

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-503435

(P2005-503435A)

(43) 公表日 平成17年2月3日(2005.2.3)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 263/20</b>	C O 7 D 263/20	4 C O 5 6
<b>A61K 31/421</b>	A 6 1 K 31/421	4 C O 6 3
<b>A61K 31/422</b>	A 6 1 K 31/422	4 C O 8 6
<b>A61P 31/04</b>	A 6 1 P 31/04	
<b>C07D 413/10</b>	C O 7 D 413/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 342 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-530673 (P2003-530673)	(71) 出願人	503377445
(86) (22) 出願日	平成14年4月17日 (2002.4.17)		メルク アンド カンパニー インコーポ レーテッド
(85) 翻訳文提出日	平成15年10月15日 (2003.10.15)		アメリカ合衆国 07065 ニュージャ ーシー州, ラーウェイ, ピー. オー. ボ ックス 2000
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/011921	(71) 出願人	000001395
(87) 国際公開番号	W02003/027083		杏林製薬株式会社
(87) 国際公開日	平成15年4月3日 (2003.4.3)		東京都千代田区神田駿河台 2 丁目 5 番地
(31) 優先権主張番号	60/283, 956	(74) 代理人	100092484
(32) 優先日	平成13年4月17日 (2001.4.17)		弁理士 渡部 剛
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	福田 保路
(31) 優先権主張番号	60/363, 928		日本国 329-0207 栃木県小山市 美しが丘 3 丁目 33-2
(32) 優先日	平成14年3月14日 (2002.3.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン含有オキサゾリジノン抗生物質及びその誘導体

## (57) 【要約】

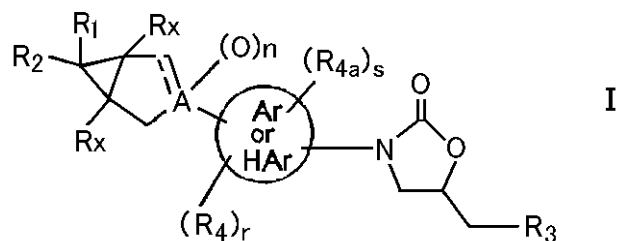
ビシクロ [3.1.0]ヘキサン含有部分を有する新規なオキサゾリジノンであって、それは、多種耐性ブドウ状球菌、連鎖状球菌およびエンテロコッカスの如き好気性および嫌気性病原体、バクテロイデス ssp.、クロストリジウム ssp.並びにミクロバクテリウム ツベルクロシス (Mycobacterium tuberculosis) の如き抗酸微生物およびその他のミクロバクテリウムの種に対して有効である。この化合物は、構造式 I、その光学的对掌体、ジアステレオマー、又は調製的に受容可能な塩またはそのエステルで表され、種々の R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4a</sub>、A、Ar、HAr、n、r および s が定義されている。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記式 I の化合物：

## 【化 1】



I

10

(式中、

Aは、C(---が存在する場合)、CH、又はN(---が存在しない場合)を表し、

---は結合を表し、

Rは水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルを表し、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、それぞれ、

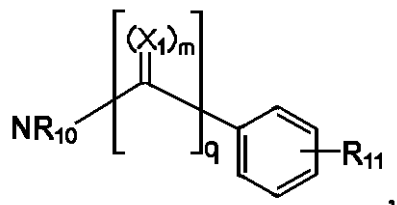
i) 水素

ii) NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>iii) CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、C(R)<sub>2</sub>OR<sub>14</sub>、CH<sub>2</sub>NHR<sub>14</sub>、

iv) C(=O)R<sub>13</sub>、C(=NOH)H、C(=NOR<sub>13</sub>)H、C(=NOR<sub>13</sub>)R<sub>13</sub>、C(=NOH)R<sub>13</sub>、C(=O)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、C(=NOH)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、NHC(=X<sub>1</sub>)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、(C=NH)R<sub>7</sub>、N(R<sub>13</sub>)C(=X<sub>1</sub>)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、COOR<sub>13</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>、N(R<sub>13</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>、N(R<sub>13</sub>)COR<sub>14</sub>または(C<sub>1-6</sub>アルキル)CN、CN、CH=C(R)<sub>2</sub>、OH、C(=O)CHR<sub>13</sub>、C(=N)R<sub>13</sub>、NHC(=X<sub>1</sub>)R<sub>13</sub>；

v)

## 【化 2】



30

または

vi) 1 ~ 3 個のR<sub>7</sub>で置換されてもよいC<sub>5-10</sub> 複素環であって、それは炭素またはヘテロ原子の何れかに結合している、

を表わし；

## 【化 3】



40

は、アリール、またはヘテロアリール、複素環、複素環基ないし複素環式基を表わし；

R<sub>x</sub>は、水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルを表わし；R<sub>3</sub>は、i) NH(C=X<sub>2</sub>)R<sub>12</sub>、ii) NHSO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>、iii) NH(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>アリール、iv) NH(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>ヘテロアリール、v) S(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>アリール、vi) S(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>ヘテロアリール、

50

vii)  $O(CH_2)_{0-4}$  アリール、または

viii)  $O(CH_2)_{0-4}$  ヘテロアリール

を表わし；

$R_4$  および  $R_{4a}$  は、それぞれ

i) 水素

ii) ハロゲン

iii)  $C_{1-6}$  アルコキシ、または

iv)  $C_{1-6}$  アルキル

を表わし、

$r$  および  $s$  は、それぞれ 1 ~ 3 であり、ただし、 $(R_{4a})_s$  および  $(R_4)_r$  が Ar または HAr 環に結合している場合、 $r$  および  $s$  の合計は 4 またはそれ以下である；

$R_5$  および  $R_6$  は、それぞれ

i) 水素

ii)  $C_{1-6}$  アルキルであって、ハロゲン、CN、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、 $C_{1-6}$  アシルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフェニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル、 $C_{1-6}$  ジアルキルアミノスルホニル、4-モルホリニルスルホニル、フェニル、ピリジン、5-イソキサゾリル、エチレニルオキシまたはエチニルの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく、上記フェニルおよびピリジンは、ハロゲン、CN、OH、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  アルコキシの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく；

iii)  $C_{1-6}$  アシルであって、ハロゲン、OH、SH、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ナフタレンオキシ、フェノキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アシルアミノ、ヒドロキシアルアミノ、アルコキシアルアミノ、 $C_{1-6}$  アシルオキシ、アルアルキルオキシ、フェニル、ピリジン、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-6}$  ヒドロキシアシルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフェニル、フタルイミド、マレイミド、スクシンイミドの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく、上記フェノキシ、フェニルおよびピリジンは、ハロゲン、OH、CN、 $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アシルアミノ、 $CF_3$  または  $C_{1-6}$  アルキルの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく；

iv)  $C_{1-6}$  アルキルスルホニルであって、ハロゲン、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、 $C_{1-6}$  アシルオキシまたはフェニルの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく、上記フェニルは、ハロゲン、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アシルアミノ、 $CF_3$  または  $C_{1-6}$  アルキルの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく；

v) アリルスルホニルであって、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルコキシ、OH または  $C_{1-6}$  アルキルの 1 ~ 3 個で置換されてもよく；

vi)  $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルであって、ハロゲン、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アシルオキシまたはフェニルの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく、上記フェニルは、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アシルアミノ、 $CF_3$  または  $C_{1-6}$  アルキルの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく；

vii) アミノカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノカルボニルまたは  $C_{1-6}$  ジアルキルアミノカルボニルであって、上記アルキル基は、ハロゲン、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシまたはフェニルの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく；

viii) 5 ないし 6 員複素環であって、ハロゲン、OH、CN、アミノ、 $C_{1-6}$  アシルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アシルオキシまたは  $C_{1-6}$  アルキルの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく、上記アルキルは、ハロゲンまたは  $C_{1-6}$  アルコキシの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく；

ix)  $C_{3-6}$  シクロアルキルカルボニルであって、ハロゲン、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシまたは CN の 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく；

x) ベンゾイルであって、ハロゲン、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$  アルカノイル、アミノまたは  $C_{1-6}$  アシルアミノの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく；

xi) ピロリルカルボニルであって、1 ~ 3 個の  $C_{1-6}$  アルキルで置換されてもよく；

10

20

30

40

50

xii)  $C_{1-2}$ アシルオキシアセチルであって、アシルはアミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノ、4-モルホリノ、4-アミノフェニル、4-(ジアルキルアミノ)フェニル、4-(グリシルアミノ)フェニルで置換されてもよい；

を表わすか、または

$R_5$ および $R_6$ は、間に入る原子と共に、O、S、SO、 $SO_2$ 、N、または $NR_8$ からそれぞれ選択された1～2個のヘテロ原子を含む3～7員複素環を形成することができ；

$R_7$ は、

i) 水素、ハロゲン、OH、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル、アルケニル、

ii) アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ ジアルキルアミノ、ヒドロキシアルキルアミノ、または $C_{1-2}$ アルコキシアミノであって、それらのすべては、窒素の上に $C_{1-6}$ アシル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、または $C_{1-6}$ アルコキシカルボニルが置換されることができ、上記アシルおよびアルキルスルホニルは、1～2個のハロゲンまたはOHで置換されてもよく；

$R_8$ および $R_9$ は、それぞれ、

i) H、CN、

ii)  $C_{1-6}$ アルキルであって、1～3個のハロゲン、CN、OH、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アシルオキシ、またはアミノで置換されてもよく；

iii) フェニルであって、ハロゲン、OH、 $C_{1-6}$ アルコキシの1～3個の基で置換されてもよい、

を表わすか；または

$R_7$ および $R_8$ は共に、O、S、SO、 $SO_2$ 、NH、および $NR_8$ から選択された1～2個のヘテロ原子が介在してもよい3～7員環を形成することができ；

$X_1$ は、O、S、 $NR_{13}$ 、NCNまたは $NSO_2R_{14}$ を表わし；

$X_2$ は、O、S、NHまたは $NSO_2R_{14}$ を表わし；

$R_{10}$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $CO_2R_{15}$ を表わし；

$R_{11}$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルカノイル、ハロゲン、アミノ、 $C_{1-6}$ アシルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシ、OHまたは $CF_3$ ；NH- $C_{1-6}$ アルキル、または $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ を表わし、ここで、上記アルキルは、ハロゲン、OHまたは $C_{1-6}$ アルコキシの1～3個の基で置換されてもよく；

$R_{12}$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、 $C_{1-6}$ アルコキシまたは $C_{1-6}$ ジアルキルアミノを表わし、ここで、上記アルキルは、ハロゲン、OHまたは $C_{1-6}$ アルコキシの1～3個の基で置換されてもよく；

各 $R_{13}$ は、それぞれ、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $NR_5R_6$ 、 $SR_8$ 、 $S(O)R_8$ 、 $S(O)_2R_8$ 、CN、 $C_{1-6}$ アルキル $S(O)R$ 、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、 $C_{1-6}$ アシル、またはO、S、SO、 $SO_2$ 、NHおよび $NR_8$ から選択された1～4個のヘテロ原子が介在してもよい3～7員炭素環を表わし、ここで、上記 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{1-6}$ アシル基は、それぞれ、0～3個のハロゲン、ヒドロキシ、 $N(R)_2$ 、 $CO_2R$ 、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{5-10}$ ヘテロアリール、または $C_{1-6}$ アルコキシ基で置換されてもよく；

2つの基 $R_{13}$ が、同一原子または2つの隣接する原子に結合する場合には、それらは共に、O、S、SO、 $SO_2$ 、NHおよび $NR_8$ から選択された1～2個のヘテロ原子が介在してもよい3～7員環を形成してもよく；

$R_{14}$ は、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、5～6員複素環、またはフェニルを表わし、上記フェニルおよび複素環は、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アシルアミノ、 $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、および/またはアミノの1～3個の基で置換されてもよく、上記アミノおよびヒドロキシは、アミノまたはヒドロキシ保護基によって保護されていてもよく；

$R_{15}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルまたはベンジルであって、上記ベンジルは、ハロゲン、OH、 $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$ アシルアミノ、または $C_{1-6}$ アルキルの1～3個の基で置換されてもよく；

m、n、およびqは、0～1を表わす。）

その鏡像体、ジアステレオマー、調剤的に受容可能な塩、水和物またはその医薬前駆体。

10

20

30

40

50

## 【請求項 2】

AがCHである請求項 1 の化合物。

## 【請求項 3】

AがCであって、---が存在する請求項 1 の化合物。

## 【請求項 4】

AがNである請求項 1 の化合物。

## 【請求項 5】

$R_1$  および  $R_2$  が、それぞれ、H、 $NR_5R_6$ 、CN、OH、 $C(R)_2OR_{14}$ 、 $NHC(=X_1)N(R_{13})_2$ 、 $C(=NOH)N(R_{13})_2$  または  $CR_7R_8R_9$  を表す請求項 1 の化合物。

## 【請求項 6】

10

## 【化 4】



がフェニル、ピリジン、ピリミジン、またはピペリジンである請求項 1 の化合物。

## 【請求項 7】

$R_1$  および  $R_2$  の一方がHであり、他方が  $NR_5R_6$  である請求項 5 の化合物。

## 【請求項 8】

$R_1$  および  $R_2$  の一方がHであり、他方がCNである請求項 5 の化合物。

20

## 【請求項 9】

$R_5$  および  $R_6$  が、それぞれ

i) 水素

ii)  $C_{1-6}$  アルキルであって、ハロゲン、CN、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、 $C_{1-6}$  アシルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフェニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルフィニル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、アミノスルホニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノスルホニル、 $C_{1-6}$  ジアルキルアミノスルホニル、4-モルホリニルスルホニル、フェニル、ピリジン、5-イソキサゾリル、エチレニルオキシまたはエチニルの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく、上記フェニルおよびピリジンは、1 ~ 3 個のハロゲン、CN、OH、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$  アルキルまたは  $C_{1-6}$  アルコキシで置換されてもよく；

30

iii)  $C_{1-6}$  アシルであって、ハロゲン、OH、SH、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ナフタレンオキシ、フェノキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アシルアミノ、ヒドロキシアルアミノ、アルコキシアミノ、 $C_{1-6}$  アシルオキシ、アルアルキルオキシ、フェニル、ピリジン、 $C_{1-6}$  アルキルカルボニル、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  ジアルキルアミノ、 $C_{1-6}$  ヒドロキシアシルオキシ、 $C_{1-6}$  アルキルスルフェニル、フタルイミド、マレイミド、スクシンイミドの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく、上記フェノキシ、フェニルおよびピリジンは、ハロゲン、OH、CN、 $C_{1-6}$  アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$  アシルアミノ、 $CF_3$  または  $C_{1-6}$  アルキルの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく；

iv) ベンゾイルであって、ハロゲン、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$  アルカノイル、アミノまたは  $C_{1-6}$  アシルアミノの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい、

