

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,

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,

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,

404 x 33

404

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]ciclopropanecarboxamida,

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]difluoroacetamida,

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]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]piridin-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]piridin-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]piridin-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]piridin-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-(ftalimid-2-il)etil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-(2-aminoetil)-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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)etil]-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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]piridin-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-(morfolin-4-il)acetil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

486

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-(5-cianopiridin-2-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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-dihidroxipropan-2-il)-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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-butoxicabonilpirrolidin-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,

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]piridin-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-butoxicabonil-4-hidroxipirrolidin-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,

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

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

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

diclorhidrato de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-amino-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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]piridin-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]piridin-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]piridin-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]piridin-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]piridin-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]piridin-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]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-(2,2-difluorociclopropano)-1-carboxamida,

198
432

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,

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]-piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]carbamato,

O-metil-N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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]piridin-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]piridin-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]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

490 499

499

1-[5(R)-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]-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]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-4-fluoro-1,2,3-triazol,

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

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

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-(pirrolidin-1-il)acetil-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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]piridin-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-butoxicabonilpirrolidin-2-il)carbonil]-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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-azabíciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,
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-azabíciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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-hidroxipirrolidin-2-il)carbonil]-6-ciano-3-azabíciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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-azabíciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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-azabíciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

493

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

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

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

S-óxido de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-amino-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

494
497

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

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

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

S-óxido de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-amino-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

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

S,S-dióxido de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-amino-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

495

5(R)-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]-3,5-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]piridin-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]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

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

S-óxido 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,

S,S-dióxido 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,

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

498
499
-

S-óxido de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

S,S-dióxido de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenil]-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-diacetoxipropan-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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-azabiciclo[2.2.1]hepan-3-il]carbonil-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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-(piridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-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-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenil]-5-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona,

497 ~~496~~

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-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]piridin-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]piridin-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]piridin-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]piridin-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]-piridin-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-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]tiocarbamato, o su enantiómero, diastereómero, o la sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, o prodroga de los mismos.

Los sujetos adecuados para la administración de la formulación de la presente invención incluyen mamíferos, primates, el hombre y otros animales. La actividad antibacteriana in vitro predice la actividad in vivo cuando las composiciones se administran a un mamífero infectado con un organismo bacteriano susceptible.

Utilizando ensayos de susceptibilidad comunes, se determina que las composiciones de la invención son activas contra MRSA e infecciones con enterococos.

Los compuestos de la invención se formulan en composiciones farmacéuticas combinando los compuestos con un portador farmacéuticamente aceptable. A continuación se dan ejemplos de tales portadores.

Los compuestos pueden emplearse en forma de polvo o cristalina, en solución líquida, o en suspensión. Pueden administrarse por una variedad de medios; aquellos de principal interés incluyen: tópicamente, oralmente y parenteralmente mediante inyección (en forma intravenosa o intramuscular).

Las composiciones para la inyección, una vía preferida de administración, pueden prepararse en forma de dosificación unitaria en ampollas, o en envases de varias dosis. Las composiciones inyectables pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos de aceite o acuosos, y pueden contener diferentes agentes de formulación. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo (liofilizado o no liofilizado) para la reconstitución en el momento de la administración con un vehículo adecuado, tal como agua estéril. En las composiciones inyectables, el portador generalmente está compuesto por agua estéril, solución salina u otro líquido inyectable, por ejemplo aceite de maní para inyecciones intramusculares. Además, se pueden incluir diferentes agentes tampones, conservantes y similares.

Las aplicaciones tópicas pueden formularse en portadores tales como bases hidrófobas o hidrófilas para formar ungüentos, cremas, lociones, en líquidos acuosos, oleaginosos o alcohólicos para formar colorantes o en diluyentes secos para formar polvos.

Las composiciones orales pueden tomar formas tales como tabletas, cápsulas, suspensiones orales y soluciones orales. Las composiciones orales pueden utilizar portadores tales como agentes de formulación convencionales, y pueden incluir propiedades de liberación sostenida así como formas de administración rápida.

La dosificación que debe administrarse depende en gran medida de la condición y el tamaño del sujeto al que se está tratando, la vía y la frecuencia de administración, la sensibilidad del patógeno al compuesto particular seleccionado, la virulencia de la infección y otros factores. Tales materias, sin embargo, se dejan a la discreción habitual del médico de acuerdo con los principios del tratamiento conocidos en el arte de los antibacterianos. Otro factor que influye en el régimen de dosificación preciso, además de la naturaleza de la infección y

la identidad peculiar del individuo al que se está tratando, es el peso molecular del compuesto.

Las composiciones de antibióticos novedosos de esta invención para la administración humana por cada dosificación unitaria, sea líquida o sólida, comprenden del 0,01% hasta tanto como el 99% de los compuestos oxazolidinona que contienen ciclopropilo discutidos aquí, la gama preferida es el 10%-60% y del 1% al 99,99% de uno o más de los demás antibióticos tales como aquellos discutidos aquí, preferentemente del 40% al 90%. La composición generalmente contiene de 125 mg a 3,0 g de los compuestos oxazolidinona que contienen ciclopropilo discutidos aquí; sin embargo, en general, es preferible emplear cantidades de dosificación en la gama de 250 mg a 1.000 mg y de 200 mg a 5 g de los demás antibióticos discutidos aquí; preferentemente de 250 mg a 1.000 mg. En la administración parenteral, la dosificación unitaria generalmente incluye el compuesto puro en una solución de agua estéril o en la forma de un polvo soluble destinado para la solución, que puede ajustarse a pH neutro e isotónico.

La invención descrita aquí también incluye un método de tratamiento de una infección bacteriana en un mamífero que

205 X
505

necesita el tratamiento que comprende administrar al mamífero mencionado la composición reivindicada en una cantidad eficaz para tratar esa infección.

Se ha sabido que las oxazolidinonas algunas veces producen efectos colaterales tales como anemia sideroblástica, neuropatía sensorial periférica, neuropatía óptica, apoplejía, trombocitopenia, queilosis, dermatitis seborreica, anemia hiporregenerativa, anemia megaloblástica o anemia normocítica. Los compuestos de la invención pueden combinarse con una cantidad eficaz de una o más vitaminas para prevenir o reducir la aparición de efectos colaterales asociados con las oxazolidinonas en los pacientes. Las vitaminas que pueden combinarse son vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico. Las vitaminas pueden administrarse con las oxazolidinonas como composiciones separadas o las vitaminas y oxazolidinonas pueden estar presentes en la misma composición.

Por lo tanto otro aspecto de esta invención es un método de tratamiento o prevención de un efecto colateral asociado con las oxazolidinonas administrando una cantidad eficaz de la

503
506

oxazolidinona de la fórmula estructural I y una cantidad eficaz de una o más de la vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico a un paciente que lo necesita.

Otro aspecto de esta invención se relaciona con un método de tratamiento o prevención de la anemia normocítica o la neuropatía sensorial periférica asociadas con las oxazolidinonas, administrando una cantidad eficaz de vitamina B2 a un paciente que lo necesita.

Aún otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método de tratamiento o prevención de la anemia sideroblástica, neuropatía sensorial periférica, neuropatía óptica, apoplejía, trombocitopenia, queilosis, y dermatitis seborreica asociadas con las oxazolidinonas, administrando una cantidad eficaz de vitamina B6 a un paciente que lo necesita.

Aún otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método de tratamiento o prevención de anemia hiporregenerativa, anemia megaloblástica asociadas con las oxazolidinonas,

504
507

administrando una cantidad eficaz de vitamina B12 y ácido fólico a un paciente que lo necesita.

Aún otro aspecto de la presente invención se relaciona con un método de tratamiento o prevención de una infección bacteriana, administrando una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I y una cantidad eficaz de uno o más del grupo que se selecciona del grupo formado por vitamina B2, vitamina B6, vitamina B12 y ácido fólico a un paciente que lo necesita.

Los métodos de administración preferidos de las composiciones reivindicadas incluyen oral y parenteral, por ejemplo, infusión intravenosa, bolo intravenoso e inyección intramuscular formulada de manera tal que la dosificación unitaria comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de cada componente activo o algún submúltiplo de él.

Para adultos, se prefieren de 5-50 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 250 mg a 1.000 mg por persona del compuesto antibacteriano oxazolidinona que contiene ciclopropilo y de 250 mg a 1.000 mg por persona del otro antibiótico(s) administrado de

505

508

una a cuatro veces por día. Más específicamente, para infecciones leves se recomienda una dosis de 250 mg de dos a tres veces por día del compuesto antibacteriano oxazolidinona que contiene ciclopropilo y 250 mg dos o tres veces por día del otro antibiótico. Para infecciones moderadas contra organismos grampositivos altamente susceptibles, se recomienda una dosis de 500 mg de cada uno de la oxazolidinona que contiene ciclopropilo y los demás antibióticos, tres o cuatro veces por día. Para infecciones con riesgo de vida, severas contra organismos en los límites superiores de sensibilidad al antibiótico, se puede recomendar una dosis de 500-2.000 mg de cada uno del compuesto oxazolidinona que contiene ciclopropilo y los demás antibióticos, de tres a cuatro veces por día.

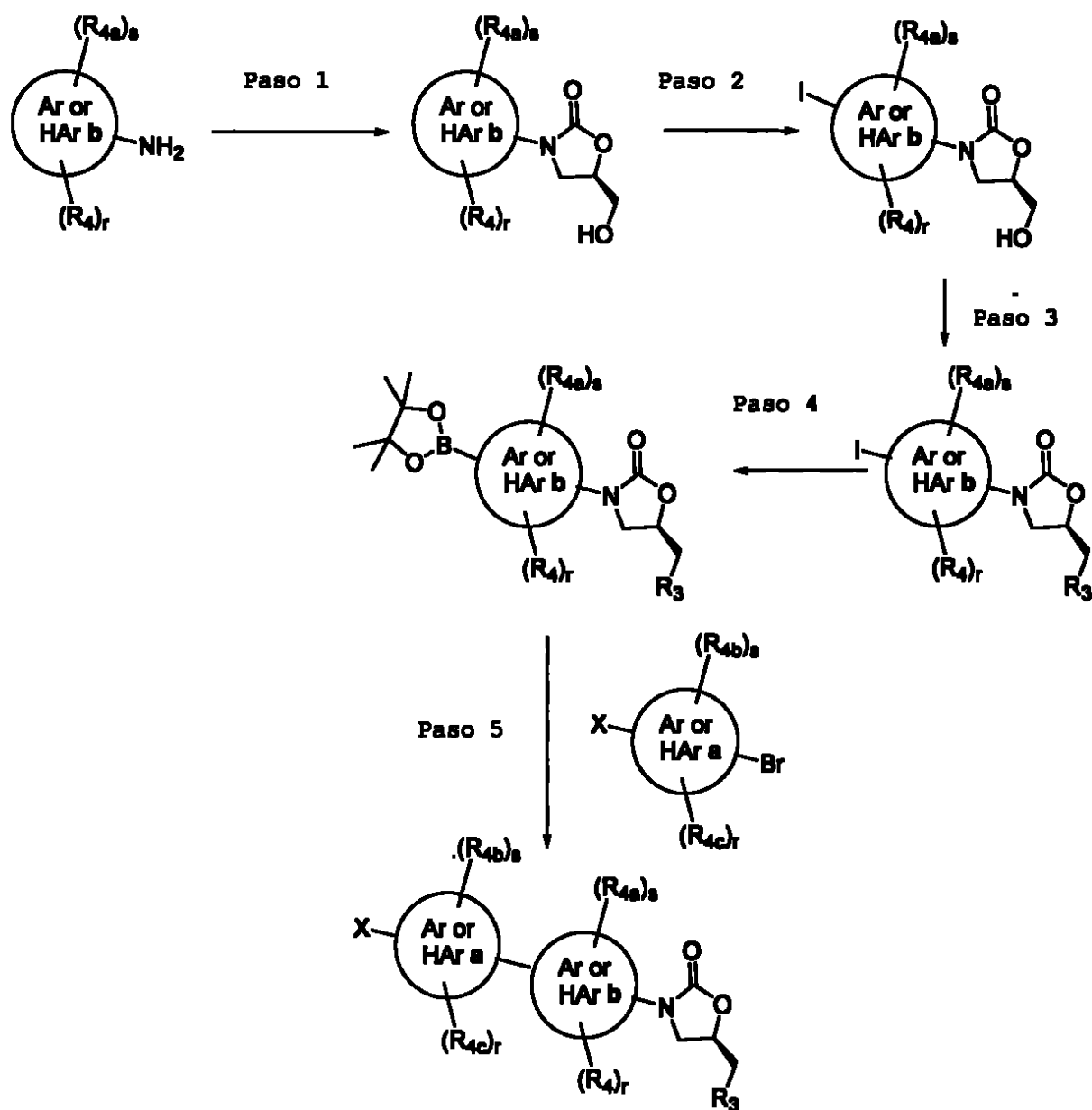
Para niños, se prefiere una dosis de 5-25 mg/kg de peso corporal administrada 2, 3 o 4 veces por día; se recomienda generalmente una dosis de 10 mg/kg.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos del siguiente esquema y los ejemplos generales, utilizando materiales apropiados, y se

