

1280 869
1228

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxycarbonyl-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxycarbonyl-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]isothiocyanate,

O-methyl-N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxycarbonyl-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]

hexan-6-yl]-pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thiocarbamate,

O-methyl-N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thiocarbamate,

or their enantiomer, diastereomer, or pharmaceutically acceptable salt, hydrate or prodrug thereof.

11 A compound according to claim 10, which is

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-3-fluorophenyl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]-1,2,3-triazole,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]-1,2,3-triazole,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-3-fluorophenyl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-3-fluorophenyl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

SUBSTITUTE

WDC99 1070443-2.030193.0187

AMENDED SHEET

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Amino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]-1,2,3-triazole,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-3,5-difluorophenyl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]-1,2,3-triazole,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-3,5-difluorophenyl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]phenyl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]phenyl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]-1,2,3-triazole,

4-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]-1,2,4-triazole,

5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(isoxazol-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one,

5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-5-[N-(isoxazol-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]cyclopropanecarboxamide,

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]difluoroacetamide,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-[(1-Aminocyclopropan-1-yl)carbonyl]-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]-1,2,3-triazole,

or their enantiomer, diastereomer, or pharmaceutically acceptable salt, hydrate or prodrug thereof.

SUBSTITUTE

WDC99 1070443-2.050193.0187

AMENDED SHEET

12. The compound according to claim 11, which is:

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-3-fluorophenyl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]-1,2,3-triazole hydrochloride,
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]-1,2,3-triazole hydrochloride,
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-3-fluorophenyl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide hydrochloride,
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide hydrochloride,
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-3-fluorophenyl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide hydrochloride, or
N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]pyridin-5-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide hydrochloride.

13. A pharmaceutical composition comprised of a compound in accordance with claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, said composition optionally in combination with a vitamin selected from the group consisting vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12 and folic acid.

14. A method of treating or preventing a bacterial infection or an oxazolidinon-associated side effect in a mammalian patient in need thereof, comprising administering to said patient an effective amount of a compound of claim 1 and optionally an effective amount of one or more of a vitamin selected from the group consisting of vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12 and folic acid to a patient in need thereof.

SUBSTITUTE

WDC99 1070445-2.050193.0187

AMENDED SHEET

15. A method according to claim 14 wherein the oxazolidinone associated side effect is normocytic anemia, sideroblastic anemia, peripheral sensory neuropathy, optic neuropathy, seizures, thrombocytopenia, cheilosis, seborrheic dermatitis, hypo-regenerative anemia, or megaloblastic anemia.

SUBSTITUTE

WPC99 1070445-2.050193.0187

AMENDED SHEET

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT. NOTIFICACIÓN DE REMISIÓN DEL INFORME DEL EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL (PCT, Norma 71.1)

De la: AUTORIDAD DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: TOFFENETTI, Judith L.

McDermott, Will & Emery LLP

600 13th Street, NW

Washington, DC 20005-3096

Estados Unidos

Fecha de envío (día/mes/año): 27/10/2005

Referencia de archivo del Solicitante o agente: 50193-187

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional número: PCT/US2004/020734

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

Fecha de prioridad (día/mes/año): 2-07-2003

Solicitante: MERCK & CO. INC. et al

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad del Examen Preliminar Internacional remite por la presente el informe del examen preliminar internacional y sus anexos, si los hubiere, establecido sobre la solicitud internacional.

2. Se remite una copia del informe y sus anexos, si hubiere, a la Oficina Internacional para su comunicación a las Oficinas elegidas.

3. Cuando las Oficinas elegidas así lo soliciten, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del informe (pero no de ninguno de sus anexos) y la remitirá a dichas Oficinas.

4. RECORDAMOS:

El solicitante debe ingresar en la fase nacional ante cada una de las Oficinas elegidas realizando ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de aranceles nacionales) dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en algunas Oficinas) (Cláusula 39(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Cuando deba presentarse una traducción ante una Oficina elegida, dicha traducción deberá incluir la traducción de todos los anexos del informe del examen preliminar internacional. La preparación y presentación de la traducción directamente ante cada Oficina elegida es responsabilidad del solicitante.

Para obtener más detalles sobre los plazos aplicables y requisitos de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía para el Solicitante por PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre la Cláusula 33(5), que establece que los criterios de novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial descritos en la Cláusula 33(2) a (4) sirven a los propósitos del examen preliminar internacional y que "todos los Estados Firmantes pueden aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese Estado, las invenciones reivindicadas son patenables o no" (véase también la Cláusula 27(5)). Esos criterios adicionales pueden relacionarse, por ejemplo, con excepciones de patentabilidad, requisitos para admitir la descripción, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y domicilio para correspondencia de la autoridad del examen preliminar internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 Munich

Tel: 49-89 2399-0. Tx 523656 epmu d

Fax: 49-89 2399-4465

Funcionario autorizado: Ambroa, J.R.

Teléfono N° 49-89 2399-8012

Formulario PCT/IFEA/416 (enero de 2004)

1235 876
1235

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

(PCT, Cláusula 36 y Norma 70)

Referencia de archivo del Solicitante o agente: 50193-187

PARA OTROS TRAMITES: Véase el Formulario PCT/IPEA/416

Solicitud Internacional No.: PCT/US2''4/020734

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

Fecha de prioridad (día/mes/año): 2-07-2003

Clase de Patente Internacional (IPC) o clase nacional e IPC:

IPC(7): C07D413/14, C07D413/10, C07D487/08, C07D417/14,
A61K31/422, A61P31/04

Solicitante: MERCK & CO. INC. et al

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por la Autoridad de Examen Preliminar Internacional conforme a la Cláusula 35 y se remite al solicitante conforme a la Cláusula 36.

2. El INFORME se compone de un total de 6 páginas, incluyendo esta carátula.

3. Este informe va acompañado también de ANEXOS, que comprenden:

a. [x] enviado al solicitante y a la Oficina Internacional, un total de 35 páginas, a saber:

1236 877
1236

☒ páginas de la memoria descriptiva, reivindicaciones y/o dibujos que se han modificado y constituyen la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (véase la Norma 70.16 y el Artículo 607 de las Instrucciones Administrativas).

☐ páginas que reemplazan a páginas anteriores, pero que esta Autoridad considera que contienen una enmienda que va más allá de la invención de la solicitud internacional presentada, como se indica en el punto 4 del Casillero N° I y el Casillero Suplementario.

b. ☐ (enviado a la Oficina Internacional solamente) un total de (indicar tipo y número de portadores electrónicos), que contienen un listado de secuencias y/o tablas relacionadas con él, en forma legible por computadora, como se indica en el Casillero Suplementario que se Relaciona con el Listado de Secuencias (véase el Artículo 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

☒ Casillero N°I. Fundamento de la opinión

☐ Casillero N° II. Prioridad

☒ Casillero N° III. No establecimiento de opinión sobre la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

☐ Casillero N° IV Falta de unidad de invención

☒ Casillero N° V Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

☐ Casillero N° VI Ciertos documentos citados

☐ Casillero N° VII. Ciertos defectos en la solicitud internacional

☒ Casillero N° VIII Ciertas Observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación del pedido: 17-05-2005

Fecha de finalización del informe: 27-10-2005

Nombre y domicilio para correspondencia de la autoridad del examen preliminar internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 Munich

Tel: 49-89-2399-0. Tx. 523656 epmu d

Fax: 49-89-2399-4465

Funcionario autorizado: Kollmannsberger, M

Teléfono N° 49-89-2399-7364

Formulario PCT/IPEA/409 (Carátula) (enero de 2004)

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional No.PCT/US2004/020734

I. Fundamento del informe

1. Con respecto al idioma, este informe se basa en la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este punto.

[] Este informe se basa en traducciones del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción provista para los propósitos de:

[] la búsqueda internacional (conforme a las Normas 12.3 y 23.1(b))

[] la publicación de la solicitud internacional (conforme a la Norma 12.4)

[] el examen preliminar internacional (conforme a las Normas 55.2 y/o 55.3)

2. Con respecto a los ~~elementos~~ de la solicitud internacional, este informe se basa en (las páginas de reemplazo que se presentaron a la Oficina receptora en respuesta a una invitación conforme a la Cláusula 14 se denominan en este informe "originalmente presentadas" y no se adjuntan a este informe):

880
1239
1239

Memoria descriptiva, Páginas

1-39, 42-44, 46, 1417, 49-51, 54-58, 60-69, 92-100, 104-149
presentadas originalmente

40, 41, 45, 48, 52, 53, 59, 91, 101-103, recibidas el 17-05-
2005 con la carta del 20-04-2005

Reivindicaciones, Números

1-15 recibidas el 17-05-2005 con la carta del 20-04-2005

☐ un listado de secuencias y/o tabla(s) relacionada: véase el
Casillero Suplementario relacionado con Listado de Secuencias

3. ☒ Las enmiendas han dado lugar a la cancelación de:

☐ la memoria descriptiva, pags

☒ reivindicaciones Nos 7,8

☐ figuras, pags/figs

☐ listado de secuencias (especifique):

☐ toda tabla(s) relacionada con el listado de secuencias
(especifique):

4. ☐ Este informe se ha establecido como si (algunas de) las
enmiendas no se hubieran introducido, ya que se ha considerado
que éstas exceden la invención presentada (Norma 70.2(c)):

☐ la memoria descriptiva, pags

☐ reivindicaciones Nos

☐ figuras, pags/figs

1240

☐ listado de secuencias (especifique):

☐ toda tabla(s) relacionada con el listado de secuencias
(especifique):

* Si el punto 4 es aplicable, algunas o todas estas páginas se pueden marcar "reemplazadas".

Formulario PCT/IPEA/409 (enero de 2004)

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/020734

Casillero N° III. No establecimiento de opinión sobre la
novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones sobre si la invención reivindicada parece
novedosa, involucra un paso inventivo (no es obvia) o es
aplicable industrialmente no se han examinado con respecto a:

☐ la solicitud internacional completa

☒ las reivindicaciones N° 14, 15

porque:

☒ la solicitud mencionada, o las reivindicaciones
mencionadas N° 14, 15 se relacionan con la siguiente materia
que no requiere un examen preliminar internacional
(especifique):

882
1241
1241

véase la página aparte

☐ la descripción, las reivindicaciones o los dibujos (indique los elementos particulares a continuación) o las reivindicaciones mencionadas N° son tan poco claras que no se puede formar una opinión sensata (especifique):

☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones mencionadas N° ____ están tan insuficientemente sostenidas por la descripción que no se pudo formar ninguna opinión sensata.

☐ no se ha establecido ningún informe de búsqueda internacional para las reivindicaciones mencionadas N°

☐ el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma establecida en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita ☐ no se ha provisto

☐ no cumple con la norma

la forma legible por computadora ☐ no se ha provisto

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si está solamente en forma legible por computadora, no cumplen con los requisitos técnicos establecidos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Véase la página aparte para más detalles.

Formulario PCT/IPEA/409 (enero de 2004)

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/020734

V. Declaración fundamentada conforme a la Norma 66.2(a)(ii) sobre la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones 1-6, 9-15	SÍ
	Reivindicaciones	NO
Paso Inventivo (IS)	Reivindicaciones 1-6, 9-15	SÍ
	Reivindicaciones	NO
Aplicabilidad industrial(IA)	Reivindicaciones 1-6, 9-15	SÍ
	Reivindicaciones	NO

2. Citas y Explicaciones:

Véase la página aparte

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

Solicitud Internacional N° PCT/US2004/020734

VIII. Ciertas Observaciones sobre la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones acerca de la claridad de las reivindicaciones, la memoria descriptiva y los dibujos o sobre las cuestiones de si las reivindicaciones están completamente sustentadas por la memoria descriptiva:

Véase la página aparte

1243

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (PÁGINA
APARTE)

Solicitud internacional N° PCT/US2004/020734

Referencia Punto III

No establecimiento de opinión sobre la novedad, paso inventivo
y aplicabilidad industrial

Las reivindicaciones 14 y 15 se relacionan con la materia que
esta Autoridad considera cubierta por las disposiciones de la
Norma 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no se formulará
ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de
la materia de estas reivindicaciones (Cláusula 34(4)(a)(I)
del PCT).

Referencia a Punto V

Declaración fundamentada conforme a la Norma 66.2(a)(ii) sobre
la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y
explicaciones que fundamentan dicha declaración.

V-1. Estado del arte

Los siguientes documentos se consideran relevantes para las
reivindicaciones enmendadas:

D1: WO 01/94342 A (DONG A PHARM CO LTD; CHO JONG HWAN (KR); CHOI SUNG HAK (KR); LEE JAE) 13 de diciembre de 2001 (13-12-2001)

D2: WO 03/027083 A (KYORIN SEIYAKU KK; FUKUDA YASUMICHI (JP); MERCK & CO. INC. (US); HAMMON) 3 de abril de 2003 (3-04-2003)

V-2. Novedad (Cláusula 33(3) del PCT)

Los compuesto revelados en D2 difieren de las reivindicaciones relacionadas con la invención 1 en que tienen solamente un sistema de "separador" cíclico y en que el grupo biciclo[3.1.0]-hexano también se une al separador cíclico a través del anillo de 5 miembros en lugar del anillo de 3 miembros. Los compuestos revelados en D2 no tienen el biciclo[3.1.0]-hexano y en cambio presentan diferentes heterociclos en esta posición.

V-3. Paso Inventivo (Cláusula 33(3) del PCT)

El arte previo más cercano se observa en D1 ya que D1 también revela antibióticos oxazolidinona que tienen dos o más sistemas cíclicos unidos al grupo oxazolidinona. El problema que debe resolverse es encontrar otros antibióticos oxazolidinona. La diferencia de las reivindicaciones relacionadas con la invención 1 comparada con D1 radica en la presencia del grupo biciclo[3.1.0]-hexano como sustituyente X. D2 revela antibióticos oxazolidinona que tienen ese sistema de

1245

anillo, pero el grupo biciclo[3.1.0]-hexano se une a través del anillo de 5 miembros y además los compuestos de D2 no tienen el segundo separador cíclico. La solución propuesta no puede derivarse obviamente del arte previo citado.