40

である請求項 1 の化合物。

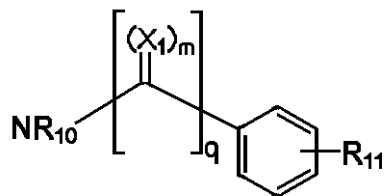
## 【請求項 10】

$X_1$  が0を表わす請求項 1 の化合物。

## 【請求項 11】

$R_1$  及び  $R_2$  の一方が水素で、他方が

## 【化 5】

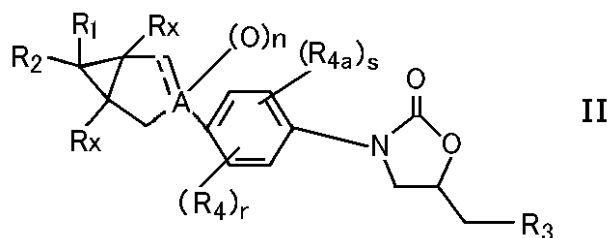


(式中、 $R_{10}$ 、 $X_1$ 、 $m$ 、 $q$ 及び $R_{11}$ は請求項 1 に記載のものと同様である。)  
である請求項 1 の化合物。

## 【請求項 1 2】

下記構造式 II で示される請求項 1 の化合物。

## 【化 6】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{4a}$ 、及び $R_x$ は請求項 1 に記載のものと同様であり、 $A$ は $N$ である。)

## 【請求項 1 3】

$R_1$ および $R_2$ が、それぞれ、 $H$ 、 $NR_5R_6$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C(R)_2OR_{14}$ 、 $NHC(=X_1)N(R_{13})_2$ 、 $C(=NOH)N(R_{13})_2$ または $CR_7R_8R_9$ を表し、

## 【化 7】



がフェニル、ピリジン、ピリミジンまたはピペリジンである請求項 1 2 の化合物。

## 【請求項 1 4】

$R_1$ および $R_2$ の一方が $H$ であり、他方が $NR_5R_6$ である請求項 1 3 の化合物。

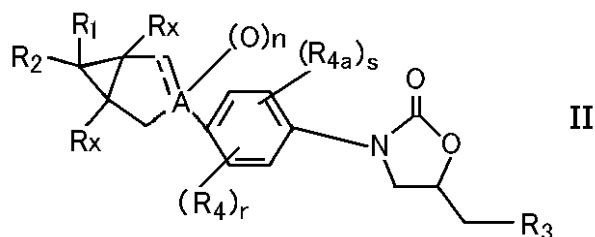
## 【請求項 1 5】

$R_1$ および $R_2$ の一方が $H$ であり、他方が $CN$ である請求項 1 3 の化合物。

## 【請求項 1 6】

下記構造式 II で示される請求項 1 の化合物。

## 【化 8】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{4a}$ 及び $R_x$ は前記と同様であり、 $A$ は $C$ であって、 $---$ が存在する。)

## 【請求項 1 7】

$R_1$ および $R_2$ が、それぞれ、 $H$ 、 $NR_5R_6$ 、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C(R)_2OR_{14}$ 、 $NHC(=X_1)N(R_{13})_2$ 、 $C(=NOH)N(R_{13})_2$ または $CR_7R_8R_9$ を表し、

10

20

30

40

## 【化 9】



がフェニル、ピリジン、ピリミジンまたはピペリジンである請求項 16 の化合物。

## 【請求項 18】

$R_1$  および  $R_2$  の一方が H であり、他方が  $NR_5R_6$  である請求項 17 の化合物。

## 【請求項 19】

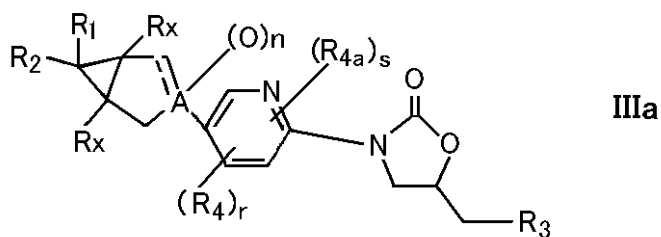
$R_1$  および  $R_2$  の一方が H であり、他方が CN である請求項 17 の化合物。

10

## 【請求項 20】

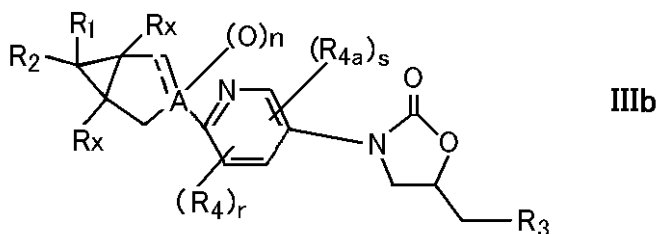
下記構造式 IIIa 又は IIIb で示される請求項 1 の化合物。

## 【化 10】



IIIa

20



IIIb

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{4a}$ 、及び  $R_x$  は前記と同様であり、A は N である。)

## 【請求項 21】

$R_1$  および  $R_2$  が、それぞれ、H、 $NR_5R_6$ 、CN、OH、 $C(R)_2OR_{14}$ 、 $NHC(=X_1)N(R_{13})_2$ 、 $C(=NOH)N(R_{13})_2$  又は  $CR_7R_8R_9$  を表し、

30

## 【化 11】



がフェニル、ピリジン、ピリミジンまたはピペリジンである請求項 20 の化合物。

## 【請求項 22】

$R_1$  および  $R_2$  の一方が H であり、他方が  $NR_5R_6$  である請求項 21 の化合物。

## 【請求項 23】

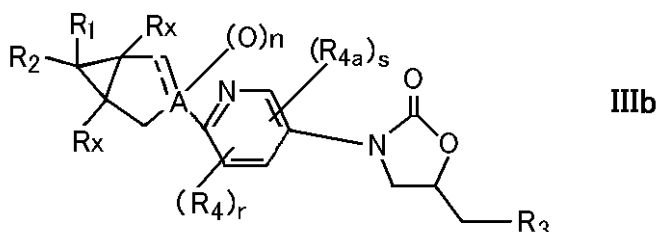
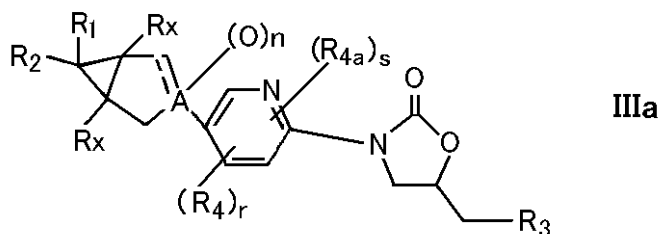
$R_1$  および  $R_2$  の一方が H であり、他方が CN である請求項 21 の化合物。

40

## 【請求項 24】

下記構造式 IIIa 又は IIIb で示される請求項 1 の化合物。

## 【化 1 2】



10

(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{4a}$ 及び $R_x$ は前記と同様であり、AはCであって、---が存在する。)

## 【請求項 2 5】

$R_1$ および $R_2$ が、それぞれ、H、 $NR_5R_6$ 、CN、OH、 $C(R)_2OR_{14}$ 、 $NHC(=X_1)N(R_{13})_2$ 、 $C(=NOH)N(R_{13})_2$ または $CR_7R_8R_9$ を表し、

20

## 【化 1 3】



がフェニル、ピリジン、ピリミジンまたはピペリジンである請求項 2 4 の化合物。

## 【請求項 2 6】

$R_1$ および $R_2$ の一方がHであり、他方が $NR_5R_6$ である請求項 2 5 の化合物。

## 【請求項 2 7】

$R_1$ および $R_2$ の一方がHであり、他方がCNである請求項 2 5 の化合物。

30

## 【請求項 2 8】

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジロキシアセチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-(N-ヒドロキシアセチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

40

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-(N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジロキシアセチル-N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-(N-ヒドロキシアセチル-N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

50



- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド 10
- 、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオ尿素、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、 20
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(3-イソキサゾリル)オキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アセチルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ベンゾイルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-フェニルスルホニルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、 30
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メタンスルホニルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- 、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-カルバモイルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-カルボキシル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、 40
- 、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ブロモメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[4-[1-(5(S)-アセチルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-フルオロ]フェニル-(1,5,6)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル]メチルピリジニウム・ブロミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-スクシンイミドイルオキシカルボニル-3-ア 50

- ザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-カルバモイル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシカルボニル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N,N]-ビス(ベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-グアニジノ-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、 10
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メチルカルバモイル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ジメチルカルバモイル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、 20
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(2-アミノエチル)-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(1-ヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アセチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、 30
- (E)-N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- (Z)-N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(メトキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブトキシカルボニルメチルオキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、 40
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(カルボキシルメチルオキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-シアノビシクロ [3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノビシクロ [3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フル 50

50

(Z)-N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)アミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-(メトキシ)エトキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(2-(ジメチルアミノ)エトキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(3-(ジメチルアミノ)プロポキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(N-(4-モルホリニル)イミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-(1-t-ブトキシカルボキシル-1-メチル)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-(1-カルボキシル-1-メチル)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-ヒドロキシエトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(5-テトラゾリルメトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド・N-オキシド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-エテニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(t-ブチルジメチルシリル)オキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1,2-ジヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(2-(t-ブチルジメチルシリル)オキシ-1-ヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(2-(t-ブチルジメチルシリル)オキシ)アセチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシアセチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-(2,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]

- 3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(2-(1,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[1-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)イミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(シアノメチルオキシ)イミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2-メチルチオ)エトキシ)イミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2-メチルスルフィニル)エトキシ)イミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2-メチルスルホニル)エトキシ)イミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(ヒドロキシエチル)アミノ]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(2-アミノエチル)アミノ]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(ピリジン-2-イル)アミノ]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(3-シアノピリジン-2-イル)アミノ]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(3-シアノピラジン-2-イル)アミノ]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(ピリミジン-2-イル)アミノ]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(4-アミノピリミジン-2-イル)アミノ]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

- N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-(1,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-ヒドロキシエトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]ジフルオロアセトアミド、
- 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-(メトキシチオカルボニル)アミノメチルオキサゾリジン-2-オン、
- 5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-(イソキサゾール-3-イル)オキシメチルオキサゾリジン-2-オン、
- 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-(イソキサゾール-3-イル)アミノメチルオキサゾリジン-2-オン、
- 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-(イソキサゾール-3-イル)アミノメチルオキサゾリジン-2-オン、
- 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノメチルオキサゾリジン-2-オン、
- 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノメチルオキサゾリジン-2-オン、
- または
- 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-(ピリジン-2-イル)アミノメチルオキサゾリジン-2-オン
- である化合物。
- 【請求項 29】
- 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン、
- 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン、
- 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン、
- 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-[N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)アミノメチルオキサゾリジン-2-オン、
- 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5

- [(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン、  
 5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5  
 -[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(N-シアノ-1-イミノエチル)アミノ]-3-アザピシクロ[3  
 .1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチ  
 ル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(5-アミノ-4-シアノ-1,3-オキサゾール-2-イル)-3-アザ  
 ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イ  
 ルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(5-アミノ-4-シアノ-1,3-オキサゾール-2-イル)ピシク  
 ロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル  
 メチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニ  
 ル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イ  
 ル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-  
 エン-2-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イル]フェニル  
 ]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2  
 -エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イ  
 ル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル  
 ]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イ  
 ル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(ジアステレオマー  
 A)、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル  
 ]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(ジアステレオマー A)、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イ  
 ル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(ジアステレオマー  
 B)、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル  
 ]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(ジアステレオマー B)、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-シアノ-2-ジメチルアミノ)エテン-1-イル]-3-アザ  
 ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イ  
 ルメチル]アセトアミド、または  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)-3-アザピシクロ[3.1  
 .0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセ  
 トアミド  
 よりなる群から選択された化合物。  
 【請求項 30】  
 (E)-N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザピシク  
 ロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチ  
 ル]アセトアミド、  
 (Z)-N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザピシク

10

20

30

40

50

- ロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[1-(2-t-ブチルジフェニルシリルオキシ-1-ヒドロキシ)エチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[2-(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]アセチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[5-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[5-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[5-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミルビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- 5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン、
- 5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン、
- N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-(ヒドロキシイミノ)メチルビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド、
- N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、または
- N-[5(S)-3-[4-[(1,3,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド



よりなる群から選択された化合物。

【請求項 3 1】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 3, 5, 6)-6-チオカルバモイルピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン、

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-メトキシメチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、

5(R)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、

5(S)-3-[4-[(1R, 5R, 6S)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(1, 2, 4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン、または

5(S)-3-[4-[(1S, 5S, 6R)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(1, 2, 4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン

よりなる群から選択された化合物。

【請求項 3 2】

請求項 1 の化合物と調剤的に受容可能なキャリアとの組合せよりなる医薬組成物。

【請求項 3 3】

請求項 1 の化合物を調剤的に受容可能なキャリアと組合せることによって製造された医薬組成物。

【請求項 3 4】

請求項 1 の化合物の有効量をバクテリア性感染症の患者に投与することよりなる、哺乳類のバクテリア性感染症を治療または予防する方法。

【請求項 3 5】

Aが窒素原子であり、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサンが、6-アミノ置換基をもつ場合の請求項 1 の化合物を製造する方法であって、該方法が

1) 保護された6-アミノ基をもつ3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサンを、ニトロ基および脱離基をもつアリールまたはヘテロアリール化合物と反応させ、

2) 工程 1 からの生成物を相当するアミノ化合物に還元し、そして得られるアミノ基を保護し、

3) 工程 2 からの保護されたアミノアリールまたはヘテロアリール生成物を強塩基と反応させ、次いでグリシジルエステルと縮合させて、5-ヒドロキシメチルオキサゾリジンを生成物として生成し、

4) 工程 3 からの5-ヒドロキシメチルオキサゾリジンを、まず、ヒドロキシ基を活性化された脱離基に変換し、該脱離基をアジ化ナトリウムで置き換え、次いで得られる5-アジドオキサゾリジンをアミンに還元することによって、5-アミノメチルオキサゾリジノンに変換し、そして

5) 工程 4 からの5-アミノオキサゾリジンをアシル化し、そしてアミノ置換基をR<sub>3</sub>に変換する、

10

20

30

40

50

ことよりなる請求項 1 の化合物の製造方法。

【請求項 36】

工程 5 からの生成物を、更に還元的アルキル化またはアシル化することよりなる請求項 35 による方法。

【請求項 37】

工程 2 からの保護されたアミノアリールまたはヘテロアリール生成物を、強塩基との反応後、ラセミグリシジルエステルと反応させてラセミオキサゾリジノンを製造する請求項 35 による方法。

【請求項 38】

工程 2 からの保護されたアミノアリールまたはヘテロアリール生成物を、強塩基との反応後、キラルグリシジルエステルと反応させてキラルオキサゾリジノンを製造する請求項 37 による方法。 10

【請求項 39】

キラルグリシジルエステルが、R-グリシジルエステルである請求項 38 による方法。

【請求項 40】

キラルグリシジルエステルが、S-グリシジルエステルである請求項 38 による方法。

【請求項 41】

A が窒素原子であり、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンが6-炭素置換基をもつ場合の請求項 1 の化合物を製造する方法であって、該方法が