ejemplifican adicionalmente con los siguientes ejemplos específicos. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse sin embargo, como que forma el único género que se considera como la invención. Los siguientes ejemplos ilustran otros detalles para la preparación de compuestos de la presente invención. Los expertos en el arte comprenderán rápidamente que las variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes ejemplos preparativos se pueden utilizar para preparar los compuestos de la presente invención. Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que se indique lo contrario.

Esquema I

Scheme I



Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema I, utilizando materiales apropiados, y se ejemplifican adicionalmente con los siguientes ejemplos específicos. Los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben, sin embargo, interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los siguientes ejemplos ilustran otros detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en el arte comprenderán rápidamente que las variaciones conocidas de las condiciones y los procesos de los siguientes procedimientos de preparación pueden utilizarse para preparar los compuestos de la presente invención. Todas las temperaturas están en grados Celsius excepto que se indique lo contrario.

En el paso 1 aminas aromáticas o heteroaromáticas se convierten en las hidroxioxazolidinonas correspondientes mediante métodos conocidos para los expertos en el arte. Las condiciones típicas incluyen la acilación de la amina con un cloruro de

benciloxicarbonilo para lograr el carbamato correspondiente que luego se desprotona con una base fuerte adecuada tal como n-butil litio, t-butóxido de litio o similares y el anión resultante se enfría con el butirato de glicidilo requerido u otro éster de glicidilo. Al elaborar y purificar se obtiene la hidroximetiloxazolidinona. Los expertos en el arte reconocerán que la acilación requerida puede catalizarse según la discreción del quien realiza el experimento con numerosas basees orgánicas o inorgánicas adecuadas y que de igual manera se pueden prever numerosos agentes de acilación adecuados para la realización del paso 1. más aún también se debe indicar que si el paso 1 se realiza utilizando un éster de R-glicidilo entonces la 5-hidroximetil oxazolidinona resultante es la configuración de S mientras que la realización del paso 1 con un éster de S-glicidilo deriva en una 5-hidroximetil oxazolidinona con la configuración de R.

En el paso 2 el anillo aromático se halogena utilizando un agente de halogenación electrófilo adecuado en condiciones apropiadas. Un ejemplo de ese agente de halogenación es el monocloruro de yodo, pero un experto en el arte reconocerá rápidamente que

510
269

también se pueden utilizar otros agentes de halogenación. Se reconocerá que si el halógeno deseado es un yoduro, entonces se utilizará un agente de yodación pero se se desea otro halógeno entonces se necesitará elegir el agente de halogenación apropiado. Estos son conocidos para los conocedores del arte.

El paso 3 describe la modificación del grupo hidroxilo al sustituyente de R_3 que se describe en la memoria descriptiva. Se reconocerá que los procedimientos, condiciones y reactivos precisos varían según la naturaleza química precisa del sustituyente de R_3 deseado y se describen transformaciones representativas, pero no se limitan a aquellas de los ejemplos específicos.

El paso 4 describe la conversión del halógeno aromático en el boronato o ácido borónico que es un precursor adecuado para el acoplamiento posterior a AR o HAr a. Estas condiciones son conocidas para los expertos en el arte e incluyen el tratamiento del haluro inicial con bisopinacolato diboro u otro precursor de boro adecuado en la presencia de un catalizador Pd(II) adecuado tal como un complejo de dicloruro de

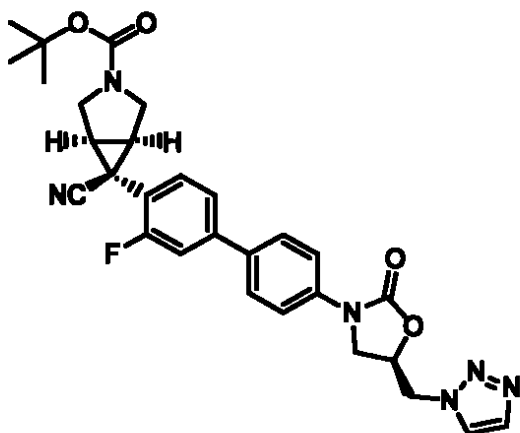
~~110~~
511
~~514~~

[bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio II y cloruro de metileno o similar y una base adecuada.

El paso 5 describe el acoplamiento del componente HAr (o AR)b con un componente HAr(o AR)a que se detalla en la memoria descriptiva. Esta transformación, denominada acoplamiento de Suzuki por este experto en el arte es catalizada por una especie de paladio (0) tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) en la presencia de una base adecuada tal como un carbonato de metal alcalino para dar los compuestos de la presente invención. Las transformaciones posteriores, conocidas para los expertos en el arte, pueden utilizarse para interconvertir diferentes números del género amplio descrito y delineado como X en la memoria descriptiva.

La invención se ilustra adicionalmente en relación con los siguientes ejemplos no taxativos.

EJEMPLO 1



1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxycarbonil-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]fenil]-2-oxooxazolidin-5-il metil]-1,2,3-triazol.

La mezcla de 1-[5(R)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 mg), 1-bromo-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorobenceno (19,7 mg) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,2 mg) en dioxano (0,5 mL) y una solución de carbonato de sodio 2M (135 μ L) se calentó a 80°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de hidrogenocarbonato de sodio saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con solución salina, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y luego se concentraron en

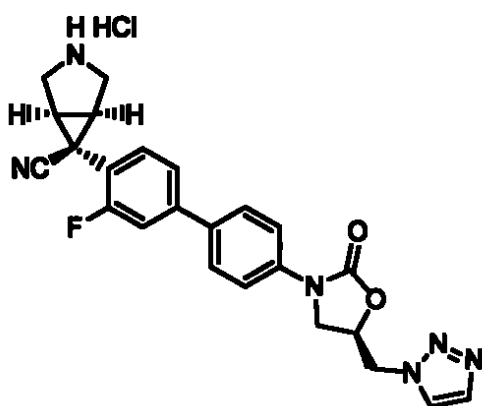
12
513
~~516~~

vacío. La cromatografía de capa delgada preparativa (sílice, acetato de etilo: acetona = 9:1) del residuo dio el compuesto del título 1 (19,4 mg).

MS (FAB⁺) *m/z*: 545 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₃₀FN₆O₄ (MH⁺): calculado, 545,2313; hallado, 545,2341.

EJEMPLO 2



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

A una solución 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-yl]-3-fluorofenil]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (316 mg) en una solución de diclorometano-metanol (10:1) (2.5 mL) se agregó una solución

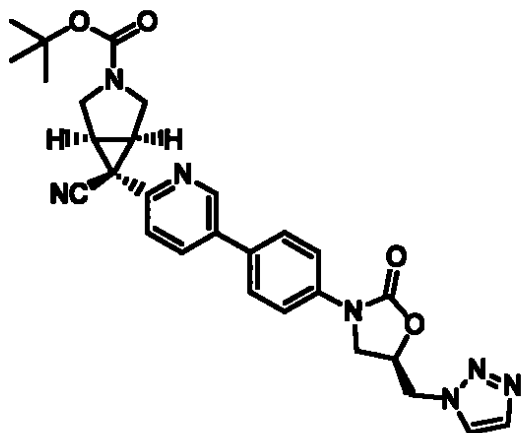
163
514
517

de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M, 2,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas, luego se concentró en vacío. El tratamiento con etanol del residuo dio el compuesto del título 2 (236 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 445 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₂FN₆O₂ (MH⁺): calculado, 445,1788; hallado, 445,1765.

EJEMPLO 3



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxycarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol.

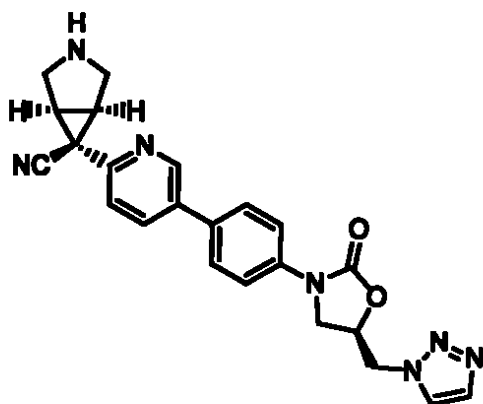
El compuesto del título 3 (22,3 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-

oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (20,0 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 (19,7 mg) en la misma forma que se describió para el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) m/z: 528 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₃₀N₇O₄ (MH⁺): calculado, 528,2359; hallado, 528,2352.

EJEMPLO 4

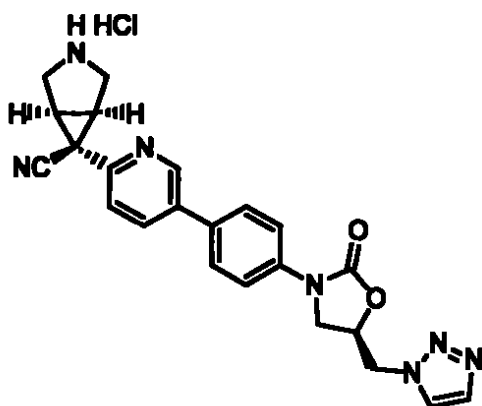


1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

A una solución de 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]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (209 mg) en una solución de diclorometano-metanol (10:1) (1,7 mL) se agregó a una solución

de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M, 1,7 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas, luego se concentró en vacío. Después de la dilución del residuo con una solución de diclorometano-metanol (10:1) la mezcla se hizo alcalina agregando una solución de hidróxido de sodio. La mezcla resultante se extrajo con una solución de diclorometano-metanol (10:1). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentraron en vacío. La cromatografía rápida (sílice, diclorometano: metanol = 10:1) del residuo dio el compuesto del título 5 (134 mg).