Referencia a Punto VIII

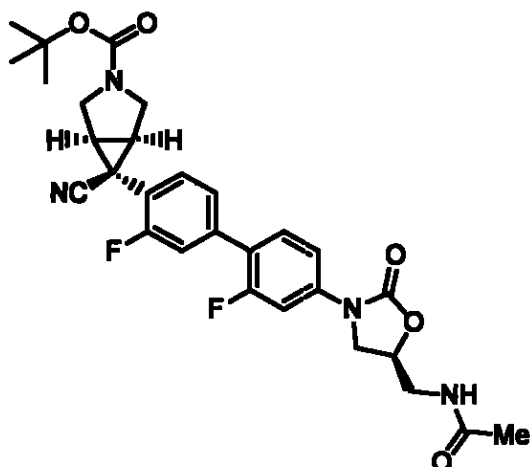
Ciertas Observaciones sobre la solicitud internacional

La reivindicación 10 enmendada contiene un compuesto (el cuarto compuesto de la página 162) que no tiene el grupo azabiciclo[3.1.0] y por lo tanto no está incluido en el alcance de la reivindicación 1 (Cláusula 6 del PCT).

Formulario PCT/Página Aparte/409 (Página 12) (EPO-enero 2004)

1246

EJEMPLO 14



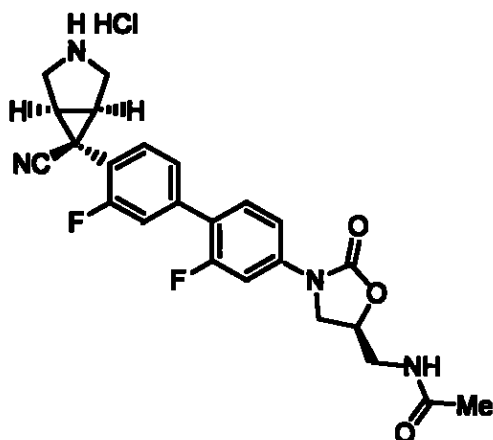
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]-3-fluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

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



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

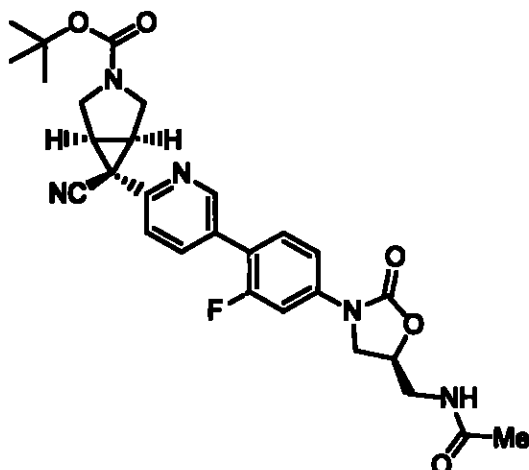
El compuesto del título 15 (290 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]-3-fluorofenil]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (367 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 2.

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

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

EJEMPLO 16

1248



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]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-azabicyclo[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⁺).

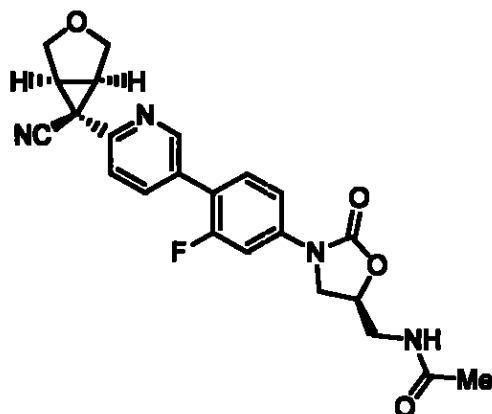
HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₃₁FN₅O₅ (MH⁺): calculado, 536,2309; hallado, 536,2296.

890

1219.
~~1219~~

HRMS (FAB⁺) para C₂₂H₂₂FN₆O₃ (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.

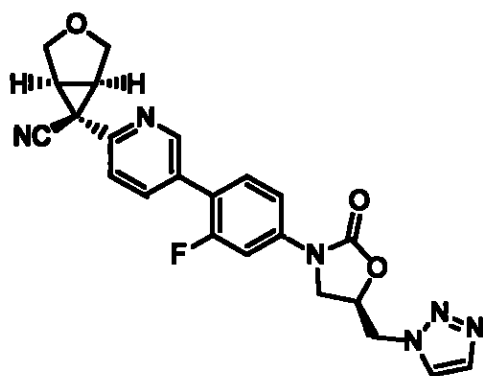
El compuesto del título 22 (302 mg) se preparó a partir de N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]acetamida (378 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridina (337 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo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

MS (EI⁺) m/z: 436 (M⁺).

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

1250

EJEMPLO 23



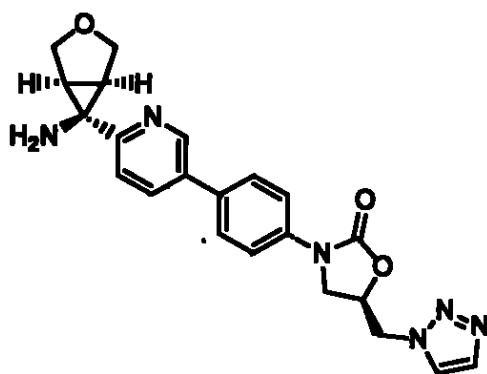
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

MS (FAB⁺) m/z : 519 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₇H₃₁N₅O₅ (MH⁺): calculado, 519,2356; hallado, 519,2382.

EJEMPLO 27

1251



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.

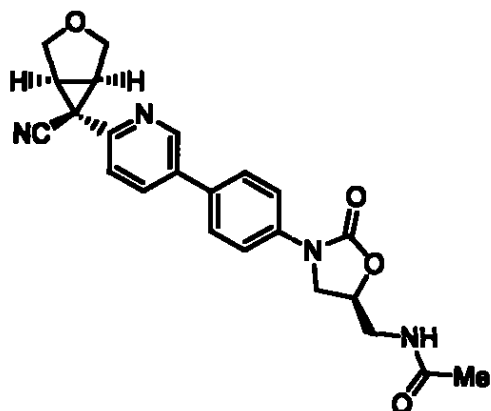
El compuesto del título 27 (210 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-t-butoxicarbonilamino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (310 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 18.

MS (FAB⁺) m/z : 419 (MH⁺).

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

1252

EJEMPLO 28



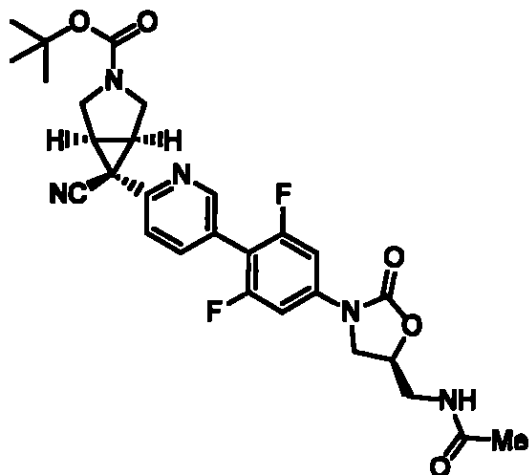
N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]acetamida.

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-Butoxycarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-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-

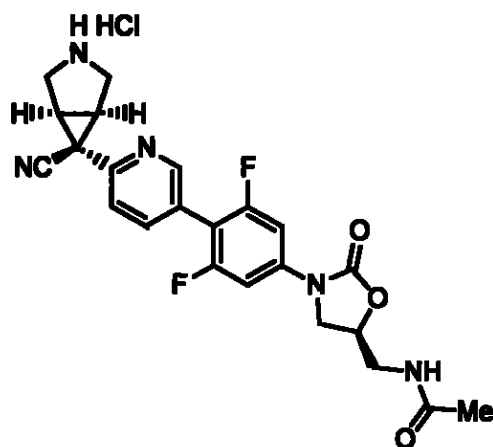
1254

6-il]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



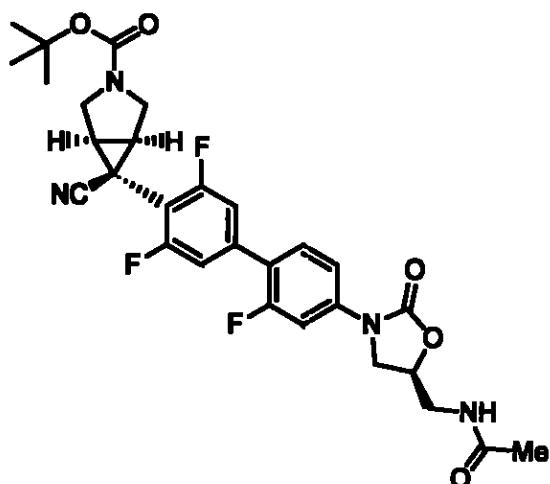
Clorhidrato de N-[5(S)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-6-Ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida.

El compuesto del título 35 (185 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]piridin-5-il]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]acetamida (235 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 2.

MS (FAB⁺) m/z: 454 (MH⁺) (como base libre).

HRMS (FAB⁺) para C₂₃H₂₂F₂N₅O₃ (MH⁺): calculado, 454.1691,; 454,1651.

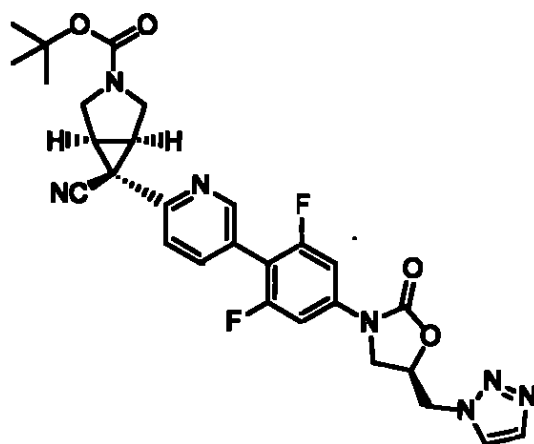
1255

EJEMPLO 36

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

1256



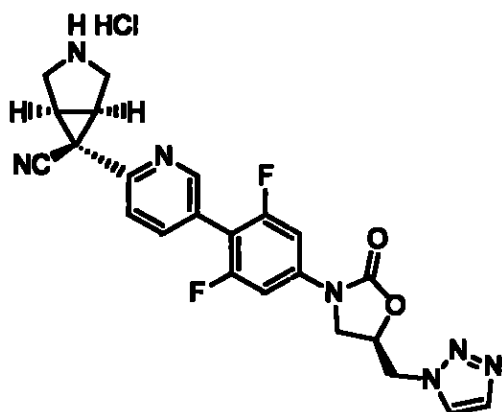
1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridin-5-yl]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol.

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-ylmetil]-1,2,3-triazol (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-yl]piridina (20.0 mg) en la misma forma que se describió en el Ejemplo 31.

MS (FAB⁺) m/z : 564 (MH⁺).

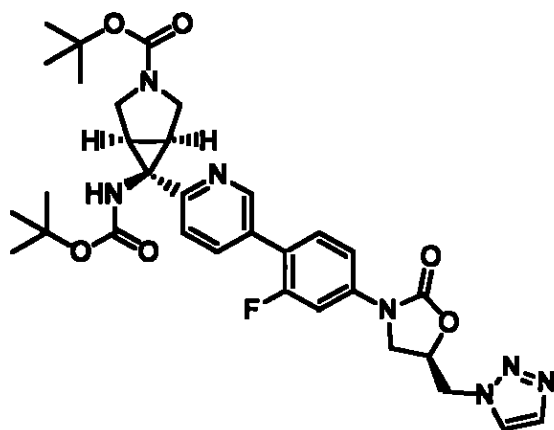
HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₂₈F₂N₇O₄ (MH⁺): calculado, 564,2171; hallado, 564,2147.

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

1258



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

El compuesto del título 90 (473 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)-fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (600 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxycarbonil-6-(t-butoxycarbonil)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridina (702 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 1.

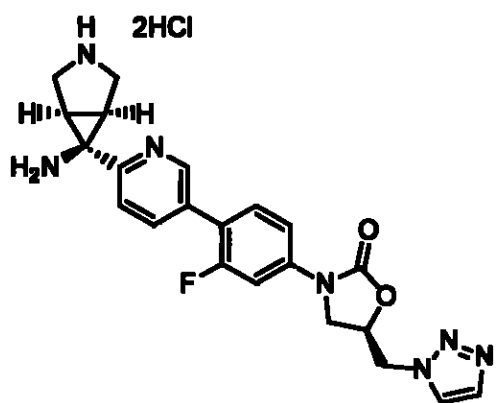
MS (FAB⁺) m/z : 636 (MH⁺).