1) 保護された6-ヒドロキシルまたは6-アルキル置換基をもつ3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンを、ニトロ基および脱離基をもつアリールまたはヘテロアリール化合物と反応させ 20

、  
2) 工程 1 からの生成物を相当するアミノ化合物に還元し、そして得られるアミノ基を保護し、

3) 工程 2 からの保護されたアミノアリールまたはヘテロアリール生成物を強塩基と反応させ、次いでグリシジルエステルと縮合させて、5-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンを生成物として生成し、

4) 工程 3 からの5-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンを、まず、ヒドロキシ基を活性化された脱離基に変換し、該脱離基をアジ化ナトリウムで置き換え、次いで得られるアジドオキサゾリジノンをアミンに還元することによって、5-アミノメチルオキサゾリジノンに変換し、そして 30

5) 工程 4 からの5-アミノオキサゾリジノンをアシル化し、そしてアミノ置換基をR<sub>3</sub>に変換する、

ことよりなる請求項 1 の化合物の製造方法。

【請求項 42】

工程 2 からの保護されたアミノアリールまたはヘテロアリール生成物を、強塩基との反応後、ラセミグリシジルエステルと反応させてラセミオキサゾリジノンを製造する請求項 41 による方法。

【請求項 43】

工程 2 からの保護されたアミノアリールまたはヘテロアリール生成物を、強塩基との反応後、キラルグリシジルエステルと反応させてキラルオキサゾリジノンを製造する請求項 41 による方法。 40

【請求項 44】

キラルグリシジルエステルが、R-グリシジルエステルである請求項 43 による方法。

【請求項 45】

キラルグリシジルエステルが、S-グリシジルエステルである請求項 43 による方法。

【請求項 46】

3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンが6-位に保護されたヒドロキシル基をもつ場合の請求項 1 の化合物を製造する方法であって、該方法が

1) 保護基を除去して遊離ヒドロキシル基とし、 50

2) ヒドロキシル基を脱離基に変換することによって、求核置換基によるヒドロキシル基置換を活性化させ、そして

3) 工程2からの生成物を反応させて、脱離基を求核置換基で置換する。

ことよりなる請求項1の化合物の製造方法。

【請求項47】

3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサンが6-位に保護されたヒドロキシル基をもつ場合の請求項1の化合物を製造する方法であって、該方法が

1) 保護基を除去して遊離ヒドロキシル基とし、

2) ヒドロキシル基をアルデヒドに酸化し、

3) アルデヒド基をさらにカルボン酸に酸化し、そして

4) カルボン酸を脱離基に変換し、そして求核剤で処理して6-位に求核基を導入する、ことよりなる請求項1の化合物の製造方法。

10

【請求項48】

Aが炭素原子を含み、そして3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサンが6-アミノ置換基をもつ場合の請求項1の化合物を製造する方法であって、該方法が

1) 保護された3-トリフルオロメタンスルホニル-6-アミノ-ピシクロ[3.1.0]ヘキセンを、置換された2-オキソ-3-(4-トリメチルスタニルフェニル)-5-置換オキサゾリジノンと反応させて、クロス結合した生成物を生成し、そして

2) 水素化により二重結合を還元して、ピシクロ[3.1.0]ヘキサンを生成する、

ことよりなる請求項1の化合物の製造方法。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピシクロ[3.1.0]ヘキサン含有部分をもつ新規なオキサゾリジノンに関するものである。

【背景技術】

【0002】

本出願は、2002年3月14日提出のプロビジョナル出願及び2001年4月17日提出のプロビジョナル出願60/283956による優先権を主張するものである。

【0003】

オキサゾリジノン類は、キノロン類以来開発された抗菌剤の最初の新しいクラスを代表するものである。オキサゾリジノン類は、問題の多種医薬抵抗性グラム陽性微生物に対して経口又は静脈注射により活性であり、そして他の抗生物質と拮抗しない合成抗菌化合物である。非特許文献1、非特許文献2、特許文献1参照。

30

【特許文献1】

W096/35691

【非特許文献1】

Riedl et al., Recent Developments with Oxazolidinone Antibiotics, Exp. Opin. Ther. Patents(1999) 9(5)

【非特許文献2】

Ford et al., Oxazolidinones: New Antibacterial Agents, Trends in Microbiology 1997, 5, No.5 May 1997.

40

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、ピシクロ[3.1.0]ヘキサン含有部分をもつ新規なオキサゾリジノンに関するものであって、それはマルチ耐性ブドウ状球菌、ストレプトコッカスおよびエンテロコッカスの如き好気性および嫌気性病原体、バクテロイデス(Bacteroides spp)、クロストリジウム(Clostridia spp)並びにMycobacterium tuberculosis の如き耐酸微生物およびその他のミクロバクテリアの種に対して有効である。

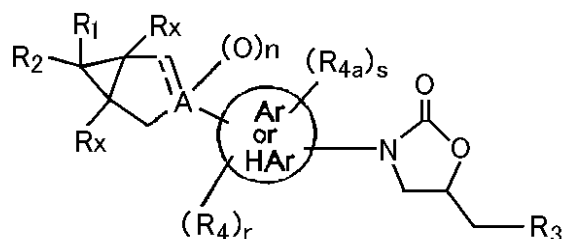
50

## 【課題を解決するための手段】

## 【0005】

本発明は、式Ⅰの化合物、その鏡像体、ジアステレオマー、又は調剤的に受容可能な塩、水和物又はその医薬前駆体に関する

## 【化1】



10

## 【0006】

(式中、

Aは、C(---が存在する場合)、CH、又はN(---が存在しない場合)を表し、

---は結合を表し、

Rは水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルを表し、

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、それぞれ、

i) 水素

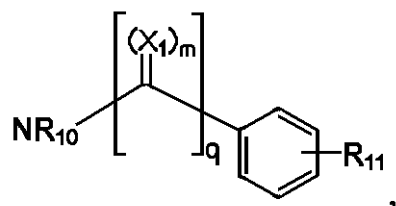
ii) NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>

iii) CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>、C(R)<sub>2</sub>OR<sub>14</sub>、CH<sub>2</sub>NHR<sub>14</sub>、

iv) C(=O)R<sub>13</sub>、C(=NOH)H、C(=NOR<sub>13</sub>)H、C(=NOR<sub>13</sub>)R<sub>13</sub>、C(=NOH)R<sub>13</sub>、C(=O)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、C(=NOH)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、NHC(=X<sub>1</sub>)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、(C=NH)R<sub>7</sub>、N(R<sub>13</sub>)C(=X<sub>1</sub>)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>、COOR<sub>13</sub>、SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>、N(R<sub>13</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>、N(R<sub>13</sub>)COR<sub>14</sub>または(C<sub>1-6</sub>アルキル)CN、CN、CH=C(R)<sub>2</sub>、OH、C(=O)CHR<sub>13</sub>、C(=N)R<sub>13</sub>、NHC(=X<sub>1</sub>)R<sub>13</sub>；

## 【0007】

## 【化2】



30

## 【0008】

または

vi) 1～3個のR<sub>7</sub>で置換されてもよいC<sub>5-10</sub>複素環であって、それは炭素またはヘテロ原子の何れかに結合している、

を表わし；

## 【0009】

## 【化3】



40

## 【0010】

は、アリール、またはヘテロアリール、複素環、複素環基(heterocyclyl)ないし複素環式基(heterocyclic)を表わし；

## 【0011】

R<sub>x</sub>は、水素またはC<sub>1-6</sub>アルキルを表わし；

50

R<sub>3</sub>は、

- i)  $\text{NH}(\text{C}=\text{X}_2)\text{R}_{12}$ 、
- ii)  $\text{NHSO}_2\text{R}_{14}$ 、
- iii)  $\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-4}$ アリール、
- iv)  $\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-4}$ ヘテロアリール、
- v)  $\text{S}(\text{CH}_2)_{0-4}$ アリール、
- vi)  $\text{S}(\text{CH}_2)_{0-4}$ ヘテロアリール、
- vii)  $\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}$ アリール、または
- viii)  $\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}$ ヘテロアリール

を表わし；

10

【0012】

R<sub>4</sub>およびR<sub>4a</sub>は、それぞれ

- i) 水素
- ii) ハロゲン
- iii) C<sub>1-6</sub>アルコキシ、または
- iv) C<sub>1-6</sub>アルキル

を表わし、

rおよびsは、それぞれ1～3であり、ただし、(R<sub>4a</sub>)<sub>s</sub>および(R<sub>4</sub>)<sub>r</sub>がArまたはHAr環に結合している場合、rおよびsの合計は4またはそれ以下である；

20

【0013】

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、それぞれ

- i) 水素
- ii) C<sub>1-6</sub>アルキルであって、ハロゲン、CN、OH、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、C<sub>1-6</sub>アシルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフェニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル、C<sub>1-6</sub>ジアルキルアミノスルホニル、4-ホルホルニルスルホニル、フェニル、ピリジン、5-イソキサゾリル、エチレニルオキシまたはエチニルの1～3個の基で置換されてもよく、上記フェニルおよびピリジンは、ハロゲン、CN、OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシの1～3個の基で置換されてもよく；

- iii) C<sub>1-6</sub>アシルであって、ハロゲン、OH、SH、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ナフタレンオキシ、フェノキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アシルアミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、C<sub>1-6</sub>アシルオキシ、アルアルキルオキシ、フェニル、ピリジン、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアシルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフェニル、フタルイミド、マレイミド、スクシンイミドの1～3個の基で置換されてもよく、上記フェノキシ、フェニルおよびピリジンは、ハロゲン、OH、CN、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アシルアミノ、CF<sub>3</sub>またはC<sub>1-6</sub>アルキルの1～3個の基で置換されてもよく；

30

- iv) C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルであって、ハロゲン、OH、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、アミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、C<sub>1-6</sub>アシルオキシまたはフェニルの1～3個の基で置換されてもよく、上記フェニルは、ハロゲン、OH、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アシルアミノ、CF<sub>3</sub>またはC<sub>1-6</sub>アルキルの1～3個の基で置換されてもよく；

40

- v) アリルスルホニルであって、ハロゲン、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、OHまたはC<sub>1-6</sub>アルキルの1～3個で置換されてもよく；

- vi) C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルであって、ハロゲン、OH、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アシルオキシまたはフェニルの1～3個の基で置換されてもよく、上記フェニルは、OH、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アシルアミノ、CF<sub>3</sub>またはC<sub>1-6</sub>アルキルの1～3個の基で置換されてもよく；

- vii) アミノカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノカルボニルまたはC<sub>1-6</sub>ジアルキルアミノカルボニルであって、上記アルキル基は、ハロゲン、OH、C<sub>1-6</sub>アルコキシまたはフェニルの1～3個の基で置換されてもよく；

50

viii) 5 ないし 6 員複素環であって、ハロゲン、OH、CN、アミノ、 $C_{1-6}$  アシルアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アシルオキシまたは $C_{1-6}$  アルキルの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく、上記アルキルは、ハロゲンまたは $C_{1-6}$  アルコキシの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく；

ix)  $C_{3-6}$  シクロアルキルカルボニルであって、ハロゲン、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシまたはCN の 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく；

x) ベンゾイルであって、ハロゲン、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、 $CF_3$ 、 $C_{1-6}$  アルカノイル、アミノまたは $C_{1-6}$  アシルアミノの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく；

xi) ピロリルカルボニルであって、1 ~ 3 個の $C_{1-6}$  アルキルで置換されてもよく；

xii)  $C_{1-2}$  アシルオキシアセチルであって、アシルはアミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  ジアルキルアミノ、4-モルホリノ、4-アミノフェニル、4-(ジアルキルアミノ)フェニル、4-(グリシルアミノ)フェニルで置換されてもよい；

を表わすか、または

$R_5$  および  $R_6$  は、間に入る原子と共に、O、S、SO、 $SO_2$ 、N、または  $NR_8$  から独立に選択された 1 ~ 2 個のヘテロ原子を含む 3 ~ 7 員複素環を形成することができ；

【0014】

$R_7$  は、

i) 水素、ハロゲン、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル、アルケニル、

ii) アミノ、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  ジアルキルアミノ、ヒドロキシシルアミノ、または  $C_{1-2}$  アルコキシアミノであって、それらのすべては、窒素の上に $C_{1-6}$  アシル、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、または $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルが置換されることができ、上記アシルおよびアルキルスルホニルは、1 ~ 2 個のハロゲンまたはOHで置換されてもよく；

【0015】

$R_8$  および  $R_9$  は、それぞれ、

i) H、CN、

ii)  $C_{1-6}$  アルキルであって、1 ~ 3 個のハロゲン、CN、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アシルオキシ、またはアミノで置換されてもよく；

iii) フェニルであって、ハロゲン、OH、 $C_{1-6}$  アルコキシの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよい、

を表わすか；または

$R_7$  および  $R_8$  は共に、O、S、SO、 $SO_2$ 、NH、および  $NR_8$  から選択された 1 ~ 2 個のヘテロ原子が介在してもよい 3 ~ 7 員環を形成することができ；

【0016】

$X_1$  は、O、S、 $NR_{13}$ 、NCNまたは $NSO_2R_{14}$ を表わし；

$X_2$  は、O、S、NHまたは $NSO_2R_{14}$ を表わし；

$R_{10}$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキルまたは $CO_2R_{15}$ を表わし；

$R_{11}$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルカノイル、ハロゲン、アミノ、 $C_{1-6}$  アシルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシ、OHまたは $CF_3$ ；NH  $C_{1-6}$  アルキル、または $N(C_{1-6}$  アルキル) $_2$ を表わし、ここで、上記アルキルは、ハロゲン、OHまたは $C_{1-6}$  アルコキシの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく；

【0017】

$R_{12}$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $NH_2$ 、 $C_{1-6}$  アルキルアミノ、 $C_{1-6}$  アルコキシまたは $C_{1-6}$  ジアルキルアミノを表わし、ここで、上記アルキルは、ハロゲン、OHまたは $C_{1-6}$  アルコキシの 1 ~ 3 個の基で置換されてもよく；

各  $R_{13}$  は、それぞれ、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $NR_5R_6$ 、 $SR_8$ 、 $S(O)R_8$ 、 $S(O)_2R_8$ 、CN、 $C_{1-6}$  アルキル  $S(O)R$ 、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、 $C_{1-6}$  アシル、またはO、S、SO、 $SO_2$ 、NHおよび  $NR_8$  から選択された 1 ~ 4 個のヘテロ原子が介在してもよい 3 ~ 7 員炭素環を表わし、ここで、上記  $C_{1-6}$  アルキルまたは $C_{1-6}$  アシル基は、それぞれ、0 ~ 3 個のハロゲン、ヒドロキシ、 $N(R)_2$ 、 $CO_2R$ 、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{5-10}$  ヘテロアリール、または  $C_{1-6}$  アルコキシ基で置換されてもよく；

10

20

30

40

50

2つの基 $R_{13}$ が、同一原子または2つの隣接する原子に結合する場合には、それらは共に、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、NHおよびNR<sub>8</sub>から選択された1～2個のヘテロ原子が介在してもよい3～7員環を形成してもよく；