EJEMPLO 5



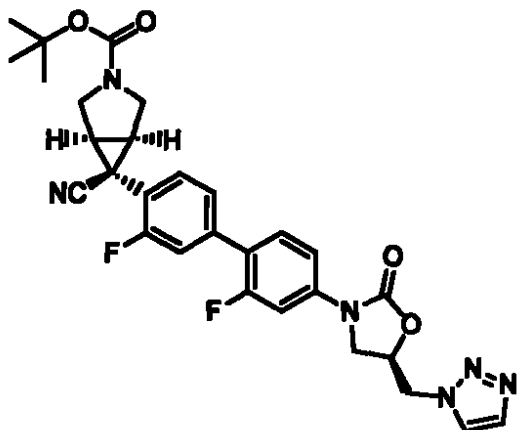
Clorhidrato de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

A una solución de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (287 mg) en una solución de diclorometano-metanol (10:1) (2,5 mL) se agregó a una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4M, 168 μ L) a 0°C, la mezcla se concentró en vacío. El tratamiento del residuo con etanol dio el compuesto del título 5 (292 mg).

MS (EI⁺) m/z : 428 (M⁺) (como una base libre).

HRMS (EI⁺) para C₂₃H₂₂N₇O₂ (M⁺): calculado, 428,1835; hallado, 428,1848.

EJEMPLO 6



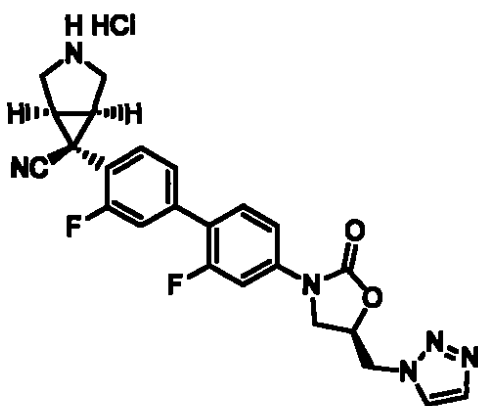
1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 6 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 (20,0 mg) y 1-bromo-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorobenceno (19,6 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) m/z: 563 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₂₉F₂N₆O₄ (MH⁺): calculado, 563,2218; hallado, 563,2222.

EJEMPLO 7



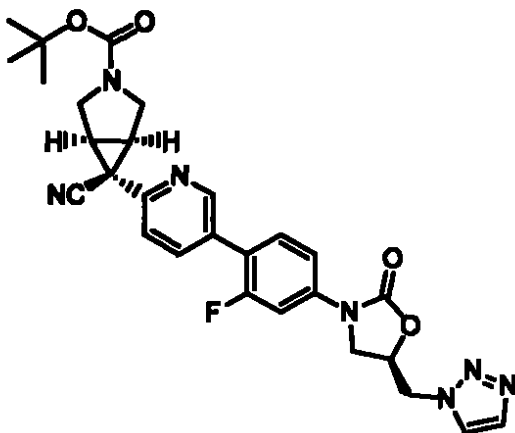
Clorhidrato de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 7 (212 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]-3-fluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (273 mg) en la misma forma que se describió para el Ejemplo 2.

MS (EI⁺) m/z: 462 (M⁺) (como una base libre).

HRMS (EI⁺) para C₂₄H₂₀F₂N₆O₂ (M⁺): calculado, 462,1616; hallado, 462,1631.

EJEMPLO 8



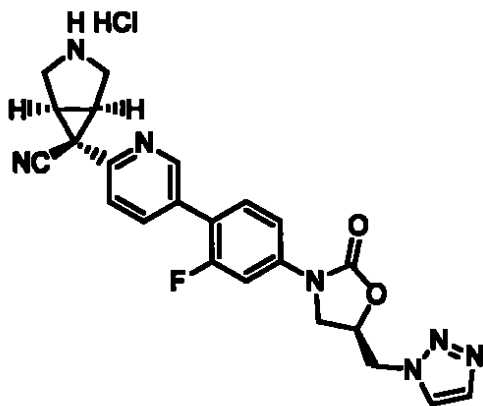
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 8 (15,8 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 (20,0 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 (18,8 mg) en la misma forma que se describió para el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) m/z: 546 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₂₉FN₇O₄ (MH⁺): calculado, 546,2265; hallado, 546,2247.

EJEMPLO 9



120
521
524

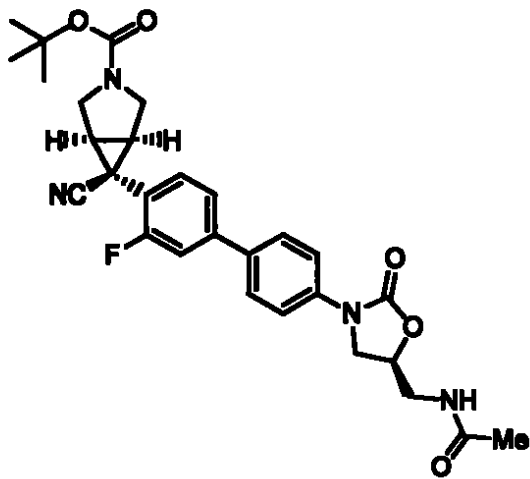
Clorhidrato de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 9 (278 mg) se preparó a partir de 1-[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-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (500 mg) en la misma forma que se describió para el Ejemplo 2.

MS (FAB⁺) m/z: 446 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₁FN₇O₂ (MH⁺): calculado, 446,1741; hallado, 446,1733.

EJEMPLO 10



171
522
525

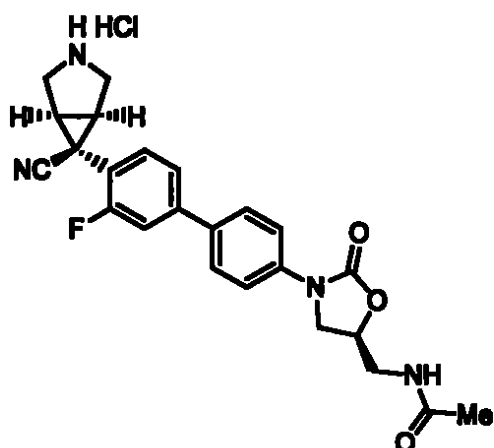
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

El compuesto del título 10 (24,9 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (18,9 mg) y 1-bromo-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorobenceno (20,0 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) m/z: 535 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₃₂FN₄O₅ (MH⁺): calculado, 535,2357; hallado, 535,2375.

EJEMPLO 11



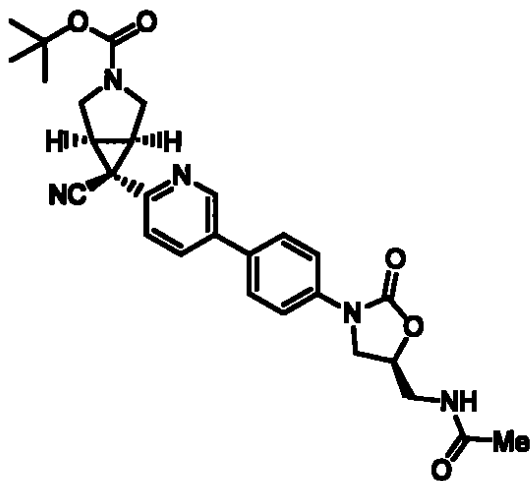
Clorhidrato de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

El compuesto del título 11 (281 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (360 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 2.

MS (FAB⁺) m/z: 435 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₄FN₄O₃ (MH⁺): calculado, 435,1832; hallado, 435,1821.

EJEMPLO 12



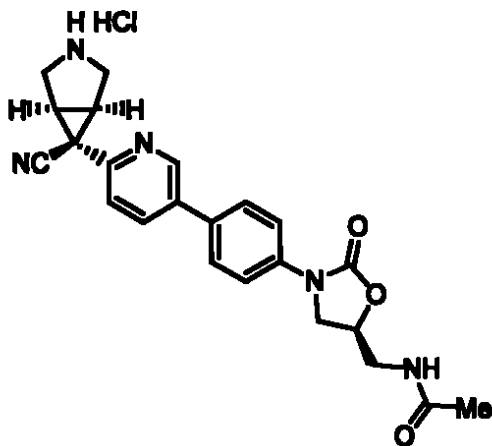
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

El compuesto del título 12 (20,3 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (20,0 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 (20,2 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) m/z: 518 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₃₂N₅O₅ (MH⁺): calculado, 518,2403; hallado, 518,2412.

EJEMPLO 13



174
525

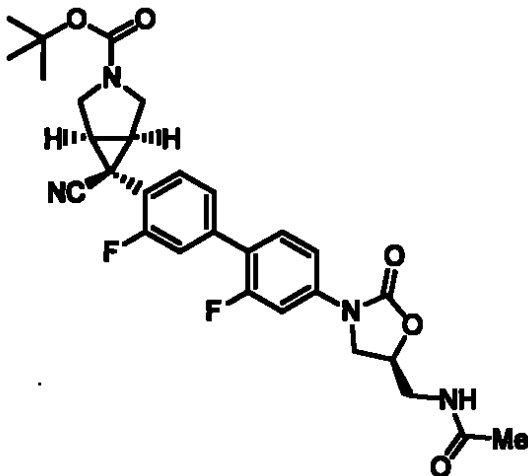
Clorhidrato de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

El compuesto del título 13 (254 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]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (366 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 2.

MS (FAB⁺) m/z: 418 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₄N₅O₃ (MH⁺): calculado, 418,1879; hallado, 418,1885.

EJEMPLO 14



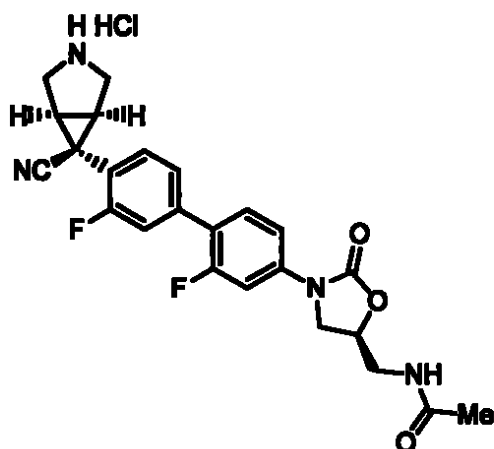
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

El compuesto del título 14 (24,9 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (20,0 mg) y 1-bromo-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorobenceno (20,2 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) m/z: 553 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₃₁F₂N₄O₅ (MH⁺): calculado, 553,2263; hallado, 553,2250.

EJEMPLO 15



126
527
531

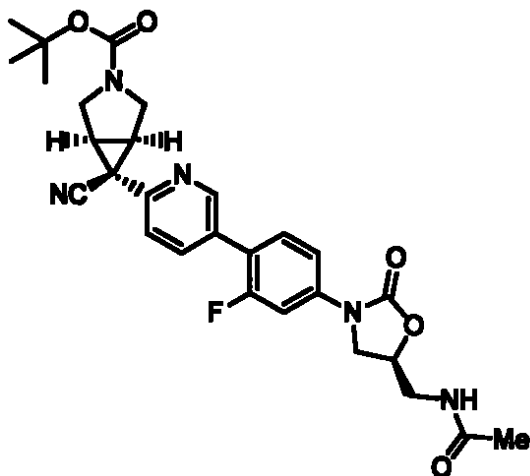
Clorhidrato de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

El compuesto del título 15 (290 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (367 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 2.