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

EJEMPLO 91

200

1259

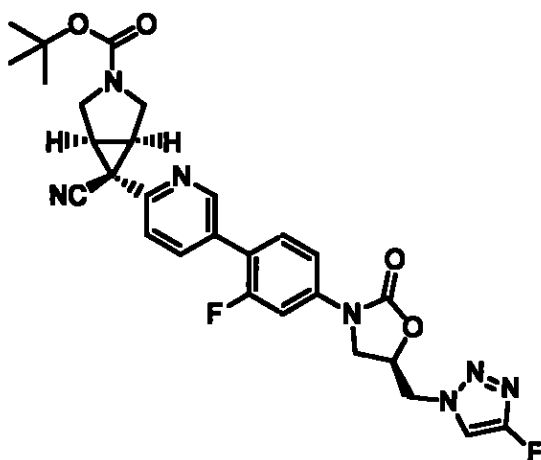
~~1259~~

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

901
1201260

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

EJEMPLO 106



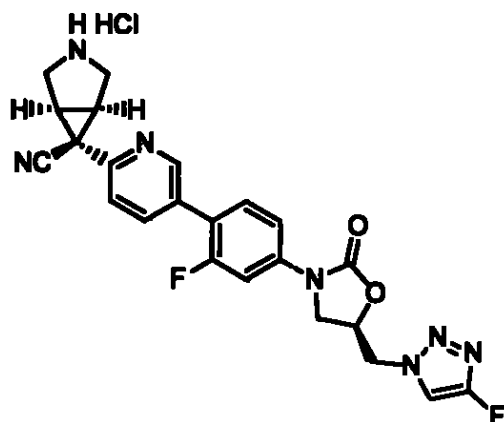
1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-Butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-4-fluoro-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 106 (301 mg) se preparó a partir de 4-fluoro-1-[5(R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolil)fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol (370 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridina (332 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 1.

MS (FAB⁺) m/z: 564 (MH⁺).

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

EJEMPLO 107

1261
202
1261

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

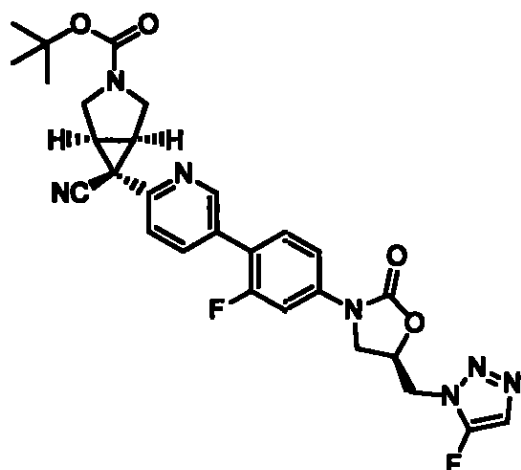
El compuesto del título 107 (231 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-4-fluoro-1,2,3-triazol (290 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 2.

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

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

EJEMPLO 108

1262



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]piridin-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-5-fluoro-1,2,3-triazol.

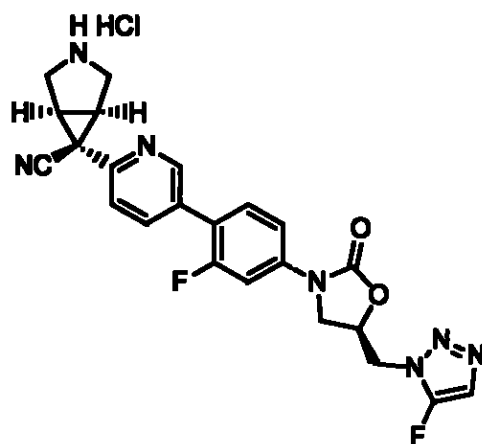
El compuesto del título 108 (169 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-(3-fluoro-4-iodofenil)-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-5-fluoro-1,2,3-triazol (150 mg) y 5-bromo-2-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxycarbonyl-6-ciano-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-6-yl]piridina (202 mg) de la misma forma que la descripta para el EJEMPLO 31.

MS (FAB⁺) m/z : 564 (MH⁺).

HRMS (FAB⁺) para C₂₈H₂₈F₂N₇O₄ (MH⁺): calc., 564,2171; se encontró, 564,2189.

EJEMPLO 109

1263



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

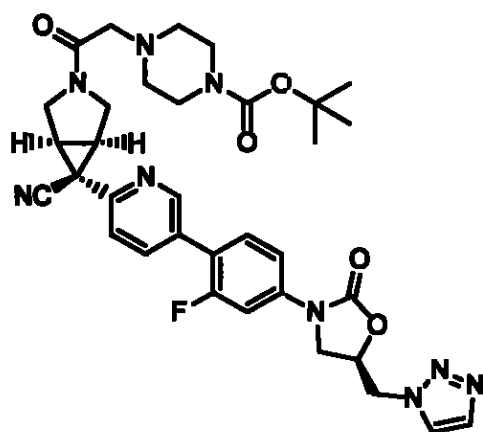
El compuesto del título 109 (118 mg) se preparó a partir de 1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α ,5 α ,6 β)-3-t-butoxicarbonil-6-ciano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-5-fluoro-1,2,3-triazol (151 mg) de la misma forma que la descrita para el EJEMPLO 2.

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

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

EJEMPLO 110

905
~~1264~~ 1264



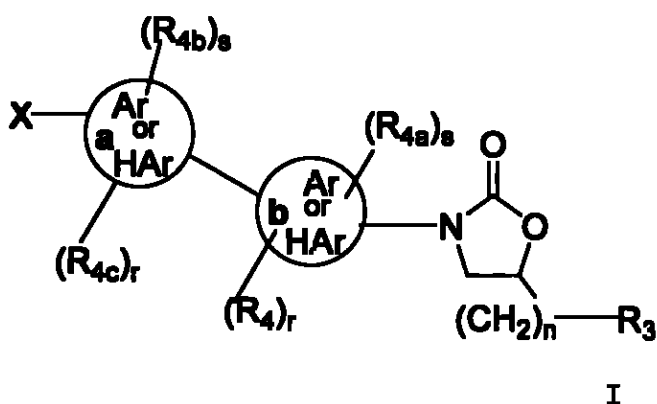
1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-(4-t-Butoxycarbonilpiperazin-1-
 11)acetil-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-il]piridin-5-il]-
 3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol.

El compuesto del título 110 (60,7 mg) se preparó a partir de
 1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-ciano-3-azabicciclo[3.1.0]hexan-
 6-il]-piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-
 1,2,3-

1265

Se reivindica lo siguiente:

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



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

R₁ representa

xvi) hidrógeno,

xvii) (CH₂)_nNR₅R₆,

xviii) CR₇R₈R₉, C(R)₂OR₁₄, CH₂NHR₁₄,

xix) C(=O)R₁₃, C(=NOH)H, C(=NOR₁₃)H, C(=NOR₁₃)R₁₃,

C(=NOH)R₁₃, C(=O)N(R₁₃)₂, C(=NOH)N(R₁₃)₂, NHC(=X₁)N(R₁₃)₂,

NRCO₂R, (C=NH)R₇, N(R₁₃)C(=X₁)N(R₁₃)₂, COOR₁₃, SO₂R₁₄,

N(R₁₃)SO₂R₁₄, N(R₁₃)COR₁₄,

1266

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

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



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



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

Y representa NR^* , O, CN, o $S(O)_p$;



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

1267

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

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

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

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

R₅ y R₆ independientemente representan

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

1208 909
1208

sustituidos con 1-3 halógeno, CN, OH, CF₃, C₁₋₆ alquilo o C₁₋₆ alcoxi;

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

iv) C₁₋₆ alquilosulfonil opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de halógeno, OH, C₁₋₆ alcoxi, amino, hidroxilamino, alcoxilamino, C₁₋₆ aciloxi, o fenilo; dicho fenilo opcionalmente sustituido con grupos 1-3 de halo, OH, C₁₋₆ alcoxi, amino, C₁₋₆ acilamino, CF₃ or C₁₋₆ alquilo;

v) arilosulfonil opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de halógeno, C₁₋₆ alcoxi, OH o C₁₋₆ alquilo;

vi) C₁₋₆ alcoxicarbonil opcionalmente sustituido con 1-3 de halógeno, OH, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ aciloxi, o fenilo, dicho fenilo opcionalmente sustituido con grupos 1-3 de halo, OH, C₁₋₆ alcoxi, amino, C₁₋₆ acilamino, CF₃ o C₁₋₆ alquilo;

- vii) aminocarbonil, C1-6 alquiloaminocarbonil o C1-6 dialquiloaminocarbonil, dichos grupos alquilo opcionalmente sustituidos con grupos 1-3 de halógeno, OH, C1-6 alcoxi o fenilo
- xxiii) cinco a seis heterociclos membrados opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos de halógeno, OH, CN, amino, C1-6 acilamino, C1-6 alquilosulfonilamino, C1-6 alcoxicarbonilamino, C1-6 alcoxi, C1-6 aciloxi o C1-6 alquilo, dicho alquilo opcionalmente sustituido con grupos 1-3 de halógeno, o C1-6 alcoxi;
- xxiv) C3-6 cicloalquilocarbonil opcionalmente sustituido con grupos 1-3 de halógeno, OH, C1-6 alcoxi o CN;
- xxv) benzoil opcionalmente sustituido con grupos 1-3 de halógeno, OH, C1-6 alcoxi, C1-6 alquilo, CF₃, C1-6 alcanoil, amino o C1-6 acilamino;
- xxvi) pirrolilcarbonil opcionalmente sustituido con 1-3 de C1-6 alquilo;
- xxvii) C1-2 aciloxiacetil donde el acil es opcionalmente sustituido con amino, C1-6 alquiloamino, C1-6 dialquiloamino, 4-morfolino, 4-aminofenil, 4-(dialquiloamino)fenil, 4-(glicilamino)fenil; o

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

R7 representa

- i) hidrógeno, halógeno, (CH₂)_pC₃₋₁₀ heterocíclico, CN, CO₂R, CON(R)₂, CHO, (CH₂)₀₋₃NHAc, C(=NOR), OH, C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alquilo, alqueno, hidroxi C₁₋₆ alquilo, (CH₂)₁₋₃NHC(O)C₁₋₆ alquilo, (CH₂)₀₋₃N(C₁₋₆ alquilo)₂, NHCO₂R, -OCOC₁₋₆ alquilo;
- ii) (CH₂)_namino, (CH₂)_nC₁₋₆ alquiloamino, C₁₋₆ acilamino, C₁₋₆ dialquiloamino, hidroxilamino o C₁₋₂ alcóxiamino los cuales pueden todos ser opcionalmente sustituidos en el nitrógeno con C₁₋₆ acil, C₁₋₆ alquilosulfonil o C₁₋₆ alcóxicarbonil, dicho acil y alquilosulfonil opcionalmente sustituidos con 1-2 de halógeno o OH;

R8 y R9 independientemente representa

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

1271

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

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

X2 representa O, S, NH o NSO₂R₁₄;

R10 representa hidrógeno, C₁₋₆ alquilo o CO₂R₁₅;

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

Cada R13 representa independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₆₋₁₀ arilo, NR₅R₆, SR₈, S(O)R₈, S(O)₂R₈, CN, OH, C₁₋₆ alquiloS(O)R, C₁₋₆ alcoxicarbonil, hidroxicarbonil, -OCOarilo, C₁₋₆ acil, C₃₋₇ anillo de carbono membrado opcionalmente interrumpido con 1-4 heteroátomos elegidos de O, S, SO, SO₂, NH y NR₈ donde dichos grupos C₁₋₆ alquilo, arilo o

C₁₋₆ acil pueden ser independientemente sustituidos con 0-3 grupos halógenos, hidroxil, N(R)₂, CO₂R, C₆₋₁₀ arilo, C₅₋₁₀ heteroarilo, o C₁₋₆ alcoxi;

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

R representa hidrógeno o C₁₋₆ alquilo;

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

R₁₄ representa amino, C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, (CH₂)_pC₅₋₁₀heterocicliol, C₁₋₆ haloalquilo, fenilo, dicho alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterocicliol opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos de R₇, cuando R₇ es un amino o grupo hidroxilo o un nitrógeno que forma parte del heterociclo, dicho amino y hidroxil opcionalmente protegidos con un amino o un grupo protector hidroxil;

1273

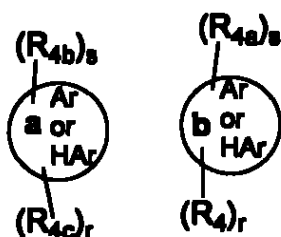
R15 es C₁₋₆ alquilo o bencilo dicho bencilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de halo, OH, C₁₋₆ alcoxi, amino, C₁₋₆ acilamino, o C₁₋₆ alquilo;

R16 es hidrógeno, C₅₋₁₀heteroarilo, C₆₋₁₀arilo, dichos heteroarilo y arilo opcionalmente sustituidos con 1-3 grupos de R7;

p representa 0-2 y

n representa 0-1.

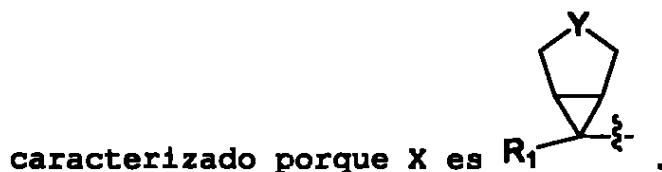
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado porque Ar y HAr de



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

1274

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2

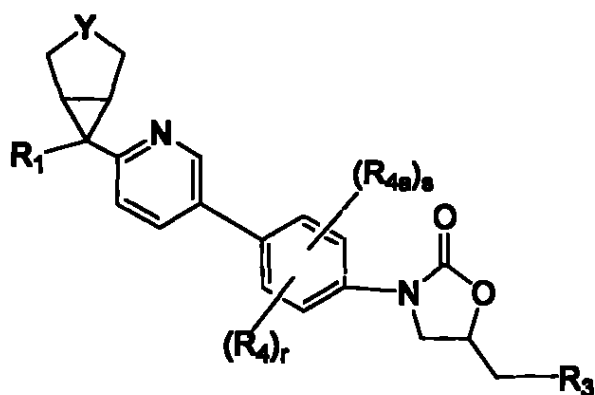


4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 caracterizado porque Y es NR* y R₁ es H, NR₅R₆, CN, OH, r CR₇R₈R₉.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 caracterizado porque R₁ es NR₅R₆, o CN.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 caracterizado porque R₃ es C₅-10 heteroarilo, dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-3 grupos de R₇.