【0018】

$R_{14}$ は、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ ハロアルキル、5～6員複素環、またはフェニルを表わし、上記フェニルおよび複素環は、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アシルアミノ、または $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ、および/またはアミノの1～3個の基で置換されてもよく、上記アミノおよびヒドロキシは、アミノまたはヒドロキシ保護基によって保護されていてもよく；

$R_{15}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルまたはベンジルであって、上記ベンジルは、ハロゲン、OH、 $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ、 $C_{1-6}$ アシルアミノ、または $C_{1-6}$ アルキルの1～3個の基で置換されてもよく；

m、n、およびqは、0～1を表わす。）

【0019】

本発明の他の態様は、バクテリア感染症の治療に際しての新規な抗生物質組成物の使用に関する。

【0020】

発明の詳細な記述

本発明は、他に特記しない限り以下に定義する用語を用いて詳細に記載する

用語「アルキル」は、他に定義しない限り、1～15の炭素原子を含む一価のアルカン（炭化水素）から誘導される基を意味する。それは、直鎖状であっても分枝状であってもよい。好ましいアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル及びt-ブチルの如き1～6個の炭素原子をもつ低級アルキルが含まれる。アルキル基は、置換される場合、以下に定義する基から選択される3個までの置換基で、可能な如何なる結合位置にも置換されることができる。アルキル基がアルキル基で置換されるという場合、それは「分枝状アルキル基」と互換的に用いられる。

【0021】

シクロアルキルは、炭素原子間に互換または共鳴二重結合を持たない3ないし15個の炭素を含むアルキル基の一種である。それは、融着する1ないし4個の環を含む。好ましいシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルである。置換される場合、シクロアルキル基は、上記のアルキルの定義によって定義された3つまでの置換基によって置換されることができる。

【0022】

アルカノイルは、2～4個の炭素原子をもつ脂肪族カルボン酸から誘導された基を意味する。その例としては、アセチル、プロピオニル、ブチリル等があげられる。

【0023】

用語「アルコキシ」は、直鎖状又は分枝状の形状の所定の鎖長の基であって、もしも鎖に2又はそれ以上の炭素原子がある場合、それらはに二重又は三重結合を含んでもよいアルコキシを意味する。その様なアルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシ、アリルオキシ、プロパルギルオキシ等があげられる。

【0024】

【化4】



【0025】

は、以下に直接記載するような、アリール、又はヘテロアリール、複素環、Het、複素

10

20

30

40

50

環基ないし複素環式基を意味する。

【0026】

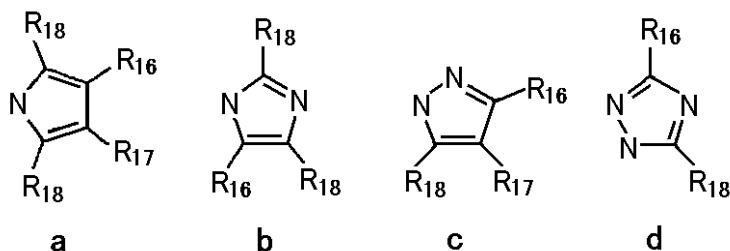
アリールは、芳香族環、例えば、フェニル、置換されたフェニル等、並びに縮合環、例えば、ナフチル、フェナントレニル等を意味する。したがって、アリール基は、少なくとも6つの原子をもつ少なくとも1つの環を含み、そしてその様な環が5つまで存在し、隣接炭素原子間に相互（共鳴）二重結合をもつ22原子までのものを含む。好ましいアリール基としては、フェニル、ナフチル及びフェナントレニルである。アリール基は、定義したように同様に置換されてもよい。好ましい置換されるアリールには、フェニル及びナフチルが含まれる。

【0027】

ここで用いる用語：複素環、ヘテロアリール、H e t、複素環基ないし複素環式基は、特記する場合を除いて、安定な5ないし7員単環又は二環式、又は安定な7ないし10員二環式複素環を表わし、その環は、飽和されても不飽和でもよく、そして炭素原子及びN、O及びSよりなる群から選択された1ないし3個のヘテロ原子からなり、その窒素及び硫黄ヘテロ原子は、酸化されていてもよく、そして窒素ヘテロ原子は4級化されていてもよく（その場合、対イオンによって適当にバランスしており）、そして上記定義された複素環がベンゼン環と縮合した如何なるビシクロ基をも包含する。複素環は、如何なるヘテロ原子又は安定な構造をもたらし炭素原子に結合させることもできる。複素環、ヘテロアリール、H e t、複素環基ないし複素環式基は、1～3個の基 $R_7$ によって置換されてもよい。その様な複素環のエレメントの例としては、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキサゼピニル、アゼピニル、ピロリル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミドニル、ピリジノニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソキサゾリル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、キヌクリジニル、イソチアゾリジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、チアジアゾイル、ベンゾピラニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、フリル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、チオフェニル、イミダゾピリジニル、テトラゾリル、トリアジニル、チエニル、ベンゾチエニル、チアモルホリニル・スルホキシド、チアモルホリニル・スルホン、及びオキサジアゾリルがあげられる。ヘテロアリールの更なる例は、式a、b、c及びdによって示される。

【0028】

【化5】



【0029】

（式中、 $R_{16}$ 及び $R_{17}$ は、それぞれ、水素、ハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルコキシから選択され、 $R_{18}$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルカノイル、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル及びカルバモイルを表わす。）

【0030】

用語「アルケニル」は、2～10個の炭素原子を含み少なくとも1個の炭素-炭素間二重結合をもつ直鎖、分枝状又は環状の炭化水素残基を意味する。好ましいアルケニル基には、エテニル、プロペニル、ブテニル及びシクロヘキセニルが含まれる。

【0031】

10

20

30

40

50



用語「第4級窒素」及び「正荷電」は、4価の正荷電窒素原子（所望により公知の対イオンによってバランスされる）を示し、例えば、テトラアルキルアンモニウム基（例えば、テトラメチルアンモニウム）、ヘテロアリリウム（例えば、N-メチル-ピリジニウム）、生理学的pHにおいてプロトン化される塩基性窒素等が含まれる。したがって、カチオン性基には、正荷電窒素含有基並びに生理学的pHにおいてプロトン化される塩基性窒素が含まれる。

【0032】

用語「ヘテロ原子」は、任意に選択されるO、S又はNを意味する。

【0033】

用語「医薬前駆体」は、投与及び吸収の後に、いくつかの代謝工程を経由して生体内で医薬を遊離する医薬プレカーサである化合物を意味する。医薬前駆体の例としては、例えば、(C<sub>1-6</sub>)アルカン酸のアミド、アリール酸（例えば、安息香酸）のアミド及び(C<sub>1-6</sub>)アルカン二酸のアミド類の如き本発明のアミノ化合物のアシルアミド類が含まれる。

10

【0034】

ハロゲンは、臭素、塩素、フッ素及びヨウ素を示す。

【0035】

基が「置換された」という場合、他に特記しない限り、基が1ないし3個の置換基を含むことを意味する。

【0036】

官能基が「保護された」という場合、その基が、保護された位置における望ましくない副反応を妨げるために変性された形態にあることを意味する。本発明の化合物の好ましい保護基は、当業者の技術レベルを考慮すれば、そしてGreene, T.W. et al., Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York(1991)の如き標準テキストを参酌すれば、本明細書から認識できるであろう。好ましい保護基の例が、本明細書に含まれている。

20

【0037】

好ましいヒドロキシル及びアミノ保護基の例としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、o-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、t-ブチルジフェニルシリル、t-ブチルジメチルシリル、ベンジルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエチルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル等があげられる。好ましいカルボキシル保護基の例としては、ベンズヒドリル、o-ニトロベンジル、p-ニトロベンジル、2-ナフチルメチル、アリル、2-クロロアリル、ベンジル、2,2,2-トリクロロエチル、トリメチルシリル、t-ブチルメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、2-(トリメチルシリル)エチル、フェナシル、p-メトキシベンジル、アセトニル、p-メトキシフェニル、4-ピリジルメチル、t-ブチル等があげられる。

30

【0038】

本発明のビシクロ[3.1.0]ヘキサン含有オキサゾリジノン化合物は、動物及び人体のバクテリア感染症の治療にそれ自体、またその調剤的に受容可能な塩及びエステル体として、有用である。用語「調剤的に受容可能なエステル、塩又は水和物」は、本発明の化合物の塩、エステル及び水和された形態を意味し、すなわち、それは実質的に無毒であり、吞み易さ、吸収、分布、代謝、排泄等の上記化合物の薬理的作用に好ましい影響を与える調剤薬品として調剤化学者にとって自明なものを意味する。実用上、選択に際して重要な他のファクターは、原料の価格、結晶化の容易さ、収率、安定性、溶解性、吸湿性、及び得られる塊状薬剤の流動性である。一般に、調剤組成物は、活性成分を調剤的に受容可能なキャリアと組み合わせて作製される。したがって、本発明は、また、新規なビシクロ[3.1.0]ヘキサン含有オキサゾリジノン化合物を活性成分として利用する調剤組成物、及びバクテリア感染症の処理方法に関する。

40

【0039】

上記した調剤的に受容可能な塩には、また、酸付加塩が含まれる。したがって、式Iの化合物は、無機又は有機酸から誘導される塩の形態で 사용할ことができる。その様な塩には、次のものがあげられる。酢酸塩、アジピン酸塩、アルギニン酸塩、アスパラギン酸塩

50

、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロフォスフェート、ヘミスルフェート、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモエート、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、琥珀酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシレート及びウンデカン酸塩。

【0040】

調剤的に受容可能なエステルは、薬学者にとって容易に明らかなものであり、「生的不安定性エステル」(biolabile esters)、ピバロイルオキシメチル、アセトキシメチル、フタリジル、インダニル及びメトキシメチル等のような生理的条件下で加水分解するものがあげられる。

10

【0041】

生的不安定性エステルは、生物学的に加水分解可能であり、そして胃又は腸粘膜を通しての良好な吸収、胃酸崩壊及び他のファクターに対して抵抗性をもつために、経口投与に適している。生的不安定性エステルの例には化合物が含まれる。

【0042】

本発明の一具体的態様は、AがCHであり、そして他の全ての可変のものが前記したものである場合に実現される。

20

【0043】

本発明の一具体的態様は、AがCであり、そして---が存在する場合に実現される。

【0044】

本発明の他の具体的態様は、AがNであり、そして他の全ての可変のものが前記したものである場合に実現される。

【0045】

本発明の他の具体的態様は、 $R_1$ 及び $R_2$ が、それぞれ、H、 $NR_5R_6$ 、CN、OH、 $C(R)_2OR_{14}$ 、 $NHC(=X_1)N(R_{13})_2$ 、 $C(=NOH)N(R_{13})_2$ 又は $CR_7R_8R_9$ を表し、そして他の全ての可変のものが前記したものである場合に実現される。

【0046】

本発明の他の具体的態様は、

30

【化6】



【0047】

がフェニル、ピリジン、ピリミジン、又はピペリジンであり、そして他の全ての可変のものがここに記載されたものである場合に実現される。

【0048】

本発明の他の具体的態様は、 $R_1$ 及び $R_2$ の一つがHであり、他のものが $NR_5R_6$ であり、そしてその他の全ての可変のものが前記したものである場合に実現される。

40

【0049】

本発明の他の具体的態様は、 $R_1$ 及び $R_2$ の一つがHであり、他のものがCNであり、そしてその他の全ての可変のものが前記したものである場合に実現される。

【0050】

本発明の更に他の具体的態様は、 $R_5$ 及び $R_6$ が、それぞれ

i) 水素

ii)  $C_{1-6}$ アルキルであって、ハロゲン、CN、OH、 $C_{1-6}$ アルコキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、 $C_{1-6}$ アシルオキシ、 $C_{1-6}$ アルキルスルフェニル、 $C_1$

50

-<sub>6</sub>アルキルスルフィニル、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、アミノスルホニル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノスルホニル、C<sub>1-6</sub>ジアルキルアミノスルホニル、4-ホルホルニルスルホニル、フェニル、ピリジン、5-イソキサゾリル、エチレニルオキシまたはエチニルの1～3個の基で置換されてもよく、上記フェニルおよびピリジンは、1～3個のハロゲン、CN、OH、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルコキシで置換されてもよく；

iii) C<sub>1-6</sub>アシルであって、ハロゲン、OH、SH、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、ナフタレンオキシ、フェノキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アシルアミノ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、C<sub>1-6</sub>アシルオキシ、フェニル、ピリジン、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1-6</sub>ジアルキルアミノ、C<sub>1-6</sub>ヒドロキシアシルオキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフェニル、フタルイミド、マレイミド、スクシンイミドの1～3個の基で置換されてもよく、上記フェノキシ、フェニルおよびピリジンは、ハロゲン、OH、CN、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、アミノ、C<sub>1-6</sub>アシルアミノ、CF<sub>3</sub>またはC<sub>1-6</sub>アルキルの1～3個の基で置換されてもよく；

iv) ベンゾイルであって、ハロゲン、OH、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキル、CF<sub>3</sub>、C<sub>1-6</sub>アルカノイル、アミノまたはC<sub>1-6</sub>アシルアミノの1～3個の基で置換されてもよい、であって、その他の全ての可変のものが前記したものである場合に実現される。

10

# 【0051】

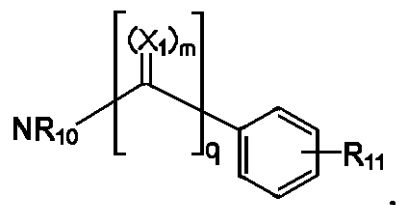
本発明のなお他の具体的態様は、X<sub>1</sub>が0を表わし、そして他の全ての可変のものが前記したものである場合に実現される。

# 【0052】

本発明の他の具体的態様は、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>の一つが水素で、他のものが

20

# 【化7】



# 【0053】

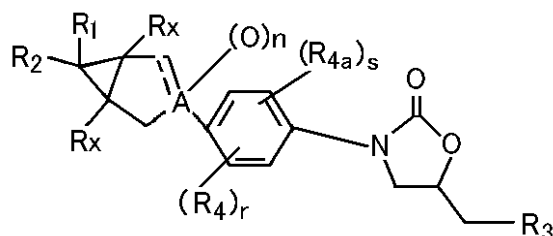
(式中、R<sub>10</sub>、X<sub>1</sub>、m、q及びR<sub>11</sub>は前記のものである。)場合に実現される。

30

# 【0054】

本発明の好ましい具体的態様は、構造式がII：

# 【化8】



40

# 【0055】

(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>4a</sub>、及びR<sub>x</sub>が前記のものであり、AはNである。)；の場合に実現される。