MS (FAB⁺) m/z: 453 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₃F₂N₄O₃ (MH⁺): calculado, 453,1738; hallado, 453,1747.

EJEMPLO 16



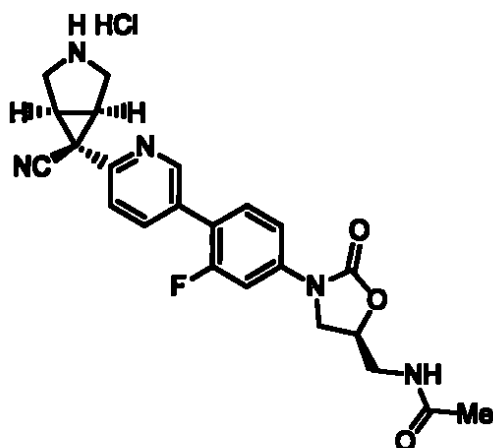
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

El compuesto del título 16 (354 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (350 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 (337 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) m/z: 536 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₃₁FN₅O₅ (MH⁺): calculado, 536,2309; hallado, 536,2296.

EJEMPLO 17



178
529
532

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]acetamida.

El compuesto del título 17 (259 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]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (400 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 2.

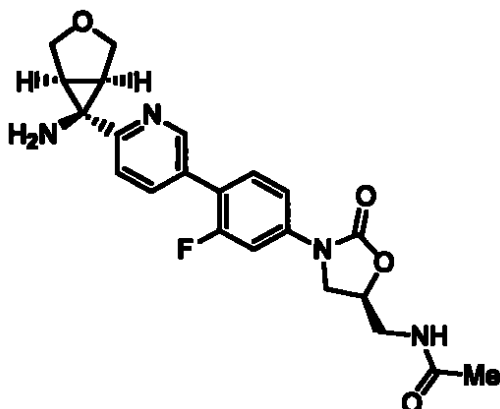
MS (FAB⁺) m/z: 436 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₃FN₅O₃ (MH⁺): calculado, 436,1785; hallado, 436,1776.

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₃₂FN₄O₆ (MH⁺): calculado, 527,2306; hallado, 527,2329.

180
531535
534

EJEMPLO 19



N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Amino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

A una solución de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (52,0 mg) en diclorometano (1 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0,5 mL) a 0°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de enfriar la reacción agregando una solución de carbonato de hidrógeno de sodio saturado, la mezcla se extrajo con una solución de cloroformo-metanol (9:1). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentraron en vacío. La cromatografía rápida (NH sílice,

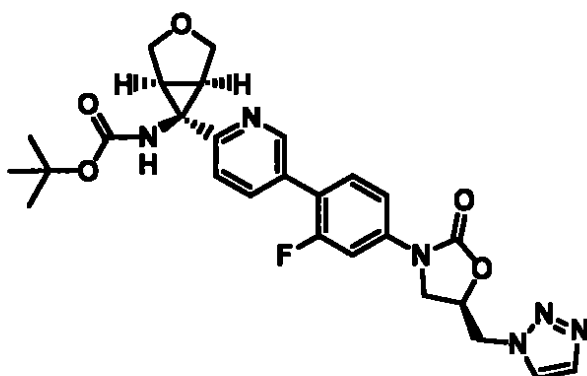
181
532
535

diclorometano : metanol = 20:1) del residuo dio el compuesto del título 19 (36,7 mg).

MS (EI⁺) m/z: 426 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₂₂H₂₃N₄O₄ (M⁺): calculado, 426,1703; hallado, 426,1741.

EJEMPLO 20



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

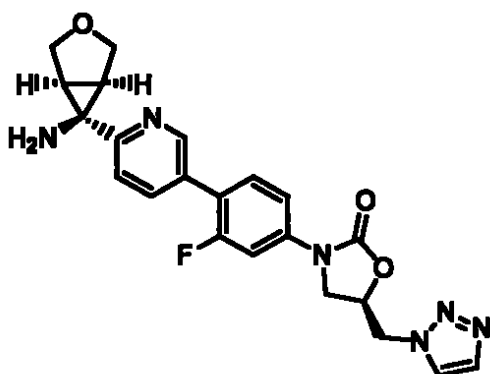
El compuesto del título 20 (71,1 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol (65,6 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-t-butoxycarbonilamino-3-

oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (60,0 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) m/z: 537 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₃₀FN₆O₅ (MH⁺): calculado, 537,2262; hallado, 537,2276.

EJEMPLO 21



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

El compuesto del título 21 (238 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (433 mg) en la misma forma que se describió en el 18.

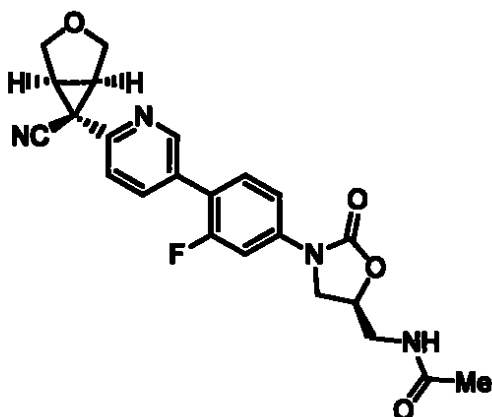
187
534

537

MS (FAB⁺) m/z: 437 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₂H₂₂FN₅O₃ (MH⁺): calculado, 437,1737; hallado, 437,1755.

EJEMPLO 22



N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]acetamida.

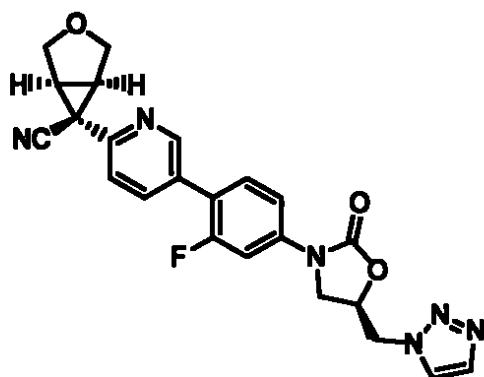
El compuesto del título 22 (302 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]acetamida (378 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridina (337 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

124
535
538

MS (EI⁺) m/z: 436 (M⁺).

HRMS (EI⁺) para C₂₃H₂₁FN₄O₄ (M⁺): calculado, 436,1547; hallado, 436,1516.

EJEMPLO 23



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

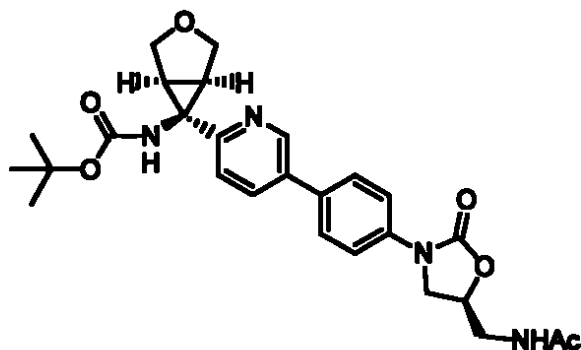
El compuesto del título 23 (353 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol (388 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridina (265 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) m/z: 447 (MH⁺).

108
536
539

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₀FN₆O₃ (MH⁺): calculado, 447,1581; hallado, 447,1589.

EJEMPLO 24



N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-t-Butoxicarbonilamino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]acetamida.

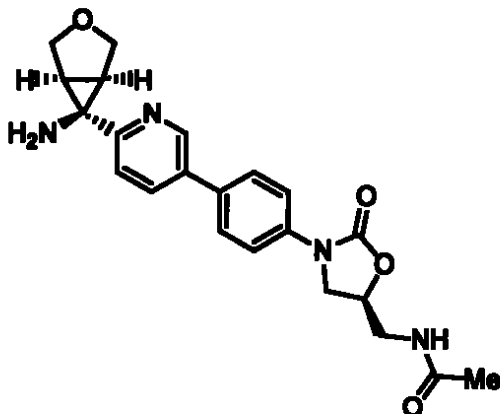
El compuesto del título 24 (387 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]acetamida (406 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridina (400 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) m/z: 509 (MH⁺).

X26
537
547

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₃₃N₄O₆ (MH⁺): calculado, 509,2400; hallado, 509,2384.

EJEMPLO 25



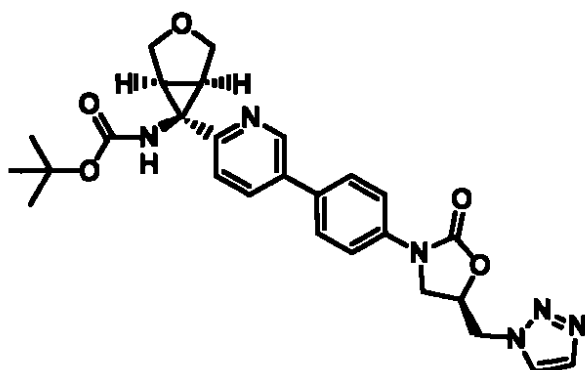
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Amino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]acetamida.

El compuesto del título 25 (262 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]acetamida (380 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 18.

MS (FAB⁺) m/z: 409 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₂H₂₅N₄O₄ (MH⁺): calculado, 409,1876; hallado, 409,1838.

EJEMPLO 26



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

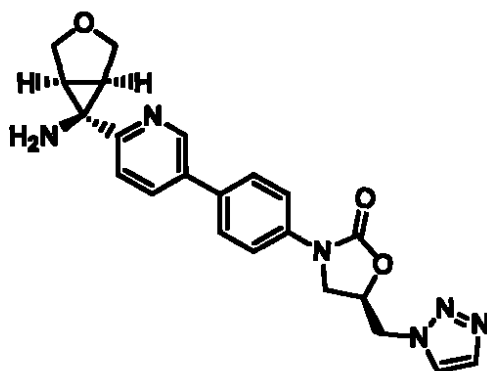
El compuesto del título 26 (313 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol (418 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridina (400 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

53198
542

MS (FAB⁺) m/z : 519 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₃₁N₆O₅ (MH⁺): calculado, 519,2356; hallado, 519,2382.

EJEMPLO 27



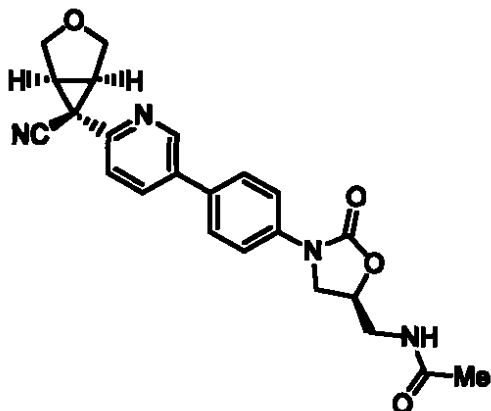
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Amino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 27 (210 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (310 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 18.

MS (FAB⁺) m/z : 419 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₂H₂₃N₆O₃ (MH⁺): calculado, 419,1832; hallado, 419,1835.