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



1275

Fórmula IV

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

10. Un compuesto que es:

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]piridina-5-il]fenil]-2-oxooxazolidin-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

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

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

1276

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

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

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

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

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

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

1277 1277

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

~~27~~

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

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

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

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

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

1281

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-amino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridina-5-yl]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-1,2,3-triazol,

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

N-[5(S)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-amino-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridina-5-yl]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]acetamida,

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

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]piridina-5-yl]-3,5-difluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]-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-yl]piridina-5-yl]-3-fluorofenil]-2-oxooxazolidin-5-ylmetil]acetamida,

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

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

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

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

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

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

PBA

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

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

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

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

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

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

9027

1286

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1289

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1291

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-[5(R)-3-[3-fluoro-4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-idroksimetil-3-
oksabiklo[3.1.0]heksan-6-il]piridin-5-il]fenil]-2-
oksoksalidil-5-ilmetil]-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[2-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-oksabiklo[3.1.0]heksan-
6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oksoksalidil-5-ilmetil]-
4-fluoro-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-boksikarbonil-6-Ciano-3-
azabiklo[3.1.0]heksan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-
oksoksalidil-5-ilmetil]-4-fluoro-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabiklo[3.1.0]heksan-
6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oksoksalidil-5-ilmetil]-
4-fluoro-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-3-t-boksikarbonil-6-Ciano-3-
azabiklo[3.1.0]heksan-6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-
oksoksalidil-5-ilmetil]-5-fluoro-1,2,3-triazol,

1-[5(R)-3-[4-[4-[(1 α , 5 α , 6 β)-6-Ciano-3-azabiklo[3.1.0]heksan-
6-il]piridin-5-il]-3-fluorofenil]-2-oksoksalidil-5-ilmetil]-
5-fluoro-1,2,3-triazol,

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

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

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

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

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

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

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

1295

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1298 1298

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

242
1301

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US04/020734

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

TOFFENETTI, Judith, L.
McDermott, WM & Emery, LLP
600 3rd Street, N.W.
Washington, DC 20006-3098
ETATS-UNIS D'AMERIQUE1307
2005

Date of mailing (day/month/year) 29 September 2004 (29.09.2004)	
Applicant's or agent's file reference 50193-187	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US04/020734	International filing date (day/month/year) 29 June 2004 (29.06.2004)
International publication date (day/month/year)	Priority date (day/month/year) 02 July 2003 (02.07.2003)
Applicant MERCK & CO., INC. et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR" in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, as the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(a) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Office, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
02 July 2003 (02.07.2003)	60/483,804	US	30 August 2004 (30.08.2004)
24 February 2004 (24.02.2004)	60/548,884	US	30 August 2004 (30.08.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Cruz Juan
Fax/telex No. +41 22 743 14 33	Facsimile No. +41 22 338 89 65 Telephone No. +41 22 338 8139

Form PCT/IB/304 (January 2004)

PCT/US04/020734

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT. NOTIFICACIÓN SOBRE PRESENTACIÓN O REMISIÓN DE DOCUMENTO

DE PRIORIDAD

(Instrucciones Administrativas del PCT, Artículo 411)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: TOFFENETTI, Judith L.

McDermott, Will & Emery LLP

600 13th Street, NW

Washington, DC 20005-3096

Estados Unidos

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Fecha de envío (día/mes/año): 29 de septiembre de 2004 (29-09-2004)

Referencia de archivo del Solicitante o Agente: 50193-187

Solicitud Internacional No.: PCT/US2004/020734

Fecha de Presentación Internacional: 29 de junio de 2004 (29-06-2004)

Fecha de Publicación Internacional (día/mes/año):

Fecha de Prioridad: 2 de julio de 2003 (2-07-2003)

Solicitante: MERCK & CO, INC. et al

1. Por medio de este Formulario, que reemplaza a toda notificación emitida previamente referida a la presentación o

1309

remisión de documentos de prioridad, el solicitante por la presente queda notificado de la fecha de recepción del documento de prioridad por la Oficina Internacional en relación con todas las solicitudes anteriores cuya prioridad se reivindica. A menos que se indique lo contrario con las letras "NR", en la columna de la derecha, o con un asterisco que aparece junto a la fecha de recepción, el documento de prioridad referido se presentó o remitió a la Oficina Internacional en cumplimiento de la Norma 17.1(a) o (b).

2. (Si corresponde) Las letras "NR" que aparecen en la columna de la derecha indican un documento de prioridad que, a la fecha de remisión de este formulario, no había sido recibido aún por la Oficina Internacional conforme a la Norma 17.1(a) o (b). Cuando, conforme a la Norma 17.1(a), el documento de prioridad deba ser presentado por el solicitante ante la Oficina receptora o la Oficina Internacional, pero el solicitante no presente el documento de prioridad dentro del plazo aplicable conforme a esa Norma, se llama la atención del solicitante hacia la Norma 17.1(c) que establece que ninguna Oficina designada podrá pasar por alto la reivindicación de prioridad referida antes de dar al solicitante la oportunidad, al entrar en la fase nacional, de presentar el documento de prioridad dentro de un plazo que sea razonable en las circunstancias.



3. (Si corresponde) Un asterisco(*) que aparece junto a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, indica un documento de prioridad presentado o remitido a la Oficina Internacional pero no en cumplimiento de la Norma 17.1(a) o (b) (el documento de prioridad fue recibido con posterioridad al plazo establecido en la Norma 17.1(a) o el pedido de preparar y remitir el documento de prioridad se presentó ante la Oficina receptora con posterioridad al plazo aplicable conforme a la Norma 17.1(b)). Aún cuando el documento de prioridad no se presentó en cumplimiento con la Norma 17.1(a) o (b), la Oficina Internacional remitirá una copia del documento a las Oficinas designadas, para su consideración. En caso de que esa copia no sea aceptada por la Oficina designada como documento de prioridad, la Norma 17.1(c) establece que ninguna Oficina designada podrá pasar por alto la reivindicación de prioridad referida antes de dar al Solicitante la oportunidad, al entrar en la fase nacional, de presentar el documento de prioridad dentro de un plazo que sea razonable en las circunstancias.

Fecha de la solicitud: 2 de julio de 2003 (2-07-2003)

Solicitud de Prioridad N°: 60/483.904

País u Oficina Regional u Oficina receptora de PCT: Estados Unidos

1311

Fecha de recepción del documento de prioridad: 30 de agosto de 2004 (30-08-2004)

Fecha de la solicitud: 24 de febrero de 2004 (24-02-2004)

Solicitud de Prioridad N°: 60/546.984

País u Oficina Regional u Oficina receptora de PCT: Estados Unidos

Fecha de recepción del documento de prioridad: 30 de agosto de 2004 (30-08-2004)

La Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza. Fax: (41-22) 338.71.40

Funcionario autorizado: Cruz Juan

Fax N° (41-22) 338-8965

Teléfono N° 41-22-338.8239

Formulario PCT/IB/304 (enero de 2004)

1312

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
MAYA RODRIGUEZ CARLOS ORLANDO
Apoderado(a) y/o Representante de
MERCK & CO ., INC.
KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

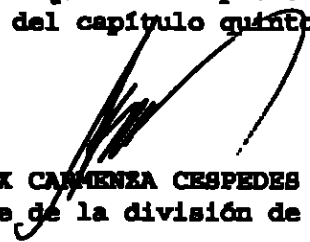
REFERENCIA	Radicación No.	05 131137
	Solicitud internacional	US2004/020734
	Fecha inicio fase nacional	02/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	4302

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CAMBENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 ABR 2006
adpal



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark
Patent
Health Permit
Software
Commercial Name
Design

Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños

Señores
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

4/9
1313

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 05-131137-00002-0000 Fea: 2006-04-08 11:32:58
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII Eje 379 FASENACIONALI
Act 328 CTOINFORMACION Folios: 13

REF: EXPEDIENTE: 05-131137
PATENTE PCT: "ANTIBIOTICOS DE OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDOS
CON UN GRUPO CICLOPROPILO Y DERIVADOS DE LOS
MISMOS"

Estimados señores:

Para que conste en el expediente de la ^M referencia, respetuosamente me permito remitir el Certificado de registro de la empresa **KYORIN PHARMACEUTICAL CO, LTD.** con domicilio en Tokio Japón debidamente legalizado hasta por Apostilla, con su traducción al español. Donde consta la existencia y representación de la sociedad mencionada.

Finiquitada esta diligencia, ruego a usted ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

Atentamente,


CARLOS ORLANDO MAYA R.
C.C. No. 17.117.818 -Bogotá
T.P. No. 17.402. C.S.J.

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufette 245 Parque Central Bavaria
Tel. (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: consultas@tmtamayo.net, carlos.tamayo@tmtamayo.net
www.tmtamayo.com / Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.

囑託人折本優子は、本公証人の面前で、別添文書に署名した。



よって、これを認証する。

平成18年 2月 10日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 霞ヶ関公証役場
東京法務局所属

公 証 人
Notary

満田忠彦

TADAHIKO MITSUDA

証 明



上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成18年 2月 10日

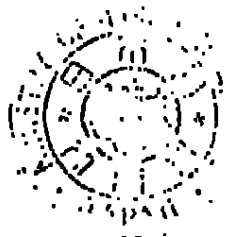
東京法務局長

戸田信久

APOSTILLE

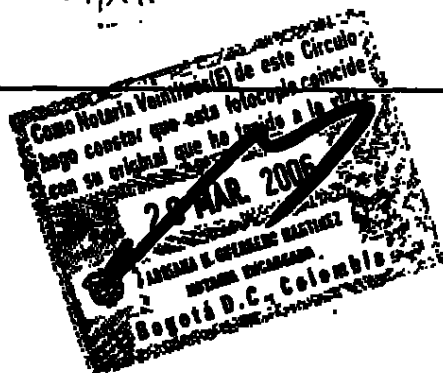
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by TADAHIKO MITSUDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA
5. at Tokyo
6. FEB 10 2006
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 06- NO 001479
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs



DECLARATION

I, Yuko Orimoto, c/o KABUSHIKI KAISHA HIKARI JIMUSYO of Room 424, Marunouchi-Yaesu Building, No.6-2, 2-chome, Marunouchi Chiyoda-ku, Tokyo, Japan, hereby declare:

That I have prepared English document attached hereto which is an abridged translation of the copy of the Commercial Register;

That I am thoroughly familiar with both English and Japanese languages;

That I verily believe that this translation is complete and correct to the best of my knowledge.

Dated this 10th day of February, 2006.

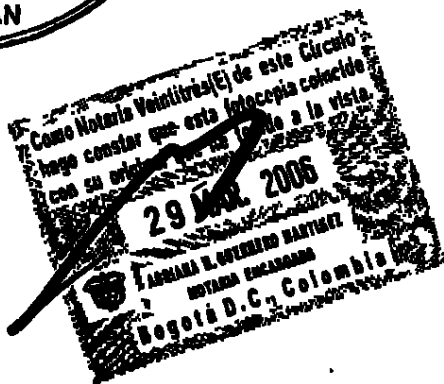
Yuko Orimoto

Yuko Orimoto

This is to certify that this document
was subscribed before me by the above-named
person(s) on this day.



Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



THE COMMERCIAL REGISTER

5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo
Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
Corporation No. 0199-01-014792

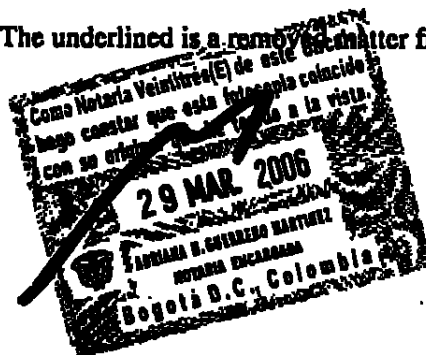
Trade Name	Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.	
Head Office	5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo	
Method of Public Notice	Public notice shall be made in Nippon Keizai Shinbun issued in Tokyo.	
Required matters to obtain an information on balance sheet	http://www.kyorin-pharm.co.jp/	Equipped on May 12, 2005
		Registered on May 24, 2005
Date of Establishment of the Corporation	December 4, 1940	
Purpose of Business	(1) Manufacture; sales and purchase; export and import of prescription medicines, quasi-drugs, drugs for animal, diagnostic reagents, industrial chemicals, agricultural chemicals, poisonous/deleterious substances except prescription medicines, hygienic goods and sanitary goods (2) Manufacture; sales and purchase; export and import of instruments for medical application, medical devices, instruments for measurement and instruments for fine health (3) Manufacture; sales and purchase; export and import of chemical foods, health foods, nutritional foods, food ingredients, perfumes and cosmetics (4) Manufacture; sales and purchase; export and import of papers and converted papers; oil and fats for fuel (5) Manufacture; sales and purchase; export and import of food goods (6) Manufacture; sales and purchase; export and import of machineries/apparatus for electric communication, optical apparatus, devices for packaging, ceramics, desk equipments, daily necessities, groceries and fiber products for apparel (7) Management; sales and purchase; and lease of real estate and sports facilities (8) Printing and publishing (9) Agency for advertising and publicity (10) Leasing of general products (11) Warehousing, cargo distributing, and forwarding (12) Offering services for information processing and information providing (13) Treatment of medical wastes (14) Production; sales and purchase; export and import of laboratory animals and commission of safety test for medicines (15) Loan of money; purchase and sale of securities (16) Becoming investor of business which concerns the aforementioned business and its related business	
(Translation Omitted)	(Translation Omitted)	

This document is to certify that the above is the valid matters recorded on the Commercial Register.

January 31, 2006
Tokyo Legal Affairs Bureau
Registrar Motoyuki Ohba (scal)

Docket No. Tsu 245790

* The underlined is a removed matter from the Register.