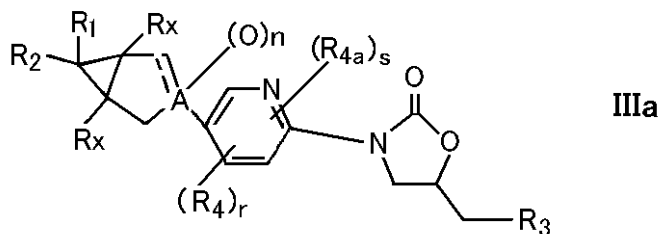
# 【0056】

本発明の一具体的態様は、AがCであり、---が存在する場合に実現される。

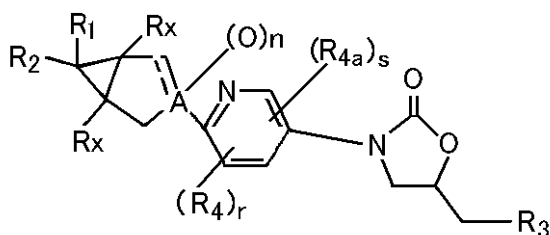
# 【0057】

本発明の他の好ましい具体的態様は、構造式がIIIa又はIIIb：

# 【化9】



IIIa



IIIb

10

## 【 0 0 5 8 】

( 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_{4a}$ 、及び $R_x$ が前記のものであり、AはNである。 ) ；  
の場合に実現される。

## 【 発明の効果 】

## 【 0 0 5 9 】

本発明のビシクロ[3.1.0]ヘキサン含有部分を有する新規なオキサゾリジノンは、マルチ  
耐性ブドウ状球菌、ストレプトコッカス(連鎖状球菌)およびエンテロコッカス(腸球菌)  
の如き好気性および嫌気性病原体、バクテロイデスssp.(Bacteroides spp.)、クロストリ  
ジウムssp.(Clostridia spp.)並びにミクロバクテリウム ツベルクロシス(Mycobacteriu  
m tuberculosis)の如き抗酸微生物およびその他のミクロバクテリウムの種に対して有効  
である。

20

## 【 発明を実施するための最良の形態 】

## 【 0 0 6 0 】

本発明の好ましい化合物は、次のものである

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-  
-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

30

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジロキシアセチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.  
1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]ア  
セトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-(N-ヒドロキシアセチル)アミノ-3-アザビシ  
クロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセト  
アミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]  
ヘキサン-3-イル]-3-フルオロ-フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセト  
アミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-(N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]  
ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

40

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジロキシアセチル-N-メチル)アミノ-3-アザビ  
シクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル  
メチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-(N-ヒドロキシアセチル-N-メチル)アミノ-3  
-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチ  
ル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フ  
ルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビ

50

シクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル  
メチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビ  
シクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イル  
メチル]チオアセトアミド、

【0061】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-  
3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド  
、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン- 10  
3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオ尿素、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]  
ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-  
3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチ  
ル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘ  
キサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(3-イソキサゾリル)オキシメチル-3-アザビ  
シクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセ 20  
トアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アセチルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イ  
ル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ベンゾイルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-  
イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-フェニルスルホニルアミノ-3-アザビシクロ  
[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミ  
ド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メタンスルホニルアミノ-3-アザビシクロ[3  
.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド 30  
、

【0062】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-カルバモイルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]  
]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-  
3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-カルボキシル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]  
-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘ  
キサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトア 40  
ミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-プロモメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]  
-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]  
-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[4-[1-(5(S)-アセチルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-フルオロ]フ  
ェニル-(1,5,6)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル]メチルピリジニウム・ブ  
ロミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-スクシンイミドイルオキシカルボニル-3-ア  
ザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル] 50

アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-カルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

【0063】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N,N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)グアニジノ]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-グアニジノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、 10

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メチルカルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ジメチルカルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(モルフホリン-4-イル)カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、 20

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(2-アミノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(1-ヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アセチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、 30

【0064】

(E)-N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

(Z)-N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(メトキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、 40

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブトキシカルボニルメチルオキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(カルボキシルメチルオキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[(5S)-3-{4-[(1R,5R,6S)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル}-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)メチル]アセトアミド、 50

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド・塩酸塩、  
 N-[(5S)-3-{4-[(1S,5S,6R)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フル  
 オロフェニル}-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル)メチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3,5-ジフル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

【0065】

N-[5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3,5-ジフル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、 10

N-[5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3,5-ジフル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3,5-ジフル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1R,5R,6S)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-  
 エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1S,5S,6R)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-  
 エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、 20

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1R,5R,6S)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-  
 2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1S,5S,6R)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-  
 2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,4,5,6)-6-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

【0066】

N-[5(S)-3-[4-[(1,4,5,6)-6-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、 30

N-[5(S)-3-[4-[(1,4,5,6)-6-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3,5-ジフル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,4,5,6)-6-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3,5-ジフル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,4,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,4,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,4,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3,5-ジフル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、 40

N-[5(S)-3-[4-[(1,4,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3,5-ジフル  
 オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,4,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-  
 3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,4,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-  
 3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,4,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]  
 ヘキサ-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

【0067】

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,4,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0] 50

ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
(E)-N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)アミノメチル]-3-  
アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル  
]アセトアミド、

(Z)-N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)アミノメチル]-3-  
アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル  
]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-(メトキシ)エトキシイミノ)メチル]-3-  
アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル  
]アセトアミド、

10

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(2-(ジメチルアミノ)エトキシイミノ)メチル]-3-アザ  
ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イ  
ルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(3-(ジメチルアミノ)プロポキシイミノ)メチル]-3-ア  
ザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-  
イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(N-(4-ホルホルニル)イミノ)メチル]-3-ア  
ザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]  
アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-(1-t-ブトキシカルボキシル-1-メチル)エトキシ)イ  
ミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオ  
キサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

20

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-(1-カルボキシル-1-メチル)エトキシ)イミノメチル  
]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジ  
ン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-ヒドロキシエトキシ)イミノメチル]-3-  
アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル  
]アセトアミド、

【0068】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(5-テトラゾリルメトキシ)イミノメチル]-  
3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチ  
ル]アセトアミド、

30

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フ  
ルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド・N-オキシド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-エチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-  
フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ  
ン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(t-ブチルジメチルシリル)オキシ-3-アザビシクロ[3.1  
.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセ  
トアミド、

40

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1  
.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1,2-ジヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキ  
サン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミ  
ド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(2-(t-ブチルジメチルシリル)オキシ-1-ヒドロキシエチ  
ル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリ  
ジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(2-(t-ブチルジメチルシリル)オキシ)アセチル]-3-ア

50



- ザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシアセチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- 【0069】
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-(2,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(2-(1,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[1-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(シアノメチルオキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2-メチルチオ)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2-メチルスルフィニル)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2-メチルスルホニル)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノメチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(ヒドロキシエチル)アミノ-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(2-アミノエチル)アミノ-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- 、
- 【0070】
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(ピリジン-2-イル)アミノ-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(3-シアノピリジン-2-イル)アミノ-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(3-シアノピラジン-2-イル)アミノ-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、
- N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(ピリミジン-2-イル)アミノ-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(4-アミノピリミジン-2-イル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノメチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

10

【0071】

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

20

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-(1,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)イミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-ヒドロキシエトキシ)イミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]ジフルオロアセトアミド、

30

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-(メトキシチオカルボニル)アミノメチルオキサゾリジン-2-オン、

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-(イソキサゾール-3-イル)オキシメチルオキサゾリジン-2-オン、

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-(イソキサゾール-3-イル)アミノメチルオキサゾリジン-2-オン、

【0072】

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-(イソキサゾール-3-イル)アミノメチルオキサゾリジン-2-オン、

40

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノメチルオキサゾリジン-2-オン、

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)アミノメチルオキサゾリジン-2-オン、

及び

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-(ピリジン-2-イル)アミノメチルオキサゾリジン-2-オン。

【0073】

または、本発明の化合物は、次に示される

【化10】

50

実施例番号	構 造
1	<div data-bbox="662 246 1189 649"> <p>キラル</p> </div>
2	<div data-bbox="662 672 1189 952"> <p>キラル</p> </div>
3	<div data-bbox="662 974 1189 1276"> <p>キラル</p> </div>
4	<div data-bbox="662 1299 1189 1624"> <p>キラル</p> </div>

10

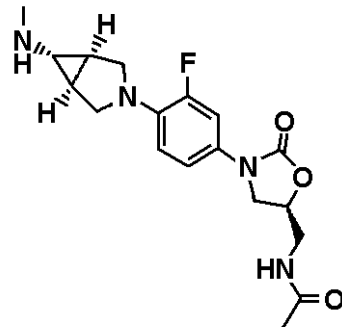
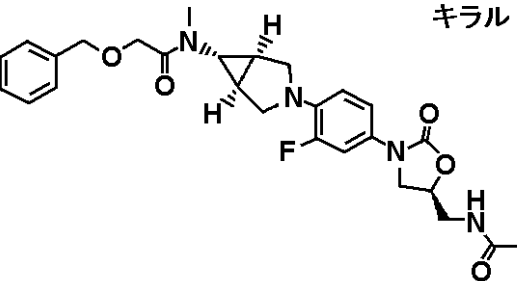
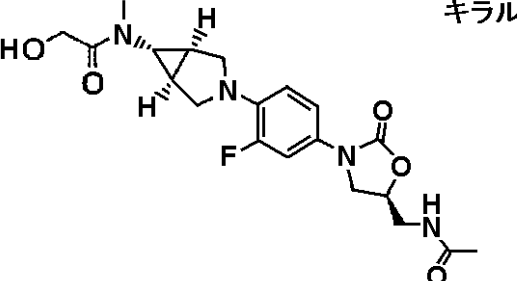
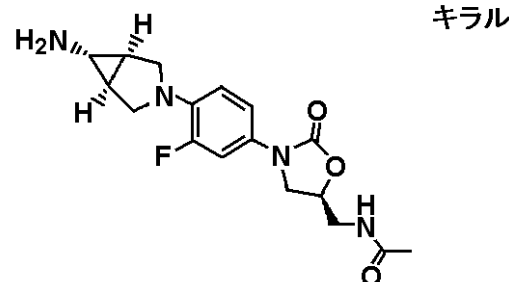
20

30

40

【 0 0 7 4 】

【 化 1 1 】

実施例番号	構 造
5	<div data-bbox="678 246 1189 571">  <div data-bbox="1109 246 1189 291">キラル</div> </div>
6	<div data-bbox="678 616 1197 896">  <div data-bbox="1109 616 1189 660">キラル</div> </div>
7	<div data-bbox="678 952 1197 1232">  <div data-bbox="1109 952 1189 996">キラル</div> </div>
8	<div data-bbox="678 1288 1189 1568">  <div data-bbox="1109 1288 1189 1332">キラル</div> </div>

10

20

30

40

【 0 0 7 5 】

【 化 1 2 】

実施例番号	構 造
11	<div data-bbox="667 248 1193 573"> <p>キラル</p> </div>
12	<div data-bbox="667 602 1193 920"> <p>キラル</p> </div>
13	<div data-bbox="667 943 1193 1267"> <p>キラル</p> </div>
15	<div data-bbox="667 1296 1193 1599"> <p>キラル</p> </div>

10

20

30

40

【 0 0 7 6 】

【 化 1 3 】

実施例番号	構 造
16	<div data-bbox="667 241 1193 555"> </div>
17	<div data-bbox="691 577 1193 869"> </div>
18	<div data-bbox="667 902 1201 1205"> </div>
19	<div data-bbox="667 1238 1225 1529"> </div>

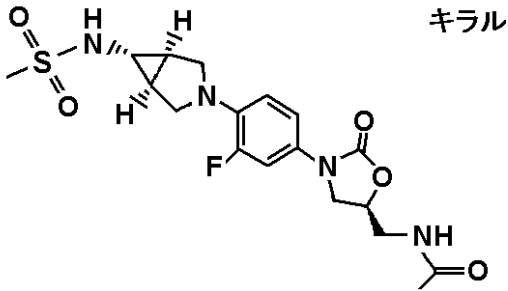
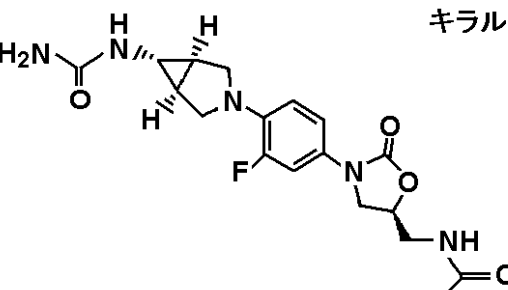
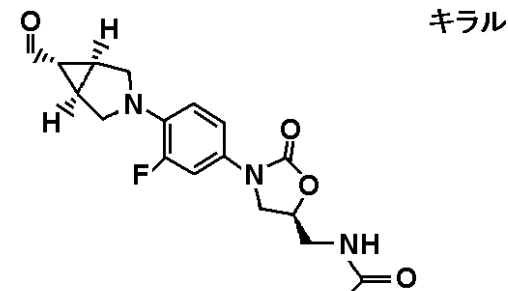
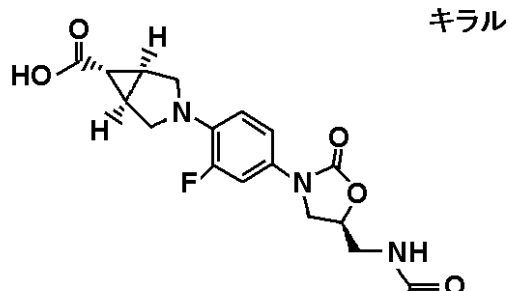
10

20

30

【 0 0 7 7 】

【 化 1 4 】

実施例番号	構 造
20	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;">  <div style="text-align: right;">キラル</div> </div>
21	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;">  <div style="text-align: right;">キラル</div> </div>
22	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;">  <div style="text-align: right;">キラル</div> </div>
23	<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;">  <div style="text-align: right;">キラル</div> </div>

10

20

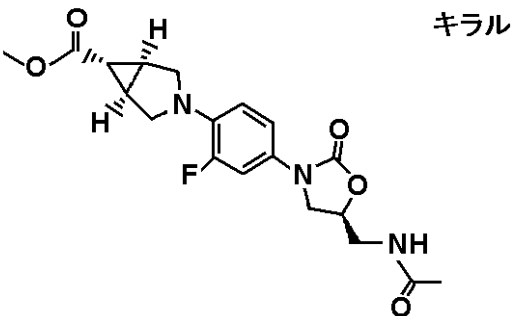
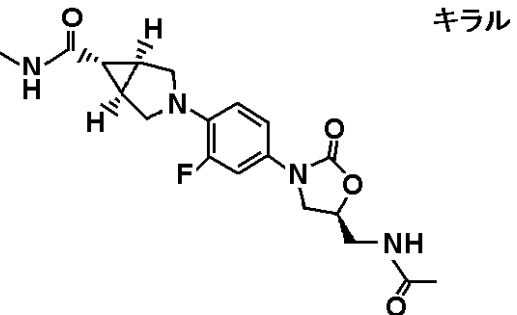
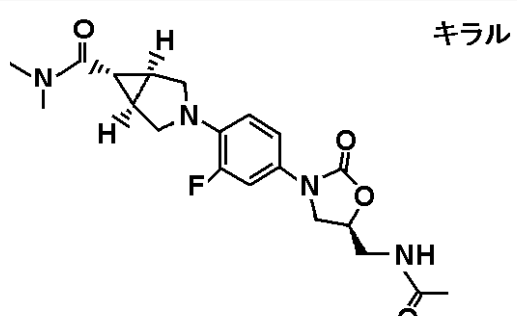
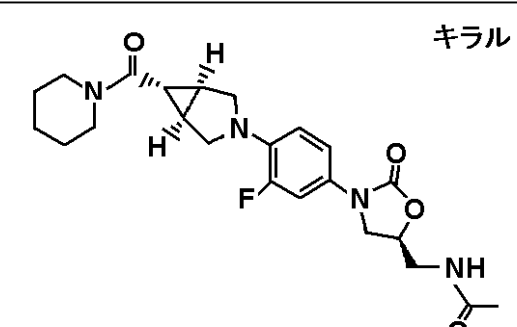
30