EJEMPLO 28



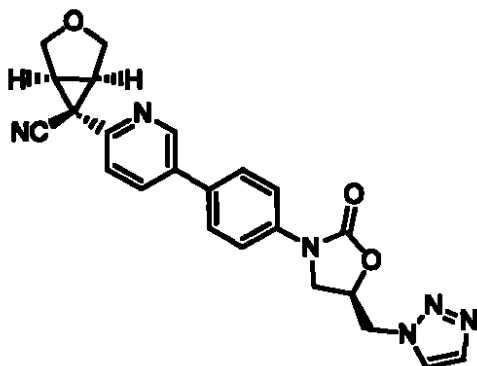
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

El compuesto del título 28 (318 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (360 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (265 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) m/z: 419 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₃N₄O₄ (MH⁺): calculado, 419,1719; hallado, 419,1712.

EJEMPLO 29



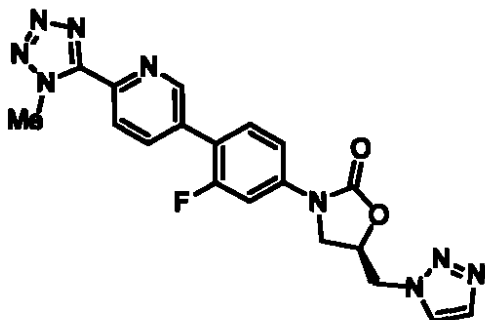
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-
il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 29 (344 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (419 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (300 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) m/z: 429 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₁N₆O₃ (MH⁺): calculado, 429,1675; hallado, 429,1677.

EJEMPLO 30



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

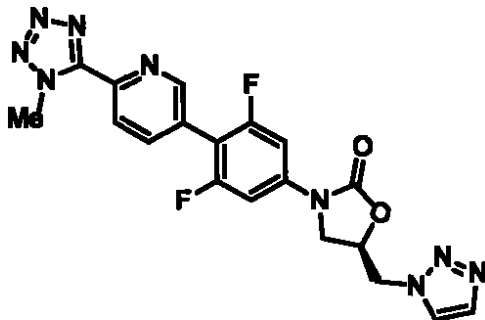
El compuesto del título 30 (480 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (500 mg) y 5-bromo-2-(1-metiltetrazol-5-il)piridina (309 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) *m/z*: 422 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₁₉H₁₇FN₉O₂ (MH⁺): calculado, 422,1489; hallado, 422,1508.

543
~~542~~
~~546~~

EJEMPLO 31



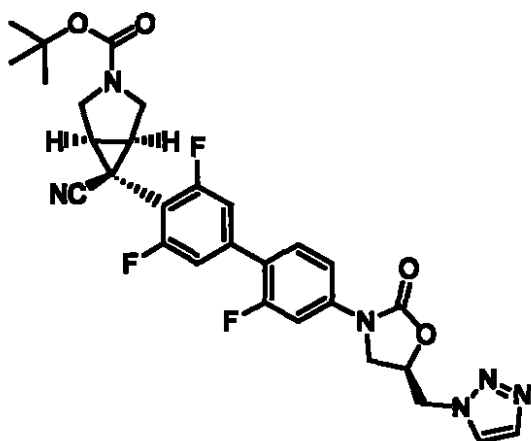
1-[5(R)-3-[3,5-Difluoro-4-[2-(1-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

La mezcla de 5-bromo-2-(1-metiltetrazol-5-il)piridina (312 mg), bis(pinacolato)diboro (363 mg), 2-etilhexanoato de potasio (355 mg) y agregado de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II)-diclorometano (53,1 mg) en dioxano (13 mL) se agitó a 80°C durante 1,5 horas y se concentra en vacío. A una solución del residuo resultante (29 mL) se agregó 1-[5(R)-3-[3,5-difluoro-4-(trifluorometanosulfonil)oxifenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (500 mg), tetrakis(trifenilfosfine)paladio (0) (135 mg) y solución de carbonato de sodio 2M (2,9 mL), la mezcla se agitó a 90°C durante 6 horas. La cromatografía rápida (NH sílice, acetato de etilo) de la mezcla dio el compuesto del título 31 (246 mg).

MS (FAB⁺) m/z : 440 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₁₉H₁₆F₂N₃O₂ (MH⁺): calculado, 440,1395; hallado, 440,1395.

EJEMPLO 32



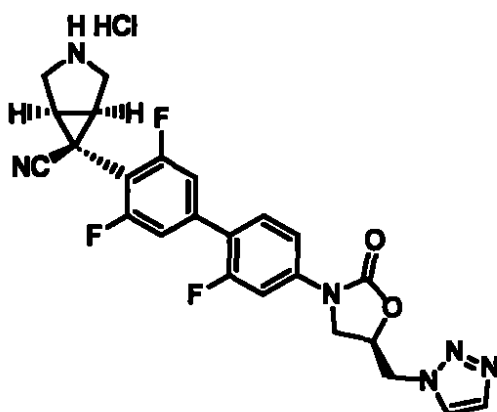
1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxycarbonyl-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-3,5-difluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 32 (362 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 (260 mg) y 1-bromo-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonyl-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-3,5-difluorobenceno (267 mg) en la misma forma que en el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) m/z: 581 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₂₈F₃N₆O₄ (MH⁺): calculado, 581,2124; hallado, 581,2149.

EJEMPLO 33



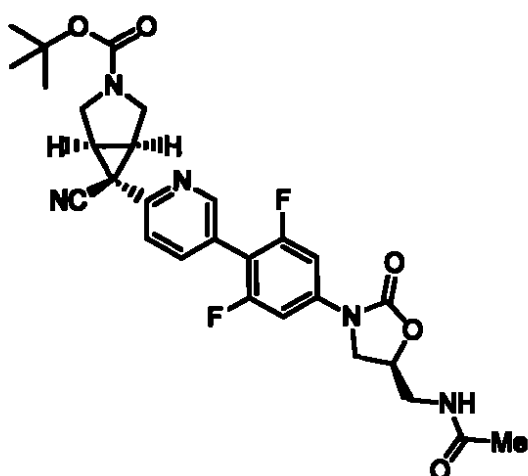
Clorhidrato de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3,5-difluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 33 (281 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]-3,5-difluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (360 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 2.

MS (FAB⁺) m/z: 481 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₀F₃N₆O₂ (MH⁺): calculado, 481,1600; hallado, 481,1598.

EJEMPLO 34



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

El compuesto del título 34 (15,5 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-(trifluorometano-sulfonil)oxifenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (19,6 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-

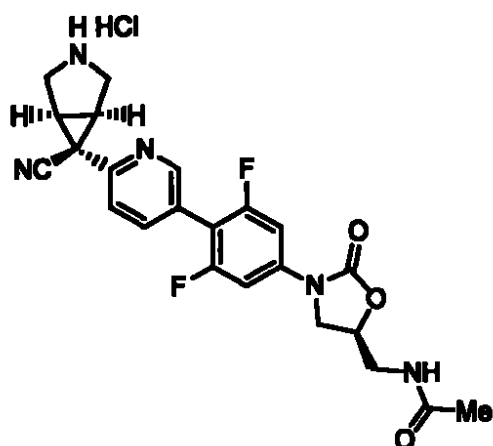
106
547

11]piridina (20,0 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 2.

MS (FAB⁺) m/z: 554 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₃₀F₂N₅O₅ (MH⁺): calculado, 554,2215; hallado, 554,2201.

EJEMPLO 35



Clorhidrato de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]acetamida.

549/48
~~553~~

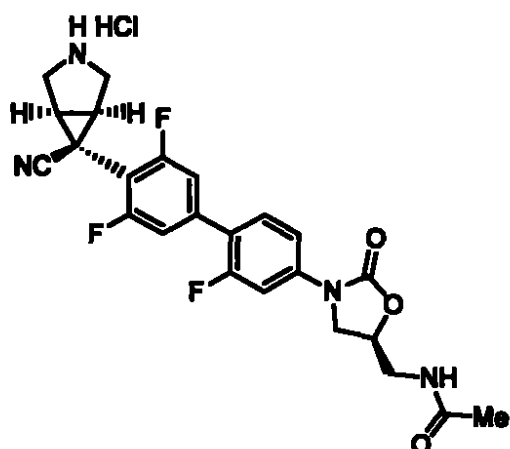
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3,5-difluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

El compuesto del título 36 (347 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (300 mg) y 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 (317 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) m/z: 571 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₃₀F₃N₄O₅ (MH⁺): calculado, 571,2168; hallado, 571,2159.

EJEMPLO 37

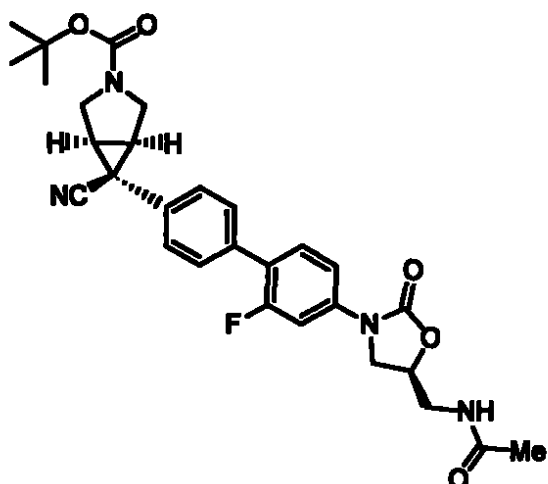


Clorhidrato de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-3,5-difluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

El compuesto del título 37 (251 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-6-yl]-3,5-difluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (347 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

MS (EI⁺) m/z: 470 (M⁺) (como base libre).

HRMS (EI⁺) para C₂₄H₂₁F₃N₄O₃ (M⁺): calculado, 470,1566; hallado, 470,1551.

551/00
551EJEMPLO 38

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxycarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

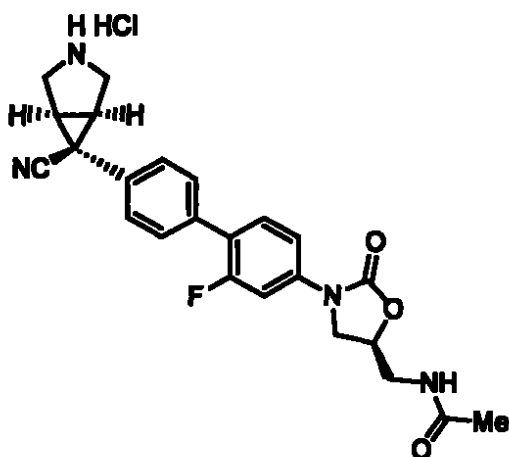
El compuesto del título 38 (274 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (300 mg) y 1-bromo-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxycarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]benceno (288 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 1.

MS (FAB⁺) m/z: 535 (MH⁺).

501
552
553

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₃₂FN₄O₅ (MH⁺): calculado, 535,2357; hallado, 535,2325.

EJEMPLO 39



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

El compuesto del título 39 (212 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-

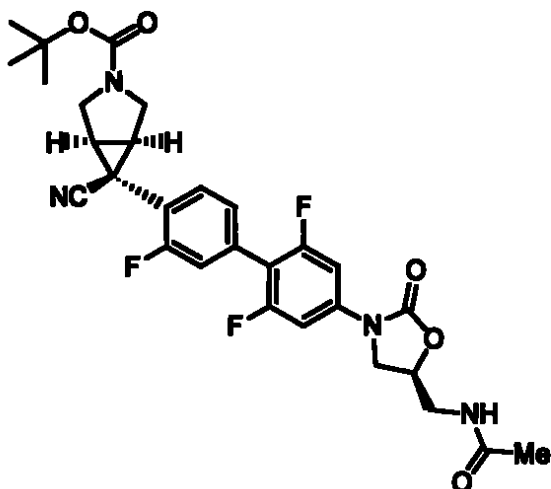
208
553

3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (274 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 2.