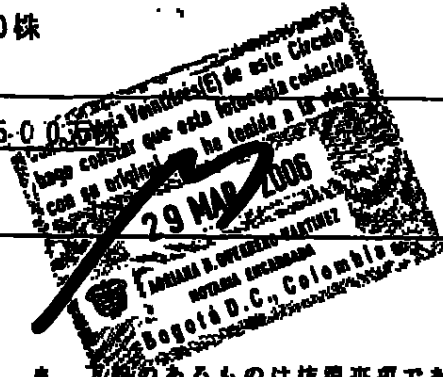
1316

1317

履歴事項全部証明

東京都千代田区神田駿河台二丁目5番地
杏林製薬株式会社
会社法人等番号 0199-01-014792

商 号	杏林製薬株式会社	
本 店	東京都千代田区神田駿河台二丁目5番地	
公告をする方法	日本経済新聞に掲載する	
貸借対照表に係る情報の提供を受けるために必要な事項	http://www.kyorin-pharm.co.jp/	平成17年 5月12日設定
		平成17年 5月24日登記
会社成立の年月日	昭和15年12月4日	
目 的	1. 医薬品、医薬部外品、動物用医薬品、診断試薬、工業薬品、農薬、医薬品を除く毒物・劇物、衛生材料、衛生用品の製造売買および輸出、輸入。 2. 医療用機器、医療用具、計量機器、健康機器の製造売買および輸出、輸入。 3. 化学食品、健康食品、栄養食品、食品添加物、香料、化粧品の製造売買および輸出、輸入。 4. 紙類および加工紙、燃料用油脂の売買および輸出、輸入。 5. 食料品の売買および輸出、輸入。 6. 電気通信機械器具、光学機器、包装用機器、陶磁器、事務用品、日用品、雑貨、衣料用繊維製品の売買および輸出、輸入。 7. 不動産、スポーツ施設の管理、売買および賃貸借。 8. 印刷業および出版業。 9. 宣伝広告代理業。 10. 総合リース業。 11. 倉庫業および貨物運送取扱事業ならびに運送代理店業。 12. 情報処理サービス業ならびに情報提供サービス業。 13. 医療廃棄物処理業。 14. 実験用動物の生産、販売および輸出、輸入ならびに医薬品の安全性試験の受託。 15. 金銭の貸付、有価証券等の売買。 16. 前各号に附帯または関連する一切の事業および関連する事業に対する投資。	
一単元の株式の数	1000株	
発行する株式の総数	3億4500株	平成14年 6月27日変更
		平成14年 7月10日登記



整理番号 ツ245790

* 斜線のあるものは抹消事項であることを示す。

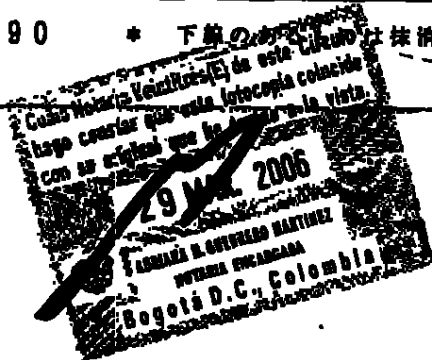
東京都千代田区神田駿河台二丁目5番地
杏林製菓株式会社
会社法人等番号 0199-01-014792

	3億3292万1904株	平成17年11月29日変更
		平成17年12月 1日登記
	2億9700万株	平成18年 1月18日変更
		平成18年 1月23日登記
発行済株式の総数 並びに種類及び数	発行済株式の総数 8634万6246株	平成13年11月20日変更
		平成13年12月 3日登記
	発行済株式の総数 7426万8150株	平成17年11月29日変更
		平成17年12月 1日登記
資本の額	金43億1731万2300円	平成13年11月20日変更
		平成13年12月 3日登記
名義書換代理人の 氏名及び住所並び に営業所	東京都千代田区丸の内一丁目5番1号 みずほ信託銀行株式会社 本店 平成13年11月26日変更	平成13年11月26日登記
	東京都中央区八重洲一丁目2番1号 みずほ信託銀行株式会社 本店 平成15年 3月12日変更	平成15年 3月12日登記
役員に関する事項	取締役 荻原 郁夫	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月18日登記
	取締役 荻原 郁夫	平成15年 6月26日重任
		平成15年 7月18日登記
	取締役 荻原 郁夫	平成17年 6月24日重任
		平成17年 7月 1日登記
	取締役 荻原 年	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月18日登記
	取締役 荻原 年	平成15年 6月26日重任
		平成15年 7月18日登記
	取締役 荻原 年	平成17年 6月24日重任
		平成17年 7月 1日登記

整理番号 ツ245790

* 下線の数字は抹消事項であることを示す。

2/7



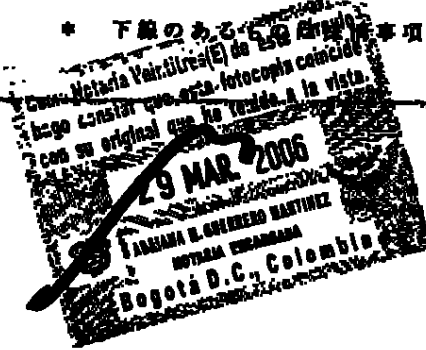
1319

	<u>取締役</u>	<u>内 田 廣</u>	平成13年 6月28日重任
			平成13年 7月18日登記
	<u>取締役</u>	<u>内 田 廣</u>	平成15年 6月26日重任
			平成15年 7月18日登記
	<u>取締役</u>	<u>内 田 廣</u>	平成17年 6月24日重任
			平成17年 7月 1日登記
	<u>取締役</u>	<u>古 城 格</u>	平成13年 6月28日重任
			平成13年 7月18日登記
	<u>取締役</u>	<u>古 城 格</u>	平成15年 6月26日重任
			平成15年 7月18日登記
	<u>取締役</u>	<u>古 城 格</u>	平成17年 6月24日重任
			平成17年 7月 1日登記
	<u>取締役</u>	<u>中 山 威 夫</u>	平成13年 6月28日重任
			平成13年 7月18日登記
			平成15年 6月26日退任
			平成15年 7月18日登記
	<u>取締役</u>	<u>吉 岡 祐 幸</u>	平成13年 6月28日重任
			平成13年 7月18日登記
			平成15年 6月26日退任
			平成15年 7月18日登記
	<u>取締役</u>	<u>前 田 明 利</u>	平成13年 6月28日重任
			平成13年 7月18日登記
	<u>取締役</u>	<u>前 田 明 利</u>	平成15年 6月26日重任
			平成15年 7月18日登記
			平成16年 6月25日辞任
			平成16年 6月30日登記

整理番号 ツ245790

* 下線のある5名は事項であることを示す。

3/7



1320

東京都千代田区神田駿河台二丁目5番地
杏林製薬株式会社
会社法人等番号 0199-01-014792

	<u>取締役</u> 野 波 一 雄	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月18日登記
	<u>取締役</u> 野 波 一 雄	平成15年 6月26日重任
		平成15年 7月18日登記
		平成17年 6月24日退任
		平成17年 7月 1日登記
	<u>取締役</u> 松 田 孝	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月18日登記
	<u>取締役</u> 松 田 孝	平成15年 6月26日重任
		平成15年 7月18日登記
		平成16年 6月25日辞任
		平成16年 6月30日登記
	<u>取締役</u> 大 久 保 秀 夫	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月18日登記
	<u>取締役</u> 大 久 保 秀 夫	平成15年 6月26日重任
		平成15年 7月18日登記
		平成17年 6月24日退任
		平成17年 7月 1日登記
	<u>取締役</u> 宮 下 征 佑	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月18日登記
	<u>取締役</u> 宮 下 征 佑	平成15年 6月26日重任
		平成15年 7月18日登記
		平成16年 6月25日辞任
		平成16年 6月30日登記

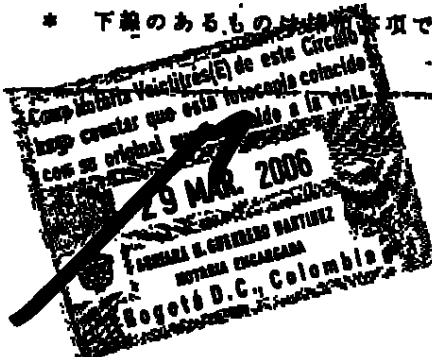
整理番号 ツ245790



事項であることを示す。

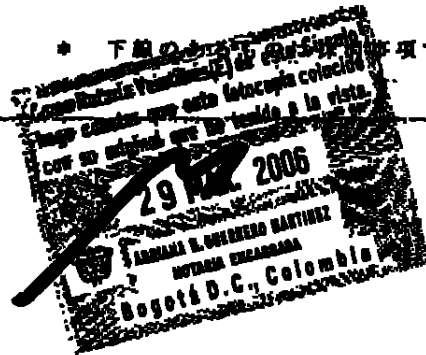
1321

	<u>取締役</u>	<u>赤 羽 晏</u>	平成13年 6月28日重任
			平成13年 7月18日登記
	<u>取締役</u>	<u>赤 羽 晏</u>	平成15年 6月26日重任
			平成15年 7月18日登記
			平成16年 6月25日辞任
			平成16年 6月30日登記
	<u>取締役</u>	<u>久 野 鈴 二</u>	平成13年 6月28日重任
			平成13年 7月18日登記
	<u>取締役</u>	<u>久 野 鈴 二</u>	平成15年 6月26日重任
			平成15年 7月18日登記
			平成16年 6月25日辞任
			平成16年 6月30日登記
	<u>取締役</u>	<u>天 野 善 純</u>	平成13年 6月28日重任
			平成13年 7月18日登記
	<u>取締役</u>	<u>天 野 善 純</u>	平成15年 6月26日重任
			平成15年 7月18日登記
	<u>取締役</u>	<u>天 野 善 純</u>	平成17年 6月24日重任
			平成17年 7月 1日登記
	<u>取締役</u>	<u>田 草 川 敏 朗</u>	平成13年 6月28日重任
			平成13年 7月18日登記
	<u>取締役</u>	<u>田 草 川 敏 朗</u>	平成15年 6月26日重任
			平成15年 7月18日登記
	<u>取締役</u>	<u>田 草 川 敏 朗</u>	平成17年 6月24日重任
			平成17年 7月 1日登記



1322

	<u>取締役</u> <u>五 賀 豊 三</u>	平成14年 6月27日就任
		平成14年 7月10日登記
	<u>取締役</u> <u>五 賀 豊 三</u>	平成15年 6月26日重任
		平成15年 7月18日登記
		平成16年 6月25日辞任
		平成16年 6月30日登記
	<u>取締役</u> <u>平 井 敬 二</u>	平成14年 6月27日就任
		平成14年 7月10日登記
	<u>取締役</u> <u>平 井 敬 二</u>	平成15年 6月26日重任
		平成15年 7月18日登記
	<u>取締役</u> <u>平 井 敬 二</u>	平成17年 6月24日重任
		平成17年 7月 1日登記
	<u>取締役</u> <u>山 下 正 弘</u>	平成16年 6月25日就任
		平成16年 6月30日登記
	<u>取締役</u> <u>山 下 正 弘</u>	平成17年 6月24日重任
		平成17年 7月 1日登記
	<u>取締役</u> <u>穂 川 稔</u>	平成17年 6月24日就任
		平成17年 7月 1日登記
	<u>東京都中野区東中野一丁目14番9号</u> <u>代表取締役</u> <u>荻 原 郁 夫</u>	平成13年 6月28日重任
		平成13年 7月18日登記
	<u>東京都中野区東中野一丁目14番9号</u> <u>代表取締役</u> <u>荻 原 郁 夫</u>	平成15年 6月26日重任
		平成15年 7月18日登記
	<u>東京都中野区東中野一丁目14番9号</u> <u>代表取締役</u> <u>荻 原 郁 夫</u>	平成17年 6月24日重任
		平成17年 7月 1日登記



1323

	<u>監査役</u>	<u>深 代 廣 行</u>	平成14年 6月27日重任
			平成14年 7月10日登記
	<u>監査役</u>	<u>深 代 廣 行</u>	平成17年 6月24日重任
			平成17年 7月 1日登記
	<u>監査役</u>	<u>小 林 健 剛</u>	平成12年 6月29日重任
			平成12年 7月11日登記
	<u>監査役</u>	<u>小 林 健 剛</u>	平成15年 6月26日重任
			平成15年 7月18日登記
	<u>監査役</u>	<u>水 谷 嘉 孝</u>	平成14年 6月27日重任
			平成14年 7月10日登記
			平成17年 6月24日退任
			平成17年 7月 1日登記
	<u>監査役</u>	<u>川 崎 俊</u>	平成13年 6月28日就任
			平成13年 7月18日登記
			平成16年 6月25日退任
			平成16年 6月30日登記
<u>監査役</u>	<u>小 幡 雅 二</u>	平成16年 6月25日就任	
		平成16年 6月30日登記	
<u>監査役</u>	<u>宮 下 征 佑</u>	平成17年 6月24日就任	
		平成17年 7月 1日登記	
登記記録に関する事項	平成元年法務省令第15号附則第3項の規定により 平成11年 5月20日移記		

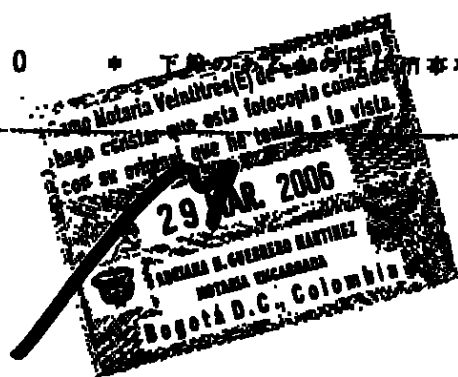
これは登記簿に記録されている閉鎖されていない事項の全部であることを証明した書面である。