【 0 0 7 8 】

【 化 1 5 】





実施例番号	構 造
30	<div data-bbox="678 246 1197 560">  </div> <div data-bbox="1109 246 1197 291">キラル</div>
33	<div data-bbox="678 593 1197 907">  </div> <div data-bbox="1109 593 1197 638">キラル</div>
34	<div data-bbox="678 929 1197 1243">  </div> <div data-bbox="1109 929 1197 974">キラル</div>
35	<div data-bbox="678 1276 1197 1601">  </div> <div data-bbox="1109 1276 1197 1321">キラル</div>

10

20

30

40

【 0 0 8 0 】

【 化 1 7 】

実施例番号	構 造
36	<div data-bbox="671 253 1190 566"> </div> <div data-bbox="1107 253 1190 286">キラル</div>
37	<div data-bbox="692 607 1171 916"> </div> <div data-bbox="1107 607 1190 640">キラル</div>
38	<div data-bbox="711 956 1190 1265"> </div> <div data-bbox="1107 956 1190 990">キラル</div>
40	<div data-bbox="711 1301 1110 1615"> </div> <div data-bbox="1107 1301 1190 1335">キラル</div>

10

20

30

40

【 0 0 8 1 】

【 化 1 8 】

実施例番号	構 造
41	<div data-bbox="667 257 1189 555"> <p>キラル</p> </div>
42	<div data-bbox="667 591 1189 889"> <p>キラル</p> </div>
43	<div data-bbox="667 927 1189 1225"> <p>キラル</p> </div>
44	<div data-bbox="667 1263 1189 1650"> <p>キラル</p> </div>

10

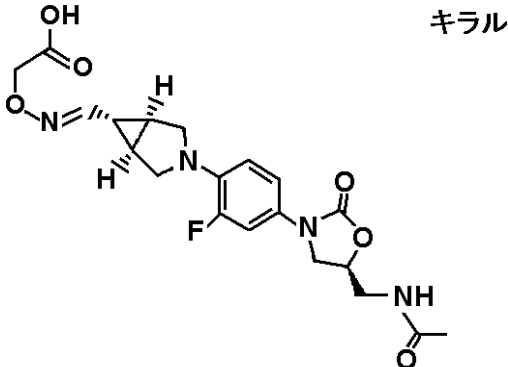
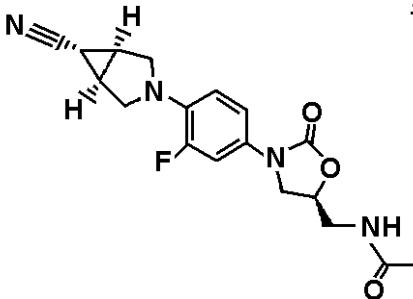
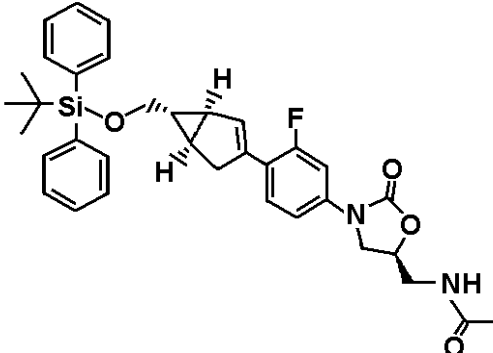
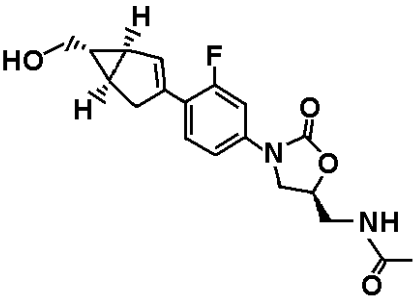
20

30

40

【 0 0 8 2 】

【 化 1 9 】

実施例番号	構 造
45	<div data-bbox="683 248 1193 613">  </div> <div data-bbox="1114 248 1193 286">キラル</div>
46	<div data-bbox="703 651 1118 949">  </div> <div data-bbox="1114 645 1193 683">キラル</div>
47	<div data-bbox="676 972 1171 1323">  </div>
48	<div data-bbox="708 1368 1123 1666">  </div>

10

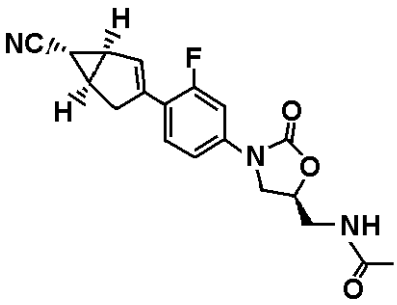
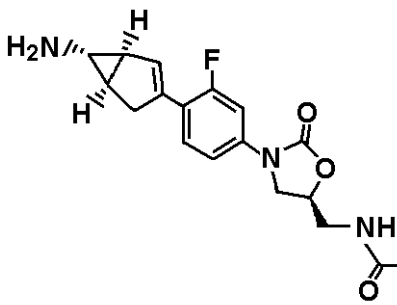
20

30

40

【 0 0 8 3 】

【 化 2 0 】

実施例番号	構 造
49	
50	

10

20

## 【 0 0 8 4 】

また、以下のものもまた本発明の好ましい化合物である

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン、

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン、

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン、

30

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-[N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン、

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン、

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(N-シアノ-1-イミノエチル)アミノ]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(5-アミノ-4-シアノ-1,3-オキサゾール-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

40

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(5-アミノ-4-シアノ-1,3-オキサゾール-2-イル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

## 【 0 0 8 5 】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

50

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (ジアステレオマー A)、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (ジアステレオマー A)、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (ジアステレオマー B)、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (ジアステレオマー B)、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-シアノ-2-ジメチルアミノ)エテン-1-イル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド。  
 【0086】  
 (E)-N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 (Z)-N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[1-(2-t-ブチルジフェニルシリルオキシ-1-ヒドロキシ)エチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[2-(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]アセチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[5-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[5-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[5-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、  
 N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセト

10

20

30

40

50

アミド、

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノエチル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

# 【0087】

5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン、

5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン、

N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-(ヒドロキシイミノ)メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド、

N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

N-[5(S)-3-[4-[(1,3,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド、

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,3,5,6)-6-チオカルバモイルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド、

# 【0088】

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-(テトラヒドロピラニル)オキシ)メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン、

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘ

キサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン、

5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン、

5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン。

【0089】

本発明の処方投与する好適な対象は、哺乳類、霊長類、ヒト、及び他の動物を含む。試験管内での抗菌活性は、組成物を感染性バクテリア微生物に罹患した哺乳類に投与した場合の生体内活性を予言する。

10

【0090】

標準感染テストを用いて、本発明の組成物について、MRSA及びエンテロコッカスの感染に対する活性が測定される。

【0091】

本発明の化合物は、その化合物を調剤的に受容可能なキャリアと組み合わせることにより、調剤組成物に処方される。その様なキャリアの例を以下に示す

化合物は、粉末又は結晶の形態、液状溶液、又は懸濁体として使用することができる。それらは種々の手段によって投与することができ、主なものとして、局所的に、経口的に及び注射による非経口的（静脈又は筋肉内注射）に投与することが含まれる。

20

【0092】

デリバリーの好ましい手段である注射のための組成物は、単位投与量の形態でアンプルに、又は多数投与用の容器に用意される。注射可能な組成物は、オイル又は水性ベヒクル中の懸濁液、溶液又は乳化液の形態をとることができ、そして種々の処方剤を含ませることができる。また、この活性成分は、投与に際して、滅菌水のような適当なベヒクルを用いて再調製するために、粉末（親液化された又は非親液性）の形態であってもよい。注射可能な組成物において、キャリアには、典型的には、滅菌水、食塩水又は他の注射可能な液体、例えば、筋肉内注射のためのピーナッツ油が包含される。また、種々の緩衝剤、保存剤等を含ませることができる。

30

【0093】

局部への適用は、疎水性又は親水性の基材のようなキャリア中に処方して、軟膏、クリーム、ローションとするか、水性、油性又はアルコール性液体中に処方して塗料とするか、又は乾式希釈剤中に処方して粉剤とすることができる。

【0094】

経口用組成物は、錠剤、カプセル、経口用懸濁剤、経口用溶液のような形態をとることができる。経口用組成物は、慣用の処方剤のようなキャリアを利用することができ、そして持久性の放出特性及び急速デリバリーの形態を含めることができる。

【0095】

投与される投薬量は、治療する対象の状態及び大きさ、投与の方法及び頻度、選択された特定の化合物に対する病原菌の感受性、感染症の毒素及びその他のファクターに依存して広範囲にわたる。しかしながら、その様な事柄は、抗菌技術において公知の処理の原則に従い、医師の日常の判断に任される。感染症の性質及び治療される個体固有の状態は別にして、正確な投薬量に影響を与える他のファクターは、化合物の分子量である。

40

【0096】

単位投薬量に対するヒトへの投与のために、本発明の新規な抗生物質組成物は、液体又は固体のいずれかにおいて、前記のピシクロ[3.1.0]ヘキサン約0.01%から約99%の高さのものまでを含み、好ましい範囲は約10~60%であり、そして、ここで述べているような1又はそれ以上の他の抗生物質の約1%ないし約99.99%、好ましくは約40%ないし約90%の範囲である。組成物は、一般には前記のピシクロ[3.1.0]ヘキサン約125 mgないし約3.0 g

50



を含むが、しかし、一般に、約250 mgないし1000 mgの範囲及び本明細書で論じる他の抗生物質約200 mgないし約5 g、好ましくは約250 mgないし約1000 mgの範囲の投薬量で用いるのが好ましい。特に非経口的投与においては、単位投薬量は、典型的には、純粋な化合物を滅菌水に含ませるか、又は溶解を意図した可溶性粉末の形態で含ませ、それは中性pH及び等張に調整することができる。

【0097】

また、ここに記載する本発明は、治療が必要な哺乳類に上記感染症の治療に有効な量の本発明組成物を投与することよりなる、哺乳類のバクテリア感染症を治療する方法を包含する。

【0098】

本発明組成物の投与の好ましい方法は、経口及び非経口による方法、例えば、単位投薬量が各活性成分の治療有効量又はその約数量になるように処方された、静脈内注入、静脈内ボラス及び筋肉内注射を含む。

【0099】

成人に関しては、約5～50 mg/体重kg、好ましくは一人当たり約250 mgないし約1000 mgのピシクロ[3.1.0]ヘキサン抗菌性化合物、及び一人当たり約250 mgないし約1000 mgの他の抗生物質を1日に1～4回与えるのが好ましい。より具体的には、軽い感染症のためには、ピシクロ[3.1.0]ヘキサン約250 mgを一日2ないし3回投与し、そして他の抗生物質約250 mgを一日2ないし3回投与することが推奨される。非常に感染性のグラム陽性微生物に対する中程度の感染症のためには、ピシクロ[3.1.0]ヘキサン及び他の抗生物質のそれぞれ約500 mgを一日3ないし4回投与することが推奨される。抗生物質に対する感度の上限で、生体の生命が脅かされている重症の感染症のためには、ピシクロ[3.1.0]ヘキサン及び他の抗生物質のそれぞれ約500～2000 mgを一日3ないし4回投与することが推奨される。

【0100】

幼児のためには、約5～25 mg/体重kgの量を一日2、3又は4回与えることが推奨され、典型的には、10 mg/kgの投薬量が推奨される。

【0101】

本発明の化合物は、適当な材料を用いて、下記の工程図の方法及び実施例に従って得ることができ、そして下記の実施例によってさらに詳細に例示される。しかしながら、実施例に記載された化合物は、発明とみなされる種類のもののみが製造されたものと解釈されるべきではない。以下の実施例は、さらに、本発明の化合物の製造に関する詳細を説明する。当業者は、下記の製造処理の条件及び方法の公知の改変を、本発明の化合物の製造のために行なうことができることを容易に理解するであろう。他に特記しない限り温度は全て摂氏温度である。