MS (FAB⁺) m/z: 435 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₄FN₄O₃ (MH⁺): calculado, 435,1832; hallado, 435,1818.

EJEMPLO 40



SA 2024
551

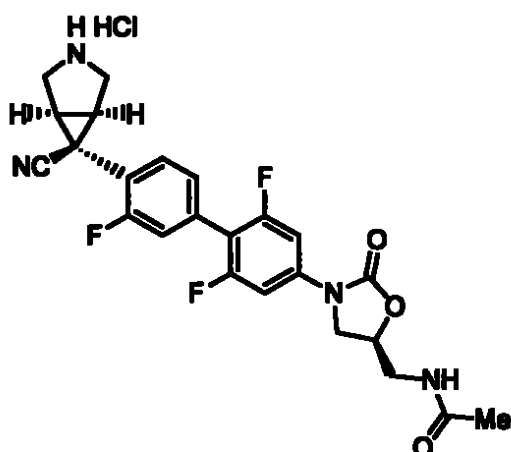
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

El compuesto del título 40 (427 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-(trifluorometanosulfonil)oxifenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (641 mg) y 1-bromo-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorobenceno (700 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 31.

MS (FAB⁺) m/z: 571 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₃₀F₃N₄O₅ (MH⁺): calculado, 571,2168; hallado, 571,2134.

EJEMPLO 41

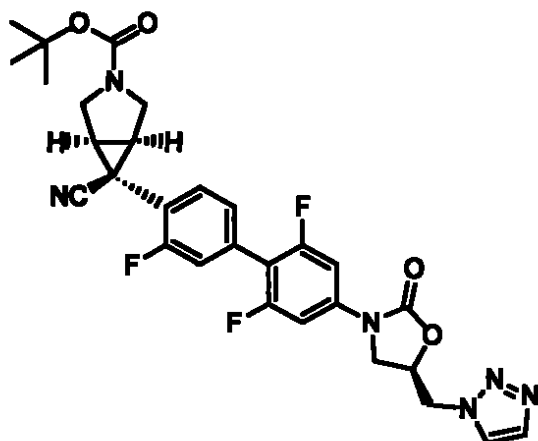


Clorhidrato de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

El compuesto del título 41 (340 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (420 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 2.

MS (FAB⁺) m/z: 471 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₂F₃N₄O₃ (MH⁺): calculado, 471,1644; hallado, 471,1611.

EJEMPLO 42

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

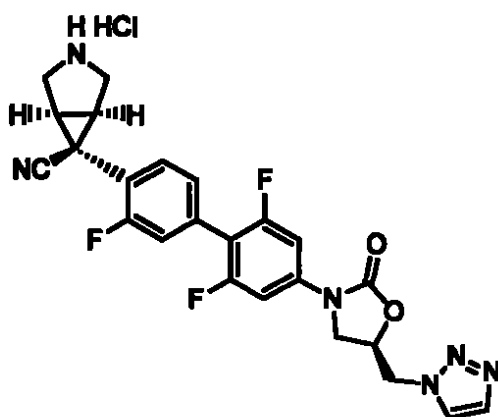
El compuesto del título 42 (273 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[3,5-difluoro-4-(trifluorometanosulfonil)oxifenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (561 mg) y 1-bromo-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorobenceno (600 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 31.

MS (FAB⁺) m/z: 581 (MH⁺).

486
557
567

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₂₈F₃N₆O₄ (MH⁺): calculado, 581,2124; hallado, 581,2141.

EJEMPLO 43



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

El compuesto del título 43 clorhidrato 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]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (223

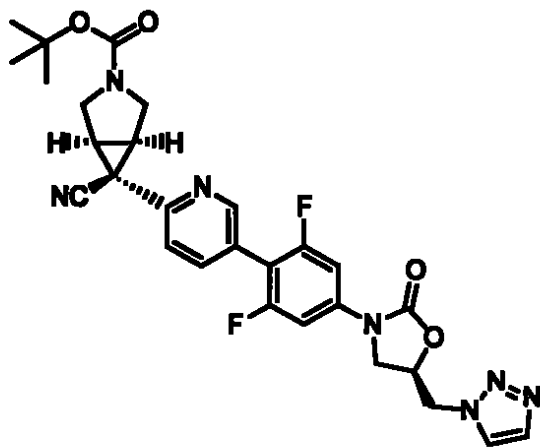
~~20~~ ~~20~~
55
~~50~~

mg) se preparó a partir de (270 mg) en misma forma que se describió en el Ejemplo 2.

MS (FAB⁺) m/z : 481 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₀F₃N₆O₂ (MH⁺): calculado, 481,1600; hallado, 481,1624.

EJEMPLO 44



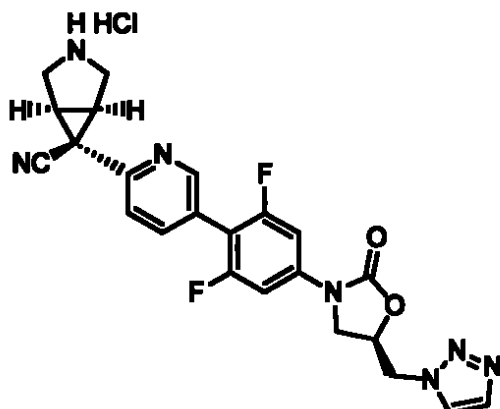
1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 44 (14,5 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[3,5-difluoro-4-(trifluorometanosulfonil)oxifenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (19,6 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 (20.0 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 31.

MS (FAB⁺) m/z: 564 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₂₈F₂N₇O₄ (MH⁺): calculado, 564,2171; hallado, 564,2147.

EJEMPLO 45



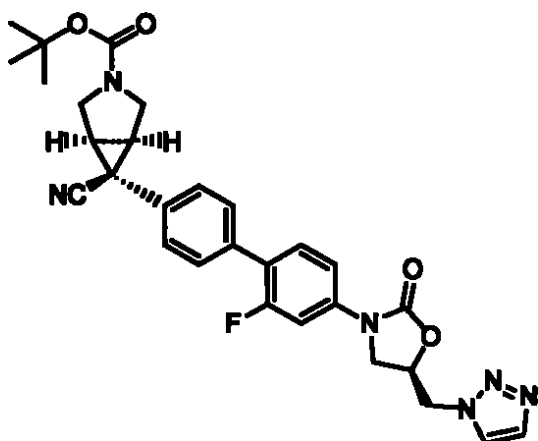
Clorhidrato de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 45 (294 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]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (360 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 2.

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

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₀F₂N₇O₂ (MH⁺): calc., 464,1647; se encontró, 464,1648.

EJEMPLO 46

218
561
~~564~~

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

El compuesto del título 46 (305 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 (300 mg) y 1-bromo-4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-

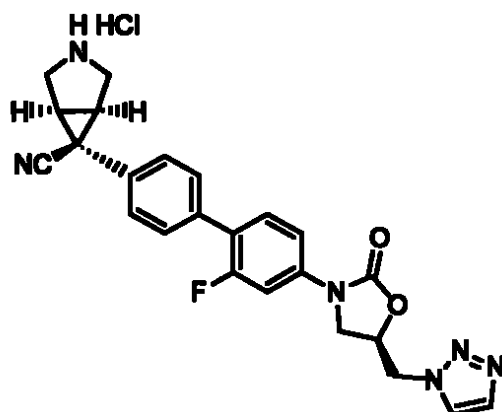
3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]benceno (281 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 1.

MS (FAB⁺) m/z : 545 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₃₀FN₆O₄ (MH⁺): calc., 545,2313; se encontró, 545,2318.

21
562
~~585~~

EJEMPLO 47



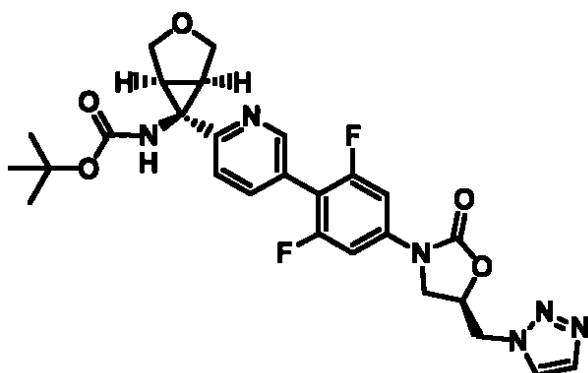
Clorhidrato de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]fenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 47 (265 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]fenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (305 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 2.

MS (FAB⁺) m/z : 445 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₂FN₆O₂ (MH⁺): calc., 445,1788; se encontró 445,1826.

EJEMPLO 48



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

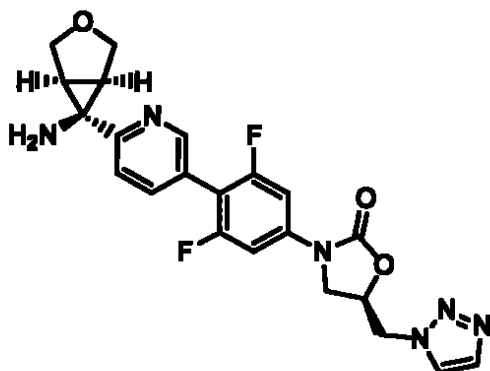
El compuesto del título 48 (482 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[3,5-difluoro-4-(trifluorometanosulfonil)oxifenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (750 mg) y 5-bromo-2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxycarbonilamino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridina (684 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 31.

MS (FAB⁺) m/z : 555 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₂₉F₂N₆O₅ (MH⁺): calc., 555,2167; se encontró, 555,2159.

EJEMPLO 49

243
904
~~587~~



1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Amino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-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-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (465 mg) en diclorometano se agregó ácido trifluoroacético (4 mL) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a la misma temperatura por 1 hora y se concentró al vacío. Después de agregar la solución de hidrogenocarbonato sódico acuoso, se extrajo la mezcla con diclorometano-metanol (10:1). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato magnésico anhidro, se filtró, y luego se la concentró al vacío. Una cromatografía flash (NH sílice, cloroformo: metanol = 9:1) del

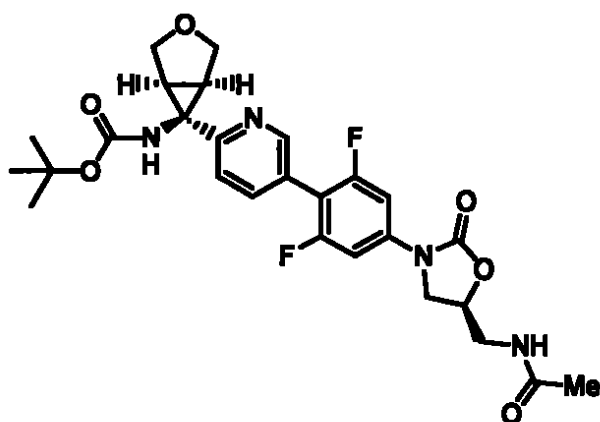
211
565

residuo dio 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-amino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (299 mg).

MS (FAB⁺) m/z : 455 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₂H₂₁F₂N₆O₃ (MH⁺): calc., 455,1643; se encontró, 455,1649.