平成18年 1月31日
東京法務局
登記官

大庭元行



整理番号 ツ245790



本事項であることを示す。

1324

TRADUCCIÓN PÚBLICA-----

[En la parte superior de la página 1 del documento aparece un texto en otro idioma]-----

APOSTILLA-----

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

1. País: JAPÓN-----

Este documento público-----

2. ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA-----

3. actuando en su carácter de Escribano de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio-----

4. lleva el sello/timbre de TADAHIKO MITSUDA-----

Certificado-----

5. en Tokio-----

6. a los 10 días del mes de febrero del año 2006-----

7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores-----

8. N° 001479-----

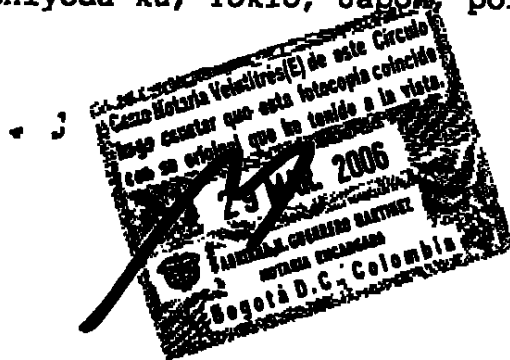
9. Sello/Timbre: [Aparece un sello con una leyenda en otro idioma y en idioma inglés que reza:] MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES. JAPÓN-----

10. Firma: [Aparece una firma ilegible y una aclaración de firma que reza:] Kazutoyo OYABE. Por el Ministro de Relaciones Exteriores-----

Inscripción N° 250-----

DECLARACIÓN JURADA-----

Yo, Yuko Orimoto, a cargo de KABUSHIKI KAISHA HIKARI JIMUSYO de Oficina 424, Marunouchi-Yaesu Building, N° 6-2, 2-chome, Marumouchi Chiyoda-ku, Tokio, Japón, por la presente declaro:-



Que he preparado el documento en idioma inglés adjunto a la presente que es una traducción abreviada de la copia del Registro Comercial;-----

Que conozco los idiomas inglés y japonés;-----

Que a mi leal saber y entender esta traducción es fiel.-----

Fecha a los 10 días del mes de febrero del año 2006.-----

[Aparece una firma ilegible y una aclaración de firma que reza:] Yuko Orimoto-----

Por la presente certifico que la persona nombrada anteriormente suscribió por ante mí el presente documento en la fecha.-----

[Aparece una firma ilegible y una aclaración de firma que reza:] TADAHIKO MITSUDA. ESCRIBANO-----

[Aparece un sello que reza:] Oficina de Asuntos Legales de Tokio. ESCRIBANO. 1-1, 2Chome Uchisaiwaicho. CHIYODA-KU. TOKIO. JAPÓN-----

EL REGISTRO COMERCIAL-----

5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio-----

Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.-----

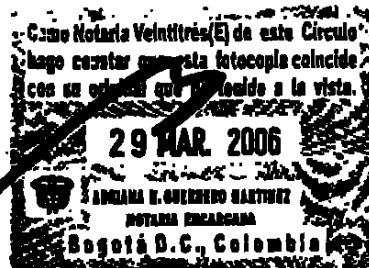
Sociedad Anónima N° 0199-01-014792-----

Nombre Comercial: Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.-----

Casa Matriz: 5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio----

Forma de Edicto: El edicto se hará en el Nippon Kizai Shinbun editado en Tokio-----

Material requerido para obtener información acerca del balance: <http://www.kyorin-pharm.co.jp/>. Equipada el 12 de mayo de 2005. Registrada el 24 de mayo de 2005-----



NOTA V.C.
REDUCCION
L.R. 12.312.

ARMIZ
SA MITSUDA
MI-2.5.1

025

Fecha de Constitución de la Sociedad Anónima: 4 de diciembre de 2004-----

Objeto Comercial: (1) Fabricación; venta y compra; exportación e importación de medicamentos de venta con receta, quasidroga, drogas para animales, reactivos de diagnóstico, productos químicos industriales, productos agroquímicos, sustancias venenosas/nocivas excepto medicamentos de venta con receta, productos higiénicos y productos sanitarios. (2) Fabricación; venta y compra; exportación e importación de instrumentos para aplicación médica, dispositivos médicos, instrumentos para medición e instrumentos para la salud. (3) Fabricación; venta y compra; exportación e importación de alimentos químicos, alimentos naturales, alimentos nutricionales, ingredientes de alimentos, perfumes y cosméticos. (4) Fabricación; venta y compra; exportación e importación de papeles convertidos; aceite y grasas para combustible. (5) Fabricación; venta y compra; exportación e importación de productos alimenticios. (6) Fabricación; venta y compra; exportación e importación de maquinarias/aparatos para comunicación eléctrica, aparatos ópticos, dispositivos para envasado, cerámica, equipos de escritorio, necesidades diarias, productos comestibles y productos de fibra para vestimenta. (7) Administración; venta y compra; alquiler de bienes inmuebles e instalaciones deportivas. (8) Impresión y publicación. (9) Agencia de publicidad y publicidad. (10) Alquiler de productos generales. (11) Depósito, distribución de carga y transporte. (12) Oferta de servicios para



procesamiento de información y provisión de información. (13)
 Tratamiento de desperdicios médicos. (14) Producción; venta y
 compra; exportación e importación de animales de laboratorio y
 realización de ensayos de seguridad para medicamentos. (15)
 Préstamo de dinero; compra y venta de acciones. (16) Inversión
 en actividades comerciales que se refieren a la actividad
 comercial mencionada y sus actividades comerciales
 relacionadas.-----

(Traducción Omitida). (Traducción Omitida)-----

El presente documento certifica que el que antecede es
 material válido registrado en el Registro Comercial.-----

31 de enero de 2006-----

Oficina de Asuntos Legales de Tokio-----

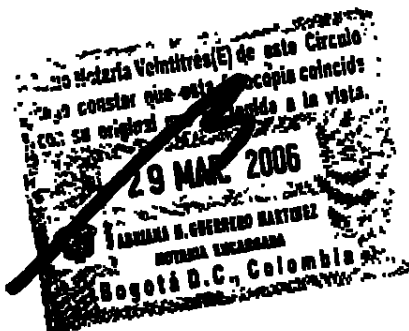
Funcionario del Registro: Motolyuki Ohba (sello)-----

Expediente N° Tsu 245790-----

*La parte subrayada es material removido del Registro.-----

[Siguen 7 páginas con el texto en otro idioma]-----

CERTIFICO QUE LA QUE ANTECEDE ES TRADUCCIÓN FIEL AL ESPAÑOL
 DEL DOCUMENTO ORIGINAL REDACTADO EN IDIOMA INGLÉS QUE TUVE A
 MI VISTA Y AL CUAL ME REMITO EN BUENOS AIRES A LOS DOS DÍAS
 DEL MES DE MARZO DEL AÑO DOS MIL-----



MARIA VICTORIA ANAUZ
 ABOGADA PÚBLICA
 C. R. 24.333-70.33-24.33

NOTA ANAUZ
 PARA FISCAL
 00.33-24.33



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark
Patent
Health Permit
Software
Commercial Name
Design

1/22 1026

Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños

Señores
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 05-131137-00003-0000 Fax: 2008-04-27 14:33:18
Dep. 2020 NUEVAS CREACIONES
Tte. 11 PATENTE Tte. 379 FASE NACIONAL II

REF: EXPEDIENTE: 05-131137
PATENTE PCT: "ANTIBIOTICOS DE OXAZOLIDINONAS SUSTITUIDOS
CON UN GRUPO CICLOPROPILO Y DERIVADOS DE LOS
MISMOS"

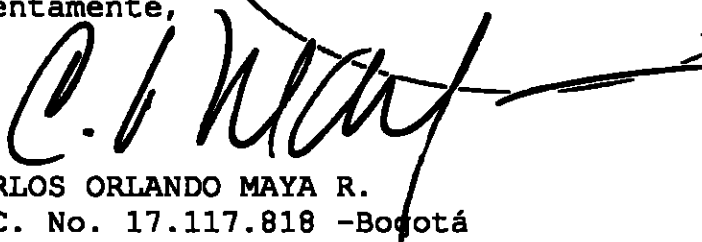
Act 2da COTINFORMACION Folios: 28

Estimados señores:

Para que conste en el expediente de la referencia, respetuosamente me permito remitir el Acta de Constitución de la sociedad **MERK & CO. INC.** con domicilio en New Jersey, Estados Unidos de América debidamente legalizada hasta por Apostilla, con su traducción al español, donde consta la existencia y representación de la sociedad mencionada.

Finiquitada esta diligencia, ruego a usted ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

Atentamente,


CARLOS ORLANDO MAYA R.
C.C. No. 17.117.818 -Bogotá
T.P. No. 17.402. C.S.J.

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufette 245 Parque Central Bavaria
Tel. (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: consultas@tmtamayo.net, carlos.tamayo@tmtamayo.net
www.tmtamayo.com / Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.

2
132

APOSTILLE

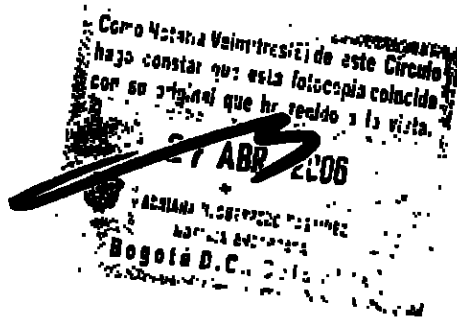
(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
BRADLEY I ABELOW
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
STATE TREASURER
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
STATE OF NEW JERSEY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 9TH DAY OF MARCH 2006
7. BY: Bradley I. Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A253566
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

Bradley Abelow



1328

STATE OF NEW JERSEY
DEPARTMENT OF TREASURY
FILING CERTIFICATION (CERTIFIED COPY)

MERCK & CO., INC.

I, the Treasurer of the State of New Jersey,
do hereby certify, that the above named business
did file and record in this department the below
listed document(s) and that the foregoing is a
true copy of the
Certificate of Incorporation
as the same is taken from and compared with the
original(s) filed in this office on the date set
forth on each instrument and now remaining on file
and of record in my office.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have
hereunto set my hand and
affixed my Official Seal
at Trenton, this
9th day of March, 2006



Bradley Abelow

Bradley I. Abelow

Acting State Treasurer

Como Notaria Valiente(s) de este Circulo
hago constar que esta fotocopia coincide
con el original que he tenido a la vista.
27 MAR. 2006

4
1329

CERTIFICATE OF INCORPORATION

of

MERCK & CO., INC.

WE, THE UNDERSIGNED, do hereby associate ourselves into a corporation under and by virtue of the provisions of the Act of the Legislature of the State of New Jersey entitled "An Act Concerning Corporations (Revision of 1896)", and the several Acts amendatory thereof and supplemental thereto, for the purposes hereinafter named, and in making this our Certificate of Incorporation, do certify as follows:

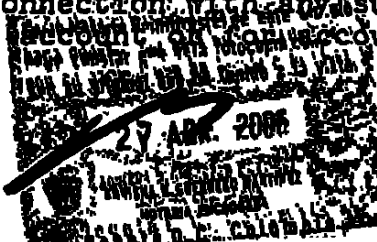
FIRST: The name of the Corporation is MERCK & CO., INC.

SECOND: The location of its principal office in the State of New Jersey is at Lincoln Avenue, Rahway, in the County of Union, and the name of the Agent therein and in charge thereof upon whom process against the Corporation may be served is John A. Garvin.

THIRD: The objects for which the Corporation is formed are as follows:

To carry on upon its own account or for account of others, or otherwise, the business of chemical manufacturers, importers, exporters, manufacturers and dealers in chemical, pharmaceutical, medicinal and other preparations and drugs and chemicals;

2 To buy, sell, manufacture, refine, manipulate, import, export and deal in all substances, apparatus and things capable of being used in connection with any such business as aforesaid, upon its own account or on account of others, or otherwise;



1330 7390

To construct or otherwise acquire, maintain or alter any buildings, works or mines necessary or convenient for the purposes of the company;

To carry on the business of warehousing and all businesses incidental thereto, including the issuing of warehouse receipts, negotiable or otherwise, and the making of advances or loans upon the security of goods warehoused;

To maintain and conduct stores for the sale of any articles of commerce at wholesale or retail or both;

To apply for, obtain, register, purchase, lease or otherwise acquire, and to hold, use, own, exercise, develop, operate, apply for, introduce, sell, assign, grant licenses in respect of, let or otherwise dispose of any patents, inventions, improvements and processes, whether or not secured under letters patent of the United States or of any foreign country, trade marks and trade names, in relation to any of the other purposes herein stated; and to acquire, use, exercise or otherwise turn to gain, licenses in respect of any such patents, inventions, processes or the like or any such property or rights;

To act as commercial or general agent for individuals, partnerships or other corporations engaged in any business similar or allied to that hereinabove described, or in any business in which any product of this corporation is employed;

To purchase, acquire, hold and dispose of the stocks, bonds and other evidences of indebtedness of any corporation, domestic or foreign, and to issue in exchange therefor its stocks, bonds or other obligations;

To do and transact all acts, businesses, and things incident to or in any manner connected with, or necessary or convenient to carry out, any of the purposes or objects above generally expressed;

3 To conduct its business in any or all of its branches, so far as may be permitted by law in the State of New Jersey and in the other States of the United States of America and in the Territories of the United States and in the District of Columbia, and any or all of the dependencies and colonies of the United States of America and any foreign countries;

1337

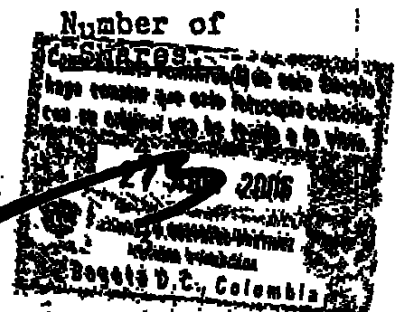
In general, to do any and all things and exercise any and all powers which it might now or hereafter be lawful for the Corporation to do or exercise under and in pursuance of the General Corporation Act of the State of New Jersey or of any other law which may be now or hereafter applicable to the Corporation.