【0102】

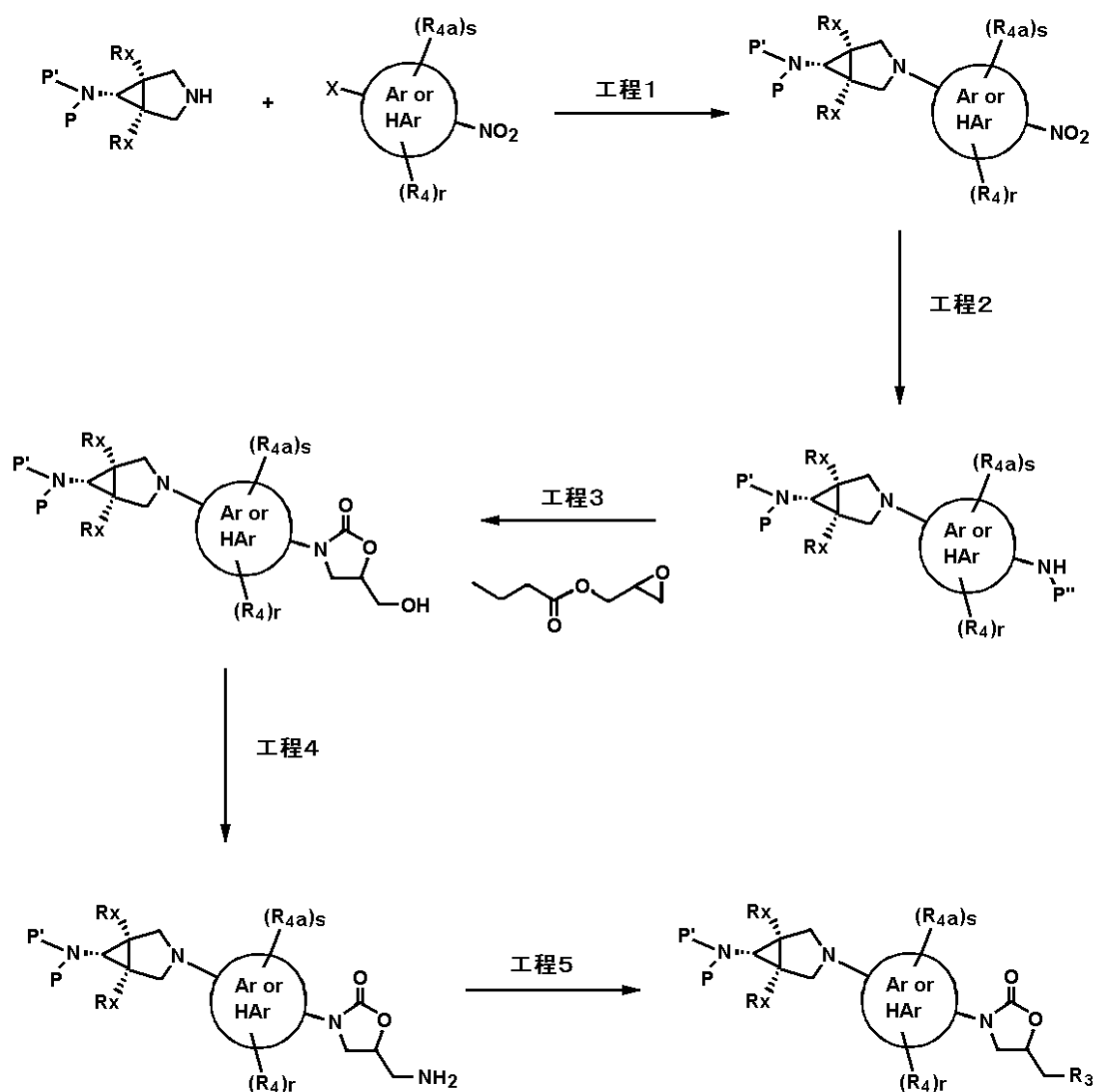
【化21】

10

20

30

工程図 I



10

20

30

40

50

## 【 0 1 0 3 】

本発明の化合物は、工程図 I - VI に従って製造される。工程図において、X は、適当な脱離基を示すために用いられ、そしてそれは使用する確な反応条件に依存して変え得るようなものである。幾つかの典型的な脱離基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、トシル、メシル、トリフルオロメタンスルホネート等であることができるが、しかし、これらに限定されると解釈すべきでなく、多くの脱離基は当業者によく知られたものである。工程図 I は、A が窒素原子である本発明の化合物の製造法を記載しており、そして 3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンは 6-アミノ置換基をもっている。工程図 I の工程 1 において、6-アミノ置換基が保護基 P 及び P' で適切に保護されている 6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンを、ニトロ基及び脱離基を有する適当なアリール又はヘテロアリール化合物と、溶剤の存在又は不存在下で反応させる。適切な保護基は、当業者にとってよく知られており、そして限定されるものではないが、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル基、又はベンジル基のような容易に除去されるアルキル置換基のような基があげられる。適切なアリール基及びヘテロアリール基の例としては、限定されるものではないが、3,4-ジフルオロニトロベンゼン、4-フルオロニトロベンゼン、又は 2-ニトロ-5-フルオロピリジンがあげられる。使用することのできる適切な溶剤としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メチレンクロリド、ジクロロエタン、トルエン、ジクロロベンゼン、又は当業者にとってよく知られている他の溶剤があげられる。反応は、適当な温度で

進行させることができ、それは溶剤に依存するが、反応が完了するまでの間、0 及び150の間であってもよい。生成物は次いで単離され、そしてさらに研究者の要望により精製してもしなくてもよく、そして工程2に移行する。

【0104】

工程1で得られたニトロアリール又はヘテロアリール化合物は、工程2において相当するアミノ化合物に還元される。この変換は、活性炭素上のパラジウム、白金又はルテニウムのような適当な触媒の存在下の水素化、又は $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{SnCl}_2$ 又は $\text{ZnCl}_2$ による反応のような化学方法等、当業者の知っている種々の還元剤によって行うことができる。得られたアミンは、次いでベンジルオキシカルボニルまたはt-ブトキシカルボニルのような適当な保護基Pで保護される。得られる保護されたアリール又はヘテロアリールアミンは、次いで単離され、そして工程3に移行する。

【0105】

工程3において、工程2の生成物として得られた保護されたアリール又はヘテロアリールアミンは、さらに、n-ブチルリチウム又はt-ブチルリチウムの如き強塩基と反応させて、アニオン性のものを形成させ、それは次いでグリシジルエステルと縮合させて、工程3の生成物である5-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンを生成する。ラセミグリシジルエステルとの反応では、ラセミ5-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンが得られ、一方、キラルグリシジルエステルとの反応では、キラルオキサゾリジノンが得られることを理解すべきである。もしも、R-グリシジルエステルが用いられるならば、生成物は、R-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンになり、同様にもしもS-グリシジルエステルが用いられるならば、生成物は、S-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンになる。工程3は、エーテルまたはテトラヒドロフランの如き適当な溶剤中で、そして一般に、反応が完了するに必要な時間、-100 ~ 50 の間の温度で行われる。この反応の好ましい態様において、n-ブチルリチウムの溶液をアリールまたはヘテロアリールアミンの溶液に-78 において添加し、次いでグリシジルエステルを添加し、そして得られた混合物を、反応が完了したと判断されるまで、室温に暖める。生成物は、次いで標準技術によって反応混合物から単離し、そして所望ならば生成物は精製してもよい。

【0106】

工程図Iの工程4において、5-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンが3段階法によって5-アミノメチルオキサゾリジノンに変換される。まず、ヒドロキシ基が脱離基Xに変換されることによって活性化される。これは一般に、メタンスルホンクロリド、p-トルエンスルホンクロリド等のアシル化剤でアシル化することによって、そして一般にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の如きヒンダード塩基を添加して反応中に生成した酸を除去することによって行われる。また、もしもXの種類が、臭化物またはヨウ化物のようなハライドになるようにするならば、三臭化リン、トリフェニルホスホニウム・ジプロミドまたはトリフェニルホスホニウム・ジヨージドの如き反応剤を選ぶことができる。適切な溶剤としては、限定されるものではないが、エーテル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メチレンクロリドまたはジクロロエタンの如き塩素化炭化水素、ピリジン、コリジンまたはジオキサンがあげられる。第2の段階において、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラメチル尿素、テトラヒドロフラン等の如き適当な溶剤中で0 と100 の間の温度においてアジ化ナトリウムによって脱離基を置き換える。反応が完了したと判断されたとき、生成物が単離され、そして、得られた5-アジドオキサゾリジノンをアミンに還元する。アジドをアミンに還元するために、パラジウムまたは白金、特に、リンドラー触媒( $\text{PbO}$ で不活性化した $\text{CaCO}_3$ 上のパラジウム)の如き不活性化した触媒等のような適当な触媒の存在下での水素化を含む、多数の方法を用いることができ、またトリフェニルホスフィンまたは $\text{SnCl}_2$ の如き他の還元剤を用いてもよい。この還元には選ばれる方法は、当業者にとって容易に実施できるものであり、分子全体の構造に依存する。

【0107】

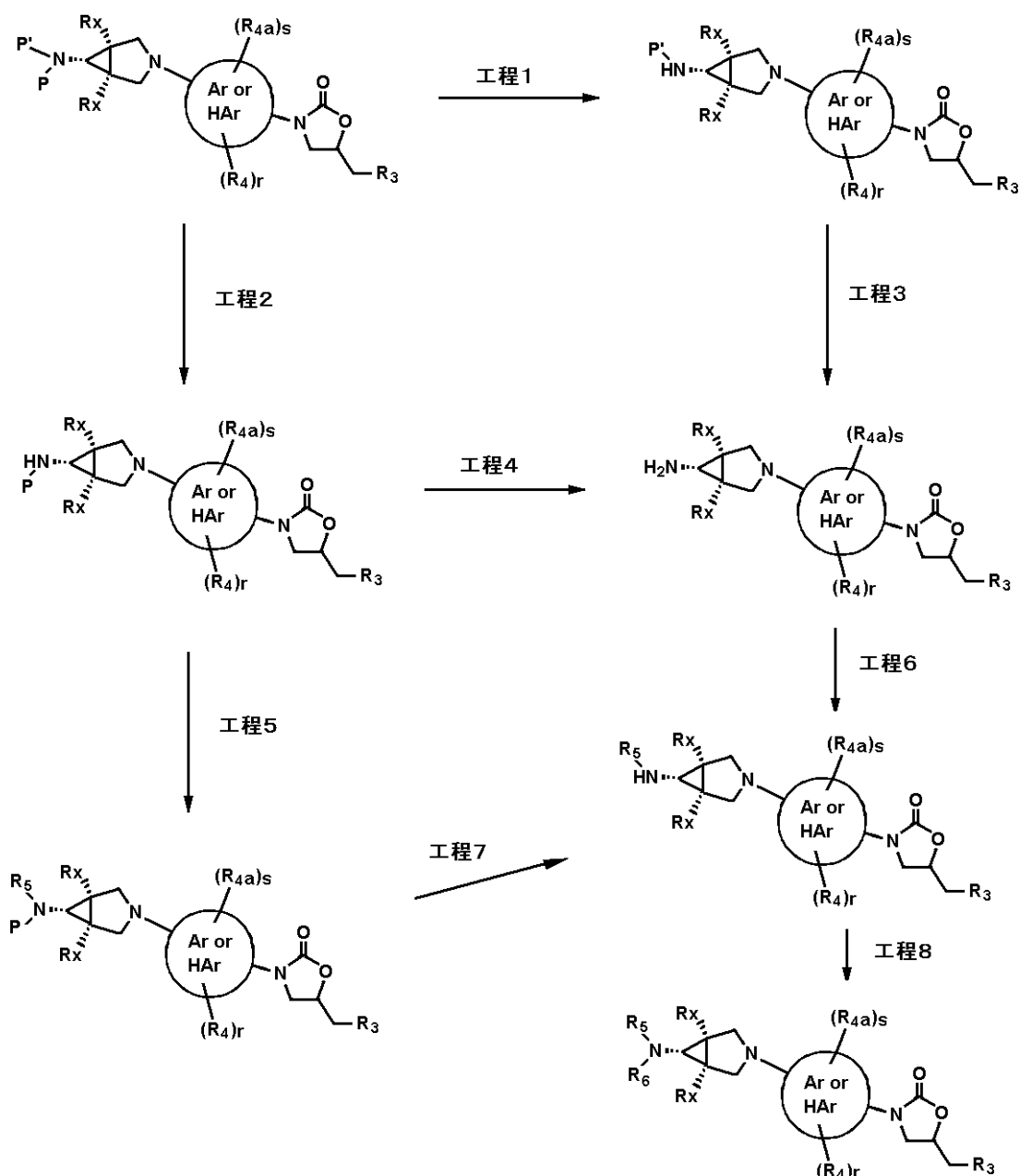
工程5において、5-アミノオキサゾリジノンはアシル化され、そして $\text{R}_3$ に変換される。この変換に用いる反応剤の種類は、所望の $\text{R}_3$ の種類に依存することが認められる。例えば、

もしも $R_3$ がアセチルアミノ基であることが望まれるならば、アシル化を行うための好ましい反応剤は、無水酢酸、アセチルクロリド等である。しかしながら、もしも $R_3$ がチオアセチルアミノ基であることが望まれるならば、エチルジチオアセテートが適切なアシル化剤であり、一方、もしも $R_3$ のためにチオウレイド基が望まれるならば、1,1'-チオカルボニルジ-2(1H)-ピリドンによる処理に続いて、得られる中間体をアンモニア水で処理することが適切な方法である。特定の基 $R_3$ のための適切な条件及び反応剤は、当業者にとって容易に確認されるであろう。

【 0 1 0 8 】

【 化 2 2 】

## 工程図 II



【 0 1 0 9 】

工程図 I において製造される本発明の化合物の更なる手法は、工程図 II に示す方法によって行うことができる。この場合、工程 1 ~ 4 において、アミノ保護基 P 及び P は、除去

10

20

30

40

50

すべき特定の P 及び P<sub>1</sub> に関して、当業者が公知の方法によって、一緒に、または連続して除去することができる。また、ある場合には、保護基 P は本発明の化合物に存在していてもよい。例えば、P がベンジルであり、P<sub>1</sub> が t-ブトキシカルボニルである場合、メタノールまたはメチレンクロリドのような適当な溶剤中でトリフルオロ酢酸または塩酸の如き適当な酸による処理によって P<sub>1</sub> のみを除去すると、P<sub>1</sub> が除去され P が残留した化合物が得られる。工程 5 に示すように、ある場合には、P が残留した化合物を、還元的アルキル化、アルキル化、またはアシル化によって更に変性して、明細書に記載のように R<sub>5</sub> が結合した本発明の化合物を形成することができる。この化学的変換は、限定されるものではないが、工程 2 の生成物を、ホルムアルデヒドの如きアルデヒド及びナトリウム・シアノボロハイドライドの如き還元剤で処理すること、酸無水物、酸塩化物、イソシアナート、イミノエーテル、イソチオウロニウム塩、スルホニルハライドの如きアシル化剤で処理すること、及びアルキルよう化物、臭素化物、トリフレート(triflates)またはメシレートの如きアルキル化剤で処理することを含み、そしてその化学的変換を行うために種々の反応剤及び反応条件を利用することができることを当業者は認識するであろう。工程 5 を行うための詳細な反応剤および反応条件の特定の例は、実施例で詳細に述べるが、本発明の化合物の製造に限定を加えるものとして解釈されるべきではない。

10

## 【0110】

同様に、工程 6 は、さらに変性された化合物を例示するものであって、保護基 P および P<sub>1</sub> の両者が除去されている。この化学的変換は、限定されるものではないが、工程 3 または 4 の全く保護されていない生成物を、ホルムアルデヒドの如きアルデヒド及びナトリウム・シアノボロハイドライドの如き還元剤で処理すること、酸無水物、酸塩化物、イソシアナート、イミノエーテル、イソチオウロニウム塩、スルホニルハライドの如きアシル化剤で処理すること、及びアルキルよう化物、臭素化物、トリフレートまたはメシレートの如きアルキル化剤で処理することを含み、そしてその化学的変換を実施するために種々の反応剤及び反応条件が利用できることを当業者は認識するであろう。工程 6 を行うための詳細な反応剤および反応条件の特定の例は、実施例で詳細に述べるが、本発明の化合物の製造に限定を加えるものとして解釈されるべきではない。

20

## 【0111】

工程 7 に関して分かるように、工程 5 の生成物は、保護基 P を除去することによってさらに変性して、工程 6 によって得られるものと同じの生成物にすることもできる。P の除去のための適切な条件は、P の性質に依存することが認められるが、これらの処理は公知であり、そして当業者によって容易に決定することができる。