EJEMPLO 50



N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-Butoxycarbonilamino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

El compuesto del título 50 (269 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-(trifluorometanosulfonil)oxifenil]-2-

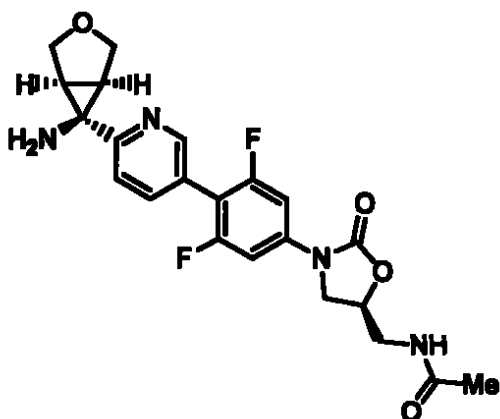
241
566
~~563~~

oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (500 mg) y 5-bromo-2-
[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-
oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (467 mg) de la misma forma
que la descripta para el EJEMPLO 31.

MS (FAB⁺) *m/z*: 545 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₃₁F₂N₄O₆ (MH⁺): calc., 545,2212; se encontró,
545,2224.

EJEMPLO 51



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

El compuesto del título 51 (278 mg) se preparó a partir de N-
[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicciclo-

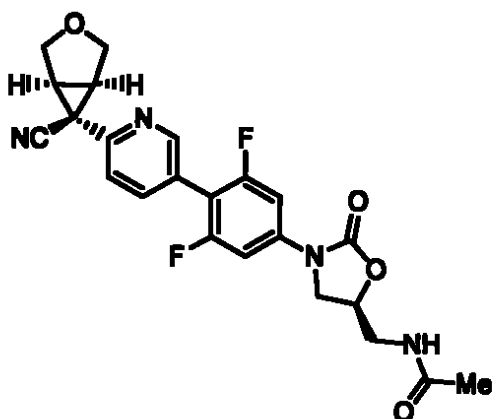
24*
567
~~569~~

[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (442 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 49.

MS (FAB⁺) m/z : 445 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₂H₂₃F₂N₄O₄ (MH⁺): calc., 445,1687; se encontró, 445,1699.

EJEMPLO 52



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]-3,5-difluorofenilo]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

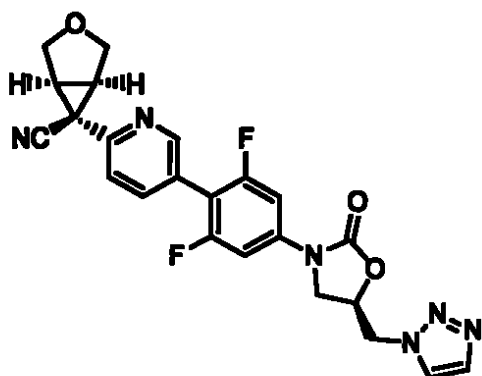
El compuesto del título 52 (349 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-(trifluorometanosulfonil)oxifenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (600 mg) y 5-bromo-2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]-

hexan-6-il]piridina (419 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 31.

MS (FAB⁺) m/z : 455 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₁F₂N₄O₄ (MH⁺): calc., 455,1531; se encontró, 455,1505.

EJEMPLO 53



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

El compuesto del título 53 (319 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[3,5-difluoro-4-(trifluorometanosulfonil)oxifenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (612 mg) y 5-bromo-2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]-

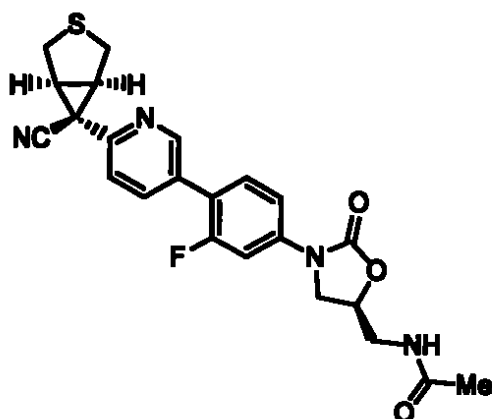
569

hexan-6-il]piridina (419 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, 465,1460.

EJEMPLO 54



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

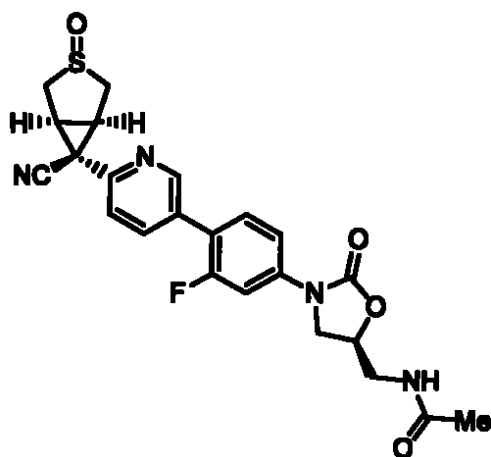
El compuesto del título 54 (1,32 g) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (1,51 g) y 5-bromo-2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-tiabiciclo-[3.1.0]hexan-6-

il]piridina (1,13 g) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 1.

MS (FAB⁺) m/z : 453 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₂FN₄O₃S (MH⁺): calc., 453,1397; se encontró, 453,1402.

EJEMPLO 55



N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]acetamida S-Óxido .

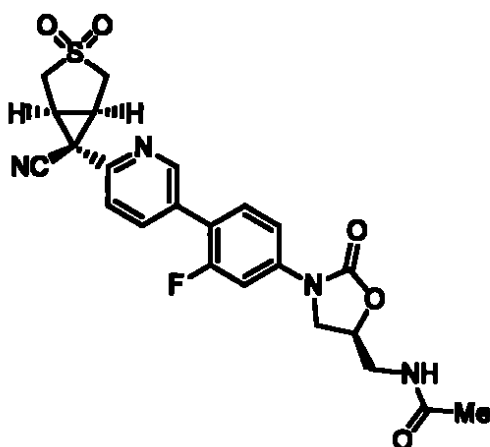
El compuesto del título 55 (233 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-

ilmetil]acetamida (294 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 58.

MS (FAB⁺) m/z : 469 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₂FN₄O₄S (MH⁺): calc., 469,1346; se encontró, 469,1359.

EJEMPLO 56



N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-il]metil]acetamida S,S-Dióxido.

El compuesto del título 56 (292 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-tiabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-

572

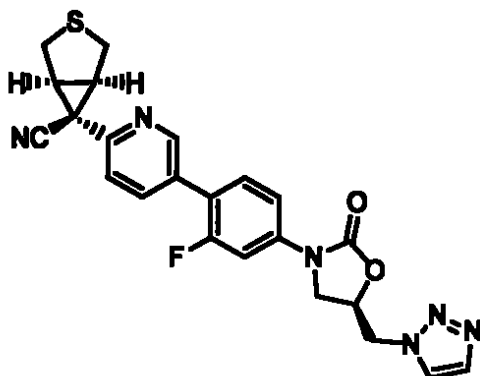
573

ilmetil]acetamida (317 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 59.

MS (FAB⁺) m/z : 485 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₂FN₄O₅S (MH⁺): calc., 485,1295; se encontró, 485,1282.

EJEMPLO 57



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

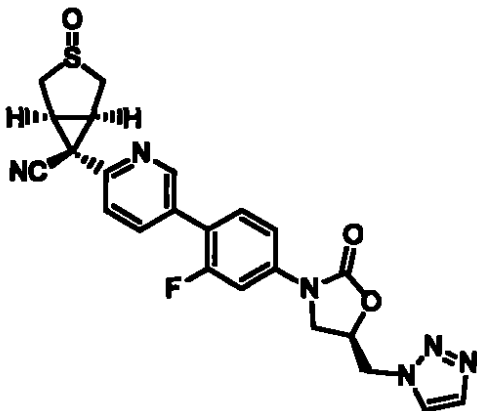
El compuesto del título 57 (546 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (582 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-tiabicciclo-[3.1.0]hexan-6-

il]piridina (422 mg) de la misma forma que la descripta para el
EJEMPLO 1.

MS (FAB⁺) *m/z*: 463 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₀FN₆O₂S (MH⁺): calc., 463,1352; se encontró, 463,1355.

EJEMPLO 58



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

A una solución de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-tiabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (118 mg) en diclorometano-metanol (5:1, 8 mL) se agregó una solución de ácido

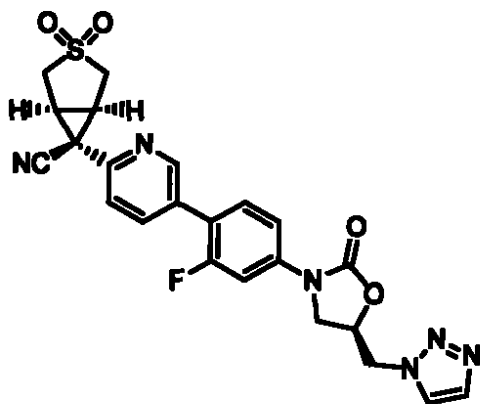
575 574

m-cloroperoxibenzoico (74.5 mg) en diclorometano-metanol (5:1, 1 mL) a -19 °C, la mezcla se agitó a 0 °C por 70 minutos. Una cromatografía flash (NH Sílice, diclorometano: tetrahidrofurano = 7:3) de la mezcla dio 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-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S-óxido (111 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 479 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₀FN₆O₃S (MH⁺): calc., 479,1302; se encontró, 479,1306.

EJEMPLO 59



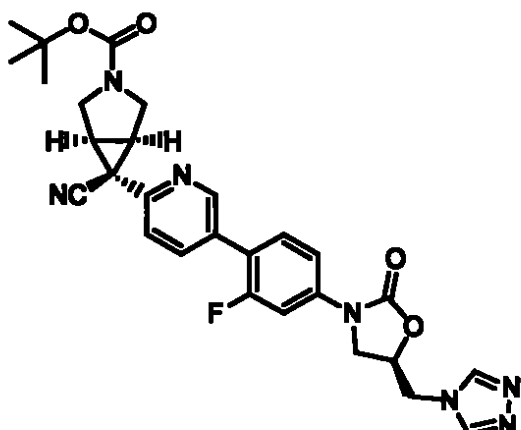
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-tiabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S,S-Dióxido.

A una solución 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]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (254 mg) en diclorometano-metanol (5:1, 14 mL) se agregó una solución de ácido m-cloroperoxibenzoico (438 mg) en diclorometano-metanol (5:1, 2.0 mL) a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1,25 horas. Después de agregar el ácido m-cloroperoxibenzoico (146 mg) en diclorometano-metanol (5:1, 0,7 mL) a la mezcla, ésta se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Una cromatografía flash (NH Sílice, diclorometano: tetrahydrofurano = 2:1) de la mezcla dio 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-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol S,S-dióxido (261 mg). MS (FAB⁺) m/z: 495 (MH⁺). HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₀FN₆O₄S (MH⁺): calc., 495,1251; se encontró, 495,1256.