The foregoing clauses shall be construed both as objects and powers, but without in any particular limiting any of the powers which may now or hereafter be conferred upon the Corporation by the General Corporation Act of New Jersey or any other Act now or hereafter applicable to the Corporation.

FOURTH: The amount of the total authorized capital stock of the Corporation is One hundred thousand (100,000) shares, all of which are of one class and without nominal or par value. The amount of capital stock with which it will commence business is ten (10) shares of said stock without nominal or par value.

FIFTH: The names and post office addresses of the incorporators and the number of shares subscribed for by each are as follows:

<u>Names</u>	<u>Post Office Addresses</u>
Alfred Jaretzki, Jr.	49 Wall Street, New York, N.Y.
Loring W. Post	49 Wall Street, New York, N.Y.
Emery J. Woodall	49 Wall Street, New York, N.Y.



SIXTH: The period of existence of the Corporation is unlimited.

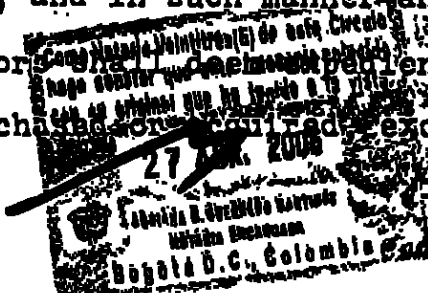
1332

SEVENTH: The number of directors of the Corporation shall be fixed from time to time by the By-Laws, and the Board of Directors may be increased or decreased as may be provided by the By-Laws. The By-Laws may prescribe the number of directors necessary to constitute a quorum of the Board of Directors, which number may be less than a majority of the whole Board of Directors.

At all elections of directors each stockholder shall be entitled to as many votes as shall equal the number of his shares of stock multiplied by the number of directors to be elected and he may cast all of such votes for a single director or may distribute them among the number to be voted for or any two or more of them as he may see fit.

The Board of Directors shall have power from time to time to fix and determine, and to vary, the amount of the working capital of the Corporation, and to direct and determine the use and disposition of any surplus or net profits; and the amount of the surplus and of the net profits of the Corporation to be reserved before the payment of any dividend shall rest wholly in the discretion of the Board of Directors. The Board of Directors in its discretion may use and apply any of the surplus or accumulated profits of the Corporation in purchasing or acquiring shares of its own capital stock to such extent, and in such manner and upon such terms as the Board of Directors shall deem prudent, and it may resell its shares so purchased or acquired, except that such shares shall not be

5



8
1333

resold if they have been retired for the purpose of decreasing the capital stock of the Corporation as provided by law.

The Board of Directors, by a vote of a majority of the whole Board, may appoint from the directors such committees as they may deem judicious; and to such extent as shall be provided in the resolution of the Board or in the By-Laws, may delegate to such committees all or any of the powers of the Board of Directors which may be lawfully delegated, and such committees shall have and thereupon may exercise all or any of the powers so delegated to them. The Board of Directors of the Corporation or the By-Laws may provide the number of members necessary to constitute a quorum of any committee and the number of affirmative votes necessary for action by any committees.

Any officer and any employee elected or appointed by the Board of Directors may be removed (except from the office of Director) at any time by a vote of a majority of the whole Board of Directors. Any other employee of the Corporation may be removed at any time by vote of the Board of Directors or by any committee or officer or employee upon whom such power of removal may be conferred by the By-Laws or by vote of the Board of Directors.

6 The Board of Directors shall have power to hold its meetings at such places, either within or without the State of New Jersey, as from time to time may be designated by the By-Laws or by resolution of the Board. In case of any vacancy in the Board of Directors through death, resignation,

disqualification, or other cause, the remaining directors, by the affirmative vote of a majority of the Board of Directors, may elect a successor director to hold office for the unexpired portion of the term of the director whose place shall be vacant and until the election and qualification of a successor.

The Board of Directors shall from time to time determine whether and to what extent and at what times and places and under what conditions and regulations the accounts, books and records of the Corporation or any of them shall be open to the inspection of the stockholders; and no stockholder shall have any right of inspecting any account or book or document or record of the Corporation except as conferred by statute or authorized by the Board of Directors or by a resolution of the stockholders.

The Board of Directors shall have power to make, alter and repeal By-Laws; but By-Laws made by the directors may be altered or repealed by the stockholders.

No contract or other transaction of the Corporation shall be affected by the fact that any of the directors of the Corporation are in any way interested in or connected with any other party to such contract or transaction, or are themselves parties to such contract or transaction, provided that at the meeting of the Board of Directors or of the Committee thereof ~~and~~ ^{or} confirming such contract or transaction there shall be present a quorum of directors not so interested or connected, and such contract or transaction shall be ap-

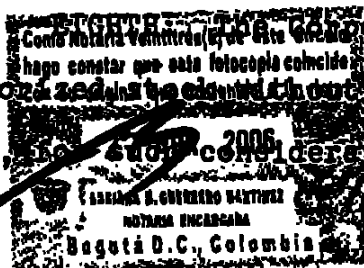
[illegible]

10
1335
proved by a majority of such quorum, which majority shall consist of directors not so interested or connected. Any contract, transaction or act of the Corporation or of the Board of Directors or of any committee thereof, or of any officer of the Corporation, which shall be ratified by a majority in interest of the stockholders at any annual meeting or any special meeting called for such purpose, shall be as valid and as binding as though ratified by every stockholder of the Corporation.

As authorized by Section 17, as amended, of "An Act Concerning Corporations (Revision of 1896)" of the State of New Jersey, any action which at any meeting of stockholders requires the vote, assent or consent of two-thirds in interest of all the stockholders, or of two-thirds in interest of each class of stockholders having voting powers or which requires such assent or consent in writing to be filed, may be taken upon the assent of and the assent given and filed by two-thirds in interest of the stockholders present and voting at such meeting in person or by proxy.

The directors shall have the right without the assent of the stockholders to sell, convey and mortgage any or all of the real estate of the Corporation.

The Corporation may issue and may sell its authorized stock without nominal or par value, from time to time, for such consideration as from time to time, may be

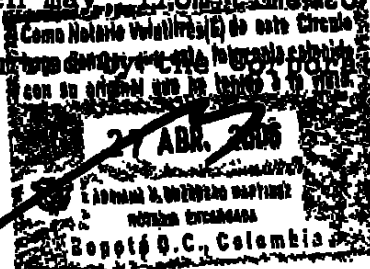


27-1336
1336

fixed by the Board of Directors. At the time of the issuance of any such shares of stock, the Board of Directors may authorize the acceptance by the Corporation of any additional money and/or other property to be taken and held by it as surplus and in any such case the amount of the capital liability of the Corporation in respect of the shares of stock so issued shall be limited to the consideration so fixed by said Board and shall not include such additional money and/or other property.

If so determined by the Board of Directors, the Corporation may from time to time (either at the time of the issuance of any such shares of stock or at any other time) receive money and/or other property upon the condition that it credit the amount or value thereof to reserve or surplus, and such money or other property may be an undivided part of a consideration for another part of which stock, bonds, debentures and/or other obligations of the Corporation are issued, and in any such case the amount or value of any such money and/or other property so credited to such reserve or surplus shall not be capital.

Any reserve or surplus so created shall be held by the Corporation upon the terms and conditions under which it was established subject, however, to action by the Board of Directors which may, from time to time, authorize losses at any time incurred by the Corporation or any dividends or other



12
1927
distributions upon any stock of the Corporation to be charged against such reserve or surplus, and, may also from time to time authorize a reduction in the amount of any such reserve or surplus for any of the purposes specified above or by transfer from such reserve or surplus to capital account.

NINTH: No holder of stock of any class of the Corporation shall be entitled as such as a matter of right to subscribe for or purchase any part of any new or additional issue of preferred or special stock entitled to limited preferential dividends and to a fixed sum upon any distribution of assets of the Corporation whether now or hereafter authorized and whether issued for cash, property, or services or otherwise or any issue of bonds, debentures, or other securities convertible into any such stock, but all such issues of stock or other securities convertible into such stock may be issued and disposed of by the Board of Directors to such persons, partnerships, associations, or corporations and on such terms as the Board of Directors may deem advisable.

IN WITNESS WHEREOF we have hereunto set our hands and seals this 25th day of June, 1927.

Signed, sealed and delivered in the presence of:

10 *John F. Tierney*
Como Notario Valientes(E) de este Circuito
hago constar que esta fotocopia coincide
con su original que he tenido a la vista.
27 JUN. 2006
ADRIANA R. GONZALEZ MARTINEZ
NOTARIA ENCARGADA
Bogotá D.C., Colombia

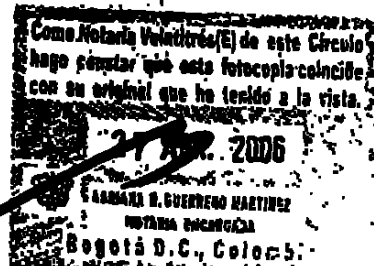
Agnes Langley
Lowry D. Post
Emmanuel

STATE OF NEW YORK }
COUNTY OF NEW YORK } SS:

BE IT REMEMBERED, that on the 25th day of June, 1927, before the undersigned, a Commissioner of Deeds for the State of New Jersey, in New York, residing in the City of New York, personally appeared ALFRED JARETZKI, JR., LORING W. POST and EMERY J. WOODALL, who, I am satisfied, are all the persons named in and who executed the foregoing Certificate of Incorporation, and I having first made known to them the contents thereof, they did acknowledge that they signed, sealed and delivered the same as their voluntary act and deed for the uses and purposes therein expressed.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my official seal as such Commissioner of Deeds at the City of New York, in said County and State, on the date aforesaid.

Philip Tierney
A PLAINTEXT COMMISSIONER OF DEEDS
FOR NEW JERSEY IN NEW YORK
My Commission expires November 1st 1929.



~~14~~
~~1339~~

~~12307~~
X=39330

7.2

CORPORATIONS

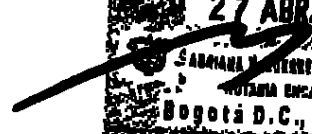
County on page 1

(Signature)

Clerk.

JUN 27 1927

...ed in book _____
 1711 of Corporation _____

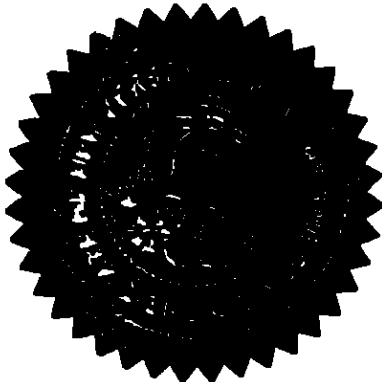


STATE OF NEW JERSEY
DEPARTMENT OF TREASURY
FILING CERTIFICATION (CERTIFIED COPY)

MERCK & CO., INC.

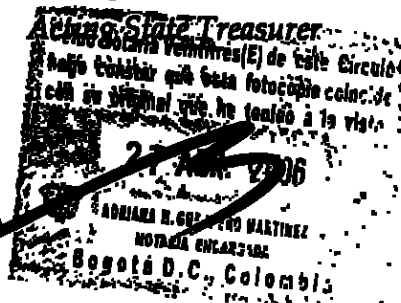
I, the Treasurer of the State of New Jersey,
do hereby certify, that the above named business
did file and record in this department the below
listed document(s) and that the foregoing is a
true copy of the
Certificate of Incorporation
as the same is taken from and compared with the
original(s) filed in this office on the date set
forth on each instrument and now remaining on file
and of record in my office.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have
hereunto set my hand and
affixed my Official Seal
at Trenton, this
7th day of March, 2006



Bradley I. Abelow

Bradley I. Abelow



16
1341

TRADUCCIÓN PÚBLICA-----

APOSTILLA-----

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

1. País: ESTADOS UNICOS-----

2. Este documento público ha sido firmado por BRADLEY I
ABELOW-----

3. actuando en su carácter de Tesorero del Estado-----

4. lleva el sello/timbre de Estado de Nueva Jersey-----

Certificado-----

5. en Trenton, Nueva Jersey-----

6. a los 9 días del mes de marzo del año 2006-----

7. por: Bradley I. Abelow, Tesorero de Nueva Jersey-----

8. N° A253566-----

9. Sello/Timbre: [Aparece un sello con una leyenda que reza:]

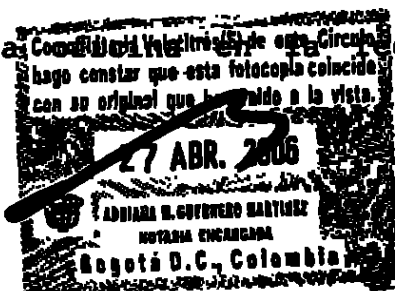
El Estado de Nueva Jersey. Sello del Estado-----

10. Firma: [Aparece una firma ilegible]-----

ESTADO NUEVA JERSEY. DEPARTAMENTO DEL TESORO. CERTIFICACIÓN DE
PRESENTACIÓN (COPIA CERTIFICADA)-----

MERCK & CO., INC.-----

Yo, el Tesorero del Estado de Nueva Jersey, por la presente
certifico que la empresa nombrada anteriormente presentó y
registró en este departamento el documento(s) enumerado a
continuación y que la precedente es copia fiel del Acta de
Constitución tal como se toma y compara con el original(es)
presentado ante esta oficina en la fecha indicada en cada



documento y hoy aún obra en el archivo y está registrada en mi oficina.-----

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he estampado mi firma y mi Sello Oficial en la presente en Trenton, a los 9 días del mes de marzo del año 2006.-----