EJEMPLO 60

122
576

~~377~~

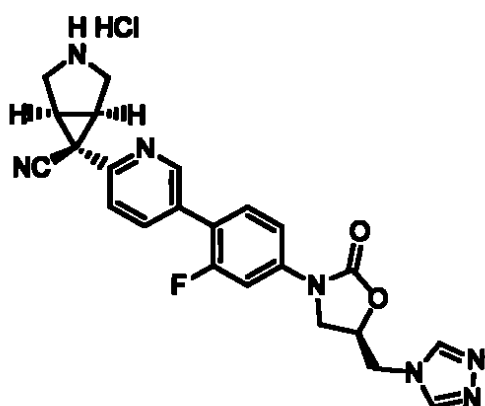


4-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,4-triazol.

El compuesto del título 60 (64,0 mg) se preparó a partir de m 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 (700 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 83.

Valor de R_f. (TLC): 0,26 (dichlorometano:metanol= 10:1).

EJEMPLO 61



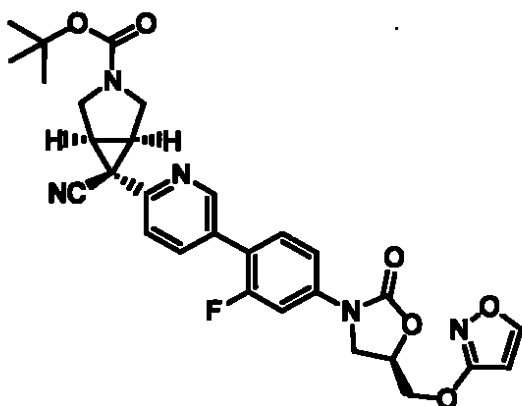
Clorhidrato de 4-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,4-triazol.

El compuesto del título 61 (37,9 mg) se preparó a partir de 4-[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-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,4-triazol (64,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 2.

MS (FAB⁺) m/z : 446 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₁FN₇O₂ (MH⁺): calc., 446,1741; se encontró, 446,1756.

EJEMPLO 62



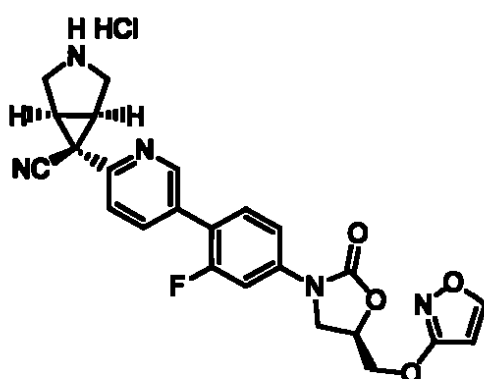
5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-5-[(isoxazol-3-yl)oxy]methiloxazolidin-2-ona.

El compuesto del título 62 (53,8 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]-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (50,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 66.

MS (FAB⁺) m/z : 562 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₂₉FN₅O₆ (MH⁺): calc., 562,2102; se encontró, 562,2074.

EJEMPLO 63



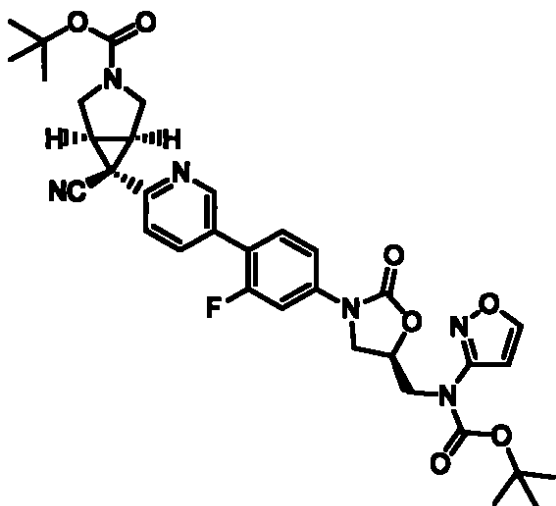
Clorhidrato de 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-5-[(isoxazol-3-yl)oxi]metiloxazolidin-2-ona.

El compuesto del título 63 (303 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-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-5-[(isoxazol-3-yl)oxi]metiloxazolidin-2-ona (400 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 2.

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

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₁FN₅O₄ (MH⁺): calc., 462,1578; se encontró, 462,1534.

EJEMPLO 64

~~281~~
580~~581~~

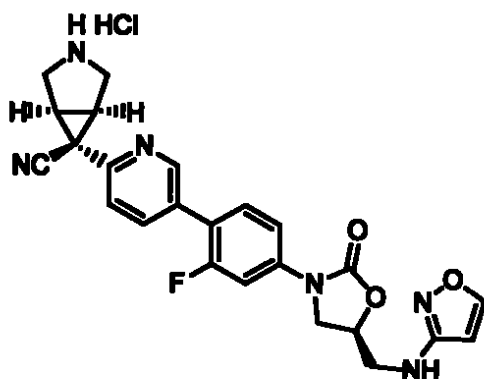
5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-5-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona.

El compuesto del título 64 (58,2 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]-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (50,0 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 67.

MS (FAB⁺) m/z : 661 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₃₄H₃₈FN₆O₇ (MH⁺): calc., 661,2786; se encontró, 661,2760.

EJEMPLO 65



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

El compuesto del título 65 (280 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-fluorofenil]-5-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona (600 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 2.

MS (FAB⁺) m/z : 461 (MH⁺) (como base libre).

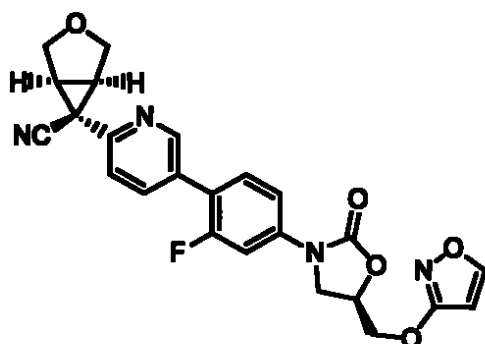
HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₂FN₆O₃ (MH⁺): calc., 461,1737; se encontró, 461,1712.

EJEMPLO 66

232
582

140

533



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

A una suspensión de 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]-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (200 mg), 3-hidroxiisoxazol (55,9 mg) y trifenilfosfina (199 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (133 mg), la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hora, y se concentró al vacío. Después del tratamiento del residuo con éter y acetato de etilo, el residuo obtenido fue disuelto en cloroformo, los materiales insolubles fueron removidos por filtración, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-

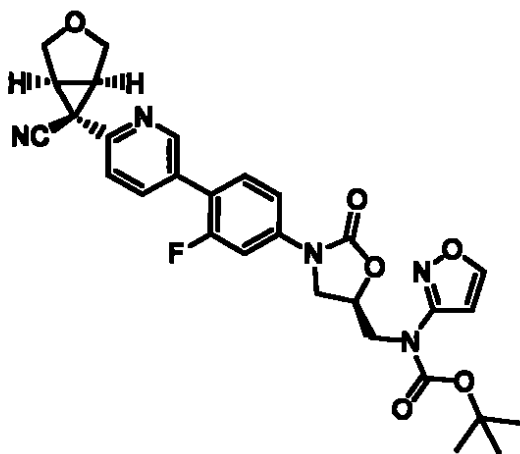
232
583

piridin-5-il]-3-fluorofenil]-5-[(isoxazol-3-
il)oxi]metiloxazolidin-2-ona (205 mg).

MS (FAB⁺) m/z : 463 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₀FN₄O₅ (MH⁺): calc., 463,1418; se encontró, 463,1439.

EJEMPLO 67



5(R)-5-[N-(t-Butoxycarbonyl)-N-(isoxazol-3-il)]aminometil-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona.

A una suspensión de 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]-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona (300 mg), 3-N-(t-butoxycarbonyl)aminoisoxazol (168 mg), y

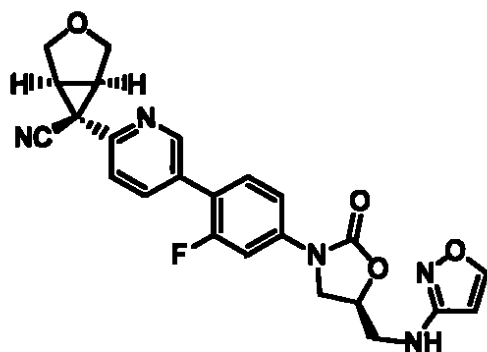
283
535 534.

tetrametilazodicarboxamida (196 mg) en tolueno (7,5 mL) se agregó tributilfosfina (230 mg), y la mezcla se agitó a 50 °C por 2 horas. Una cromatografía flash (sílice, hexano : acetato de etilo = 1:1) de la mezcla dio 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]piridin-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona (392 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 562 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₉H₂₉FN₅O₆ (MH⁺): calc., 562,2102; se encontró, 562,2123.

EJEMPLO 68



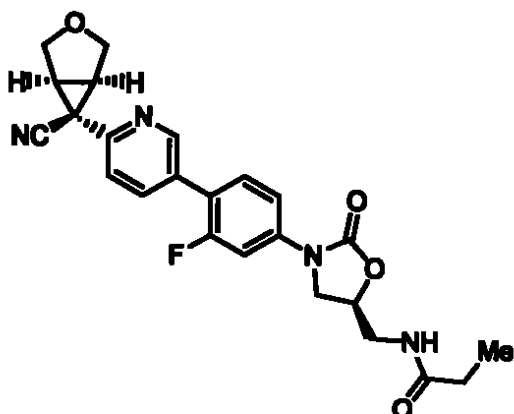
5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-5-[N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona.

A una solución de 5(R)-5-[N-(t-butoxicarbonil)-N-(isoxazol-3-il)]aminometil-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona (375 mg) en diclorometano (4,0 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2,0 mL) a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y luego se concentró al vacío. Después de diluir el residuo con acetato de etilo, la mezcla se lavó con un 5% de una solución de carbonato potásico, se secó sobre sulfato magnésico anhidro, y luego se concentró al vacío para proporcionar 5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-5-[N-(isoxazol-3-il)]aminometiloxazolidin-2-ona (189 mg).

MS (FAB⁺) m/z: 462 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₁FN₅O₄ (MH⁺): calc., 462,1578; se encontró, 462,1602.

EJEMPLO 69



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

El compuesto del título 69 (213 mg) se preparó a partir de 5(S)-aminometil-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona (200 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 70.

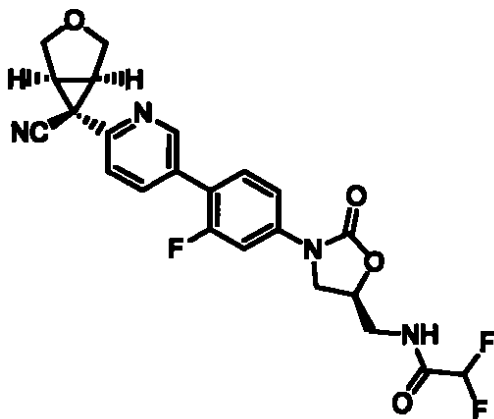
MS (FAB⁺) m/z : 451 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₄H₂₄FN₄O₄ (MH⁺): calc., 451,1782; se encontró, 451,1753.

EJEMPLO 70

234
507

538



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]difluoroacetamida.

A una suspensión de 5(S)-aminometil-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-
3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-
piridin-5-il]-3-fluorofenil]oxazolidin-2-ona (200 mg) en piridina
(5 mL) se agregó anhídrido difluoroacético (159 mg) a 0 °C, la
mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 horas y luego se
concentró al vacío. Después de diluir el residuo con
diclorometano, se lavó la mezcla con 3% de ácido clorhídrico y 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-