[Aparece una firma ilegible y una aclaración de firma que reza:] Bradley I. Abelow. Tesorero del Estado en Ejercicio del Cargo-----

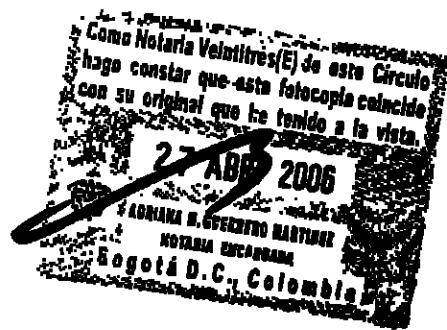
[Aparece un sello con una leyenda que reza:] El Estado de Nueva Jersey. Sello del Estado-----

ACTA DE CONSTITUCIÓN de MERCK & CO., INC.-----

NOSOTROS, LOS ABAJO FIRMANTES, por la presente constituimos una sociedad anónima conforme y en virtud de las disposiciones de la Ley de la Legislatura del Estado de Nueva Jersey denominada "Una Ley que se Refiere a las Sociedades Anónimas (Revisión de 1896)" y varias Leyes modificatorias de ella y suplementarias de ellas, con los propósitos que se mencionan en adelante en la presente, y al hacer de la presente nuestra Acta Constitutiva, por la presente certificamos que:-----

PRIMERO: La denominación de la Sociedad Anónima será MERCK & CO., INC.-----

SEGUNDO: El lugar de su sede social en el Estado de Nueva Jersey es Lincoln Avenue, Rahway, en el Condado de e Union, y el nombre del Agente en ella y que está a cargo de ella a



quien se podrá notificar de procesos iniciados contra la Sociedad Anónima es John A. Garvin.-----

TERCERO: Los objetos para los cuales se constituye la Sociedad Anónima son los siguientes:-----

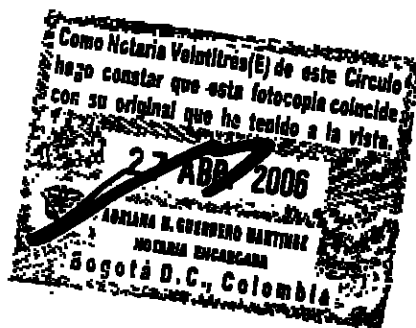
Realizar por cuenta propia o por cuenta de terceros, o de otro modo, las actividades comerciales de fabricantes de productos químicos, importadores, exportadores, fabricantes y vendedores de preparaciones químicas, farmacéuticas, medicinales y otras preparaciones y fármacos y productos químicos;-----

Comprar, vender, fabricar, refinar, manipular, importar, exportar y vender todas las sustancias, aparatos y cosas que pueden ser usados en relación con cualquiera de las actividades comerciales mencionadas anteriormente, por cuenta propia o por cuenta de terceros, o de otro modo;-----

Construir o de otro modo adquirir, mantener y modificar construcciones, obras o minas necesarias o convenientes para los objetos de la sociedad;-----

Realizar la actividad comercial de depósito y todas las actividades comerciales incidentales a ella, que incluyen emitir recibos de depósito, negociables o de otro modo, y efectuar anticipos o préstamos con la garantía de los bienes guardados en el depósito;-----

Mantener y dirigir tiendas para la venta de cualquier artículo de comercio en el comercio mayorista o minorista o ambos;-----



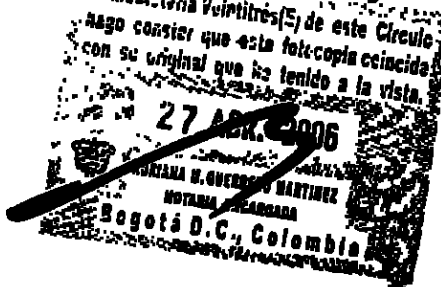
1344 1944

Solicitar, obtener; registrar, comprar, locar o adquirir de otro modo y tener, explotar, poseer, ejercer, desarrollar, operar, solicitar, introducir, vender, ceder, otorgar licencias con respecto a, entregar en locación o vender patentes, invenciones, mejoras y procesos, estén o no protegidos bajo patentes de Estados Unidos o de algún país extranjero, marcas registradas y nombres comerciales, en relación con alguno de los demás objetos expuestos en la presente; y adquirir, explotar, ejercer u obtener ganancias de licencias con respecto a alguna de las patentes, invenciones, procesos o similares o alguno de esos bienes o derechos;-----

Actuar como representante comercial o general de personas físicas, sociedades u otras sociedades anónimas que realizan cualquier actividad comercial similar o ligada a aquella descrita anteriormente en la presente, o en cualquier actividad comercial en la cual se emplea un producto de esta sociedad anónima;-----

Comprar, adquirir, tener o vender acciones, títulos de crédito y otras pruebas de deuda de cualquier sociedad anónima, de Estados Unidos o extranjera, y emitir a cambio de ellas, sus acciones, títulos de crédito u otras obligaciones;-----

Hacer y realizar todos los actos, actividades comerciales y cosas incidentales o relacionadas de algún otro modo con, o necesarios o convenientes para realizar cualquiera de los propósitos u objetos expresados en general anteriormente;-----



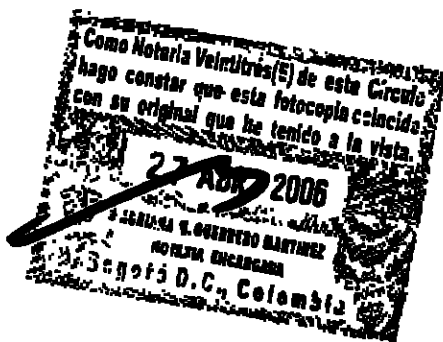
20
1345

Realizar su actividad comercial en todas y cada una de sus sucursales siempre que esté permitido por Ley en el Estado de Nueva Jersey y en los demás Estados de Estados Unidos y en los Territorios de Estados Unidos y en el Distrito de Columbia, y en todas y cada una de las dependencias y colonias de Estados Unidos y en todos los países extranjeros;-----

En general, realizar todas y cada una de las cosas y ejercer todas y cada una de las facultades que sean en la actualidad o en adelante legales que realice o ejerza la Sociedad Anónima y conforme a la Ley General de Sociedades Anónimas del Estado de Nueva Jersey o a cualquier otra ley que sea hoy o en adelante aplicable a la Sociedad Anónima.-----

Las cláusulas precedentes se interpretarán tanto como objetos como facultades, pero ninguna limitación particular de ninguna de las facultades que puedan conferirse hoy o en adelante a la Sociedad Anónima por la Ley General de Sociedades Anónimas de Nueva Jersey o cualquier otra Ley que sea aplicable hoy o en adelante a la Sociedad Anónima.-----

CUARTO: El monto del capital autorizado total de la Sociedad Anónima es de cien mil (100.000) acciones, la totalidad de las cuales son de una clase y sin valor nominal o a la par. El monto del capital accionario con el cual iniciará sus actividades comerciales es de diez (10) acciones del capital sin valor nominal o a la par.-----



27
1346

QUINTO: Los nombres y domicilios para correspondencia de los socios fundadores y la cantidad de acciones suscriptas por cada uno de ellos son los siguientes:-----

[Aparecen tres columnas con títulos que rezan:] Nombres.

Domicilios para Correspondencia. Cantidad de Acciones-----

Alfred Jaretzki, Jr. 49 Wall Street, New York, NY. 4-----

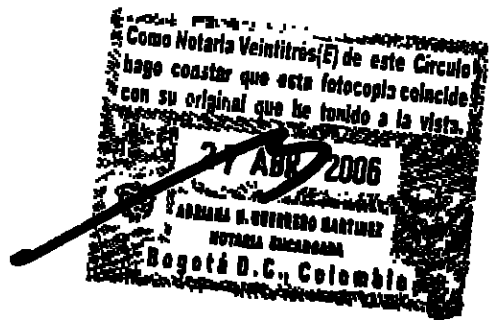
Loring W. Post. 49 Wall Street, New York, NY. 3-----

Emery J. Woodall. 49 Wall Street, New York, NY. 3-----

SEXTO: El período de existencia de la Sociedad Anónima es ilimitado.-----

SÉPTIMO: El número de miembros del directorio de la Sociedad Anónima será fijado periódicamente por el Estatuto, y el Directorio podrá aumentarse o disminuirse según lo establecido por el Estatuto. El Estatuto podrá establecer el número de miembros del directorio necesario para constituir quórum del Directorio, cuyo número podrá ser inferior a la mayoría del Directorio completo.-----

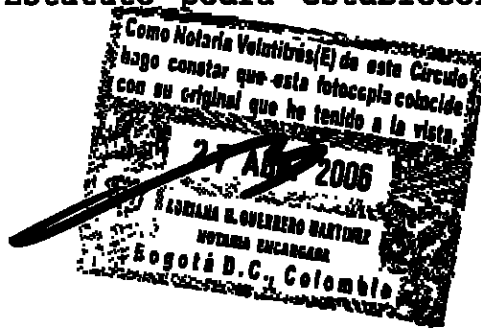
En todas las elecciones de directores cada accionista tendrá derecho a la cantidad de votos que sea igual al número de sus acciones del capital multiplicado por el número de directores que deben elegirse y podrá emitir la totalidad de esos votos por un sólo director o podrá distribuirlos entre el número que se debe votar o dos o más cualesquiera de ellos a los que considere aptos.-----



22
1347

El Directorio tendrá la facultad periódicamente de fijar y determinar, y variar, el monto del capital de trabajo de la Sociedad Anónima, y de dirigir y determinar el uso y disposición de cualquier superávit o ganancia neta; y el importe del superávit y de las ganancias netas de la Sociedad Anónima que deberá reservarse con anterioridad al pago de dividendos quedará al criterio absoluto del Directorio. El Directorio podrá usar y aplicar a su criterio todo superávit o ganancia acumulada de la Sociedad Anónima a la compra o adquisición de acciones de su propio capital accionario en la medida y en la forma y en las condiciones que el Directorio considere expeditivas, y podrá revender sus acciones compradas o adquiridas de este modo, excepto que esas acciones no se venderán si han sido retiradas con el propósito de reducir el capital accionario de la Sociedad Anónima según lo establecido por ley.-----

El Directorio, mediante el voto de la mayoría del Directorio completo, podrá designar de entre los directores aquellas comisiones que considere sensatas; y en la medida en que se establezca en la resolución del Directorio o en el Estatuto, podrá delegar en esas comisiones todas y cada una de las facultades del Directorio que se puedan delegar legalmente, y esas comisiones tendrán y podrán ejercer todas y cada una de las facultades delegadas en ellas. El Directorio de la Sociedad Anónima o el Estatuto podrá establecer el número de



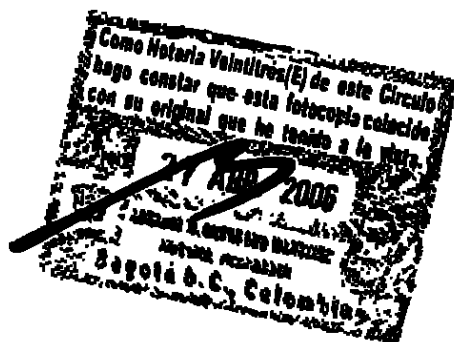
23
1948

miembros necesario para constituir quórum de cada comisión y el número de votos afirmativos necesarios para la acción de una comisión.-----

Todos los funcionarios o empleados elegidos o designados por el Directorio podrán ser removidos (excepto del cargo de Director) en cualquier momento mediante el voto de la mayoría del Directorio completo. Cualquier otro empleado de la Sociedad Anónima podrá ser removido en cualquier momento por el voto del Directorio o por una comisión o funcionario o empleado a quien se haya conferido la facultad de remoción por el Estatuto o por el voto del Directorio.-----

El Directorio tendrá la facultad de realizar reuniones en aquellos lugares, dentro o fuera del Estado de Nueva Jersey, que sean periódicamente designados por el Estatuto o mediante una resolución del Directorio. En el caso de una vacante en el Directorio por fallecimiento, renuncia, inhabilitación o por otra causa, los directores restantes, mediante el voto afirmativo de la mayoría del Directorio, elegirán a un director sucesor para ejercer el cargo durante la parte que no ha vencido del período del director cuya vacante se debe cubrir y hasta la elección y habilitación de un sucesor.-----

El Directorio determinará periódicamente si y en qué medida y en qué fechas y lugares y en qué condiciones y bajo qué normas se abrirán las cuentas, libros y registros de la Sociedad Anónima o alguna de ellas para la revisión por los



24
1349

accionistas; y ningún accionista tendrá ningún derecho de revisar ninguna cuenta o libro o documento o registro de la Sociedad Anónima excepto que le sea conferido por ley o esté autorizado por el Directorio o por una resolución de los accionistas.-----

El Directorio tendrá la facultad de dictar, modificar e impugnar el Estatuto; pero el Estatuto dictado por los directores podrá ser modificado o impugnado por los accionistas.-----

Ningún contrato u otra operación de la Sociedad Anónima se verá afectada por el hecho de que alguno de los directores de la Sociedad Anónima estén de algún modo interesados o relacionados con un tercero con ese contrato u operación, o sean ellos mismos partes de ese contrato u operación, siempre que en la reunión del Directorio o de la Comisión de él que autoriza o confirma el contrato u operación esté presente el quórum de directores que no estén interesados o relacionados de ese modo, y ese contrato u operación será aprobado por la mayoría de ese quórum, cuya mayoría incluirá directores que no estén interesados o relacionados. Ningún contrato, operación o acto de la Sociedad Anónima o del Directorio o de una comisión de él, o de un funcionario de la Sociedad Anónima, que sea ratificada por la mayoría de las acciones de los accionistas en una asamblea ordinaria o extraordinaria convocada a tal