30

## 【0112】

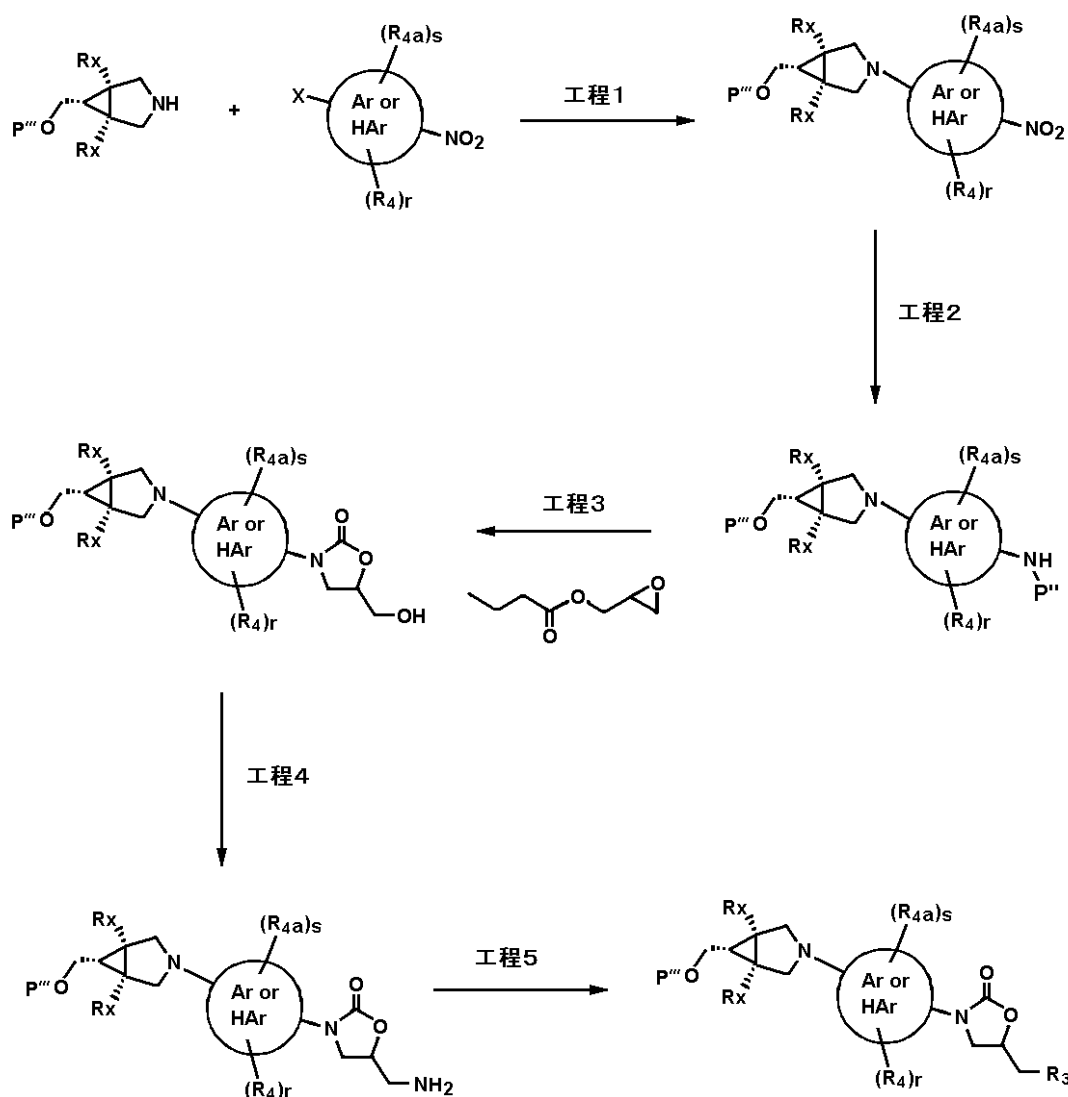
工程 8 は、R<sub>6</sub> を結合するのに用いる方法を例示しており、それは R<sub>5</sub> の結合とは構造的に独立している。工程 8 に示されるように、工程 6 または 7 の生成物は、アルキル化またはアシル化によってさらに変性することができる。この化学的変換は、限定されるものではないが、工程 6 または 7 の生成物を、ホルムアルデヒドの如きアルデヒド及びナトリウム・シアノボロハイドライドの如き還元剤で処理すること、酸無水物、酸塩化物、イソシアナート、イミノエーテル、イソチオウロニウム塩、スルホニルハライドの如きアシル化剤の処理すること、及びアルキルよう化物、臭素化物、トリフレートまたはメシレートの如きアルキル化剤で処理することを含み、そしてその化学的変換を実施するために種々の反応剤及び反応条件が利用できることを当業者は認識するであろう。工程 8 を行うための詳細な反応剤および反応条件の特定の例は、実施例で詳細に述べるが、本発明の化合物の製造に限定を加えるものとして解釈されるべきではない。

40

## 【0113】

## 【化 23】

## 工程図 III



10

20

30

40

50

## 【0114】

工程図IIIは、Aが窒素原子である本発明の化合物の製造を記載しており、そして3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンは6-炭素置換基をもつ。合成順序は、P がヒドロキシル基の保護に適している保護基であるか、またはアルキル基であること以外は、工程図Iに記載されているものと同一である。適切なPとしては、限定されるものではないが、メチルのようなアルキル基、ベンジルまたはp-メトキシベンジルのようなアルアルキル基、t-ブチルジフェニルシリル、t-ブチルジメチルシリル等のようなシリル基、またはテトラヒドロピラニルまたはメトキシメチルのようなエーテル基があげられる。工程図IIIの工程1において、6-アルキル置換基が保護基Pで適当に保護された3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンを、ニトロ基及び脱離基を有する適当なアリール又はヘテロアリール化合物と、溶剤の存在又は不存在下で反応させる。適切なアリール又はヘテロアリール反応剤の例としては、限定されるものではないが、3,4-ジフルオロニトロベンゼン、4-フルオロニトロベンゼン、又は2-ニトロ-5-フルオロピリジンがあげられる。使用することのできる適当な溶剤としては、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メチレンクロリド、ジクロロエタン、トルエン、ジクロロベンゼン、又は当業者にとってよく知られている他の溶剤があげられる。反応は、適当な温度で進行させることができ、それは溶剤に依存するが、反応が完了するまでの間、0 及び150 の間にすることができる。生成物は次いで単離され、そしてさらに研究者の要望により精製してもしなくてもよく、そして工程2に移

行する。

【0115】

工程1で得られたニトロアリール又はヘテロアリール化合物は、工程2において相当するアミノ化合物に還元される。この変換は、活性炭素上のパラジウム、白金又はルテニウムのような適当な触媒の存在下の水素化、又は $\text{FeCl}_3$ 、 $\text{SnCl}_2$ 又は $\text{ZnCl}_2$ の反応のような化学方法等、当業者が知っている種々の還元剤によって行うことができる。得られたアミンは、次いでベンジルオキシカルボニルまたはt-ブトキシカルボニルのような適当な保護基Pで保護される。得られる保護されたアリール又はヘテロアリールアミンは、次いで単離され、そして工程3に移行する。

【0116】

工程3において、工程2の生成物として得られ保護されたアリール又はヘテロアリールアミンは、さらにn-ブチルリチウム又はt-ブチルリチウムの如き強塩基と反応させて、アニオン性のものにし、次いでグリシジルエステルと縮合させて、工程3の生成物である5-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンを生成する。ラセミグリシジルエステルとの反応では、ラセミ5-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンが得られ、一方、キラルグリシジルエステルとの反応では、キラルオキサゾリジノンが得られることを理解すべきである。もしも、R-グリシジルエステルが用いられるならば、生成物は、S-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンになり、同様にもしもS-グリシジルエステルが用いられるならば、生成物は、R-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンになる。工程3は、エーテルまたはテトラヒドロフランの如き適当な溶剤中で、そして一般に、反応が完了するに必要な時間、-100 ~ 50 の間の温度で行われる。この反応の好ましい態様において、n-ブチルリチウムの溶液をアリールまたはヘテロアリールアミンの溶液に-78 において添加し、次いでグリシジルエステルを添加し、そして得られた混合物を、反応が完了したと判断されるまで室温に暖める。生成物は、次いで標準技術によって反応混合物から単離し、そして所望ならば生成物は精製してもよい。

【0117】

工程図IIIの工程4において、5-ヒドロキシメチルオキサゾリジノンが3段階法によって5-アミノメチルオキサゾリジノンに変換される。まず、ヒドロキシ基が活性化されて脱離基Xに変換される。これは一般に、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等のアシル化剤でアシル化することによって、そして一般にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の如きヒンダード塩基を添加して反応中に生成した酸を除去することによって行われる。適切な溶剤としては、限定されるものではないが、エーテル、テトラヒドロフラン、メチレンクロリドまたはジクロロエタンの如き塩素化炭化水素、ピリジン、コリジンまたはジオキサンがあげられる。第2の段階において、脱離基が、アジ化ナトリウムによって、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラメチル尿素、テトラヒドロフラン等の如き適当な溶剤中で0 と100 の間の温度で置き換えられる。反応が完了したと判断されたとき、生成物を単離し、そして得られた5-アジドオキサゾリジノンをアミンに還元する。アジドをアミンに還元するために、パラジウムまたは白金、特に、リンドラー触媒( $\text{PbO}$ で不活性化した $\text{CaCO}_3$ 上のパラジウム)の如き不活性化した触媒等のような適当な触媒の存在下での水素化を含む、多数の方法を用いることができ、またトリフェニルホスフィンまたは $\text{SnCl}_2$ の如き他の還元剤を用いてもよい。この還元には選ばれる方法は、当業者にとって容易に行われるものであり、分子の全体の構造に依存する。

【0118】

工程5において、5-アミノオキサゾリジノンはアシル化され、そして $\text{R}_3$ に変換される。この変換に用いる反応剤の種類は、所望の $\text{R}_3$ の種類に依存することが認められる。例えば、もしも $\text{R}_3$ がアセチルアミノ基であることが望まれるならば、アシル化を行うための好ましい反応剤は、無水酢酸、アセチルクロリド等である。しかしながら、もしも $\text{R}_3$ がチオアセチルアミノ基であることが望まれるならば、エチルジチオアセテートが適切なアシル化剤であり、一方、もしも $\text{R}_3$ のためにチオウレイド基が望まれるならば、1,1 -チオカルボニ

10

20

30

40

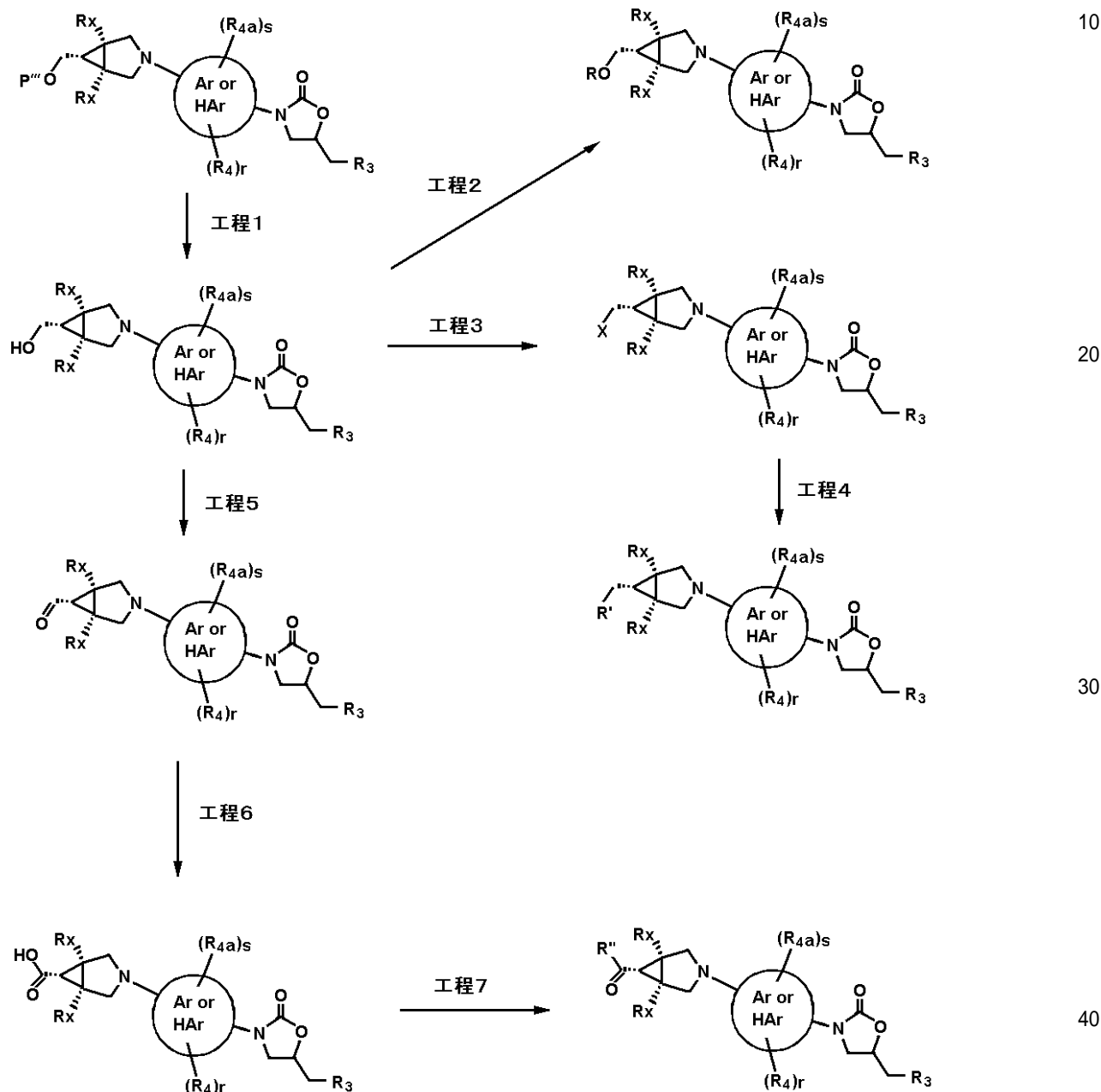
50

ルジ-2(1H)-ピリドンによる処理に続いて、得られる中間体をアンモニア水で処理することが適切な方法である。特定の基 $R_3$ のための適切な条件及び反応剤は、当業者にとって容易に確認されるであろう。

【 0 1 1 9 】

【 化 2 4 】

# 工程図 IV



【 0 1 2 0 】

工程図 IV は、工程図 III において製造された化合物を更に変性することを記載している。多くの場合、工程図 III の工程 5 の生成物は、それ自身、本発明の化合物であることが認められる。特に、P がアルキルまたはアルアルキルの場合にそうである。しかしながら、他の場合、工程図 III の工程 5 の生成物をさらに化学的変性することが望ましい。これらの化学的変性の方法が工程図 IV に例示されている。工程 1 において、保護基 P は、更に処理するために除去して遊離のヒドロキシメチル基にする。工程 1 の的確な反



応条件は、一般に分子全体の構造、および除去すべき P の特定の構造的性質に依存することが認められる。そのような反応条件は、当業者によって容易に決定される。工程 2 は、ヒドロキシ基の直接の活性化およびヒドロキシル基の置換基による置換を例示している。この変換は、典型的には、ヒドロキシル基のその場での活性化により、テトラヒドロフランのような極性溶剤中で、トリフェニルホスフィンのようなホスフィンの存在下、ジエチルアゾジカルボキシレートまたはジイソプロピルアゾジカルボキシレートのようなアゾジカルボキシレート・エステルで置換することによって行われる。しかしながら、工程 3 には、ヒドロキシルを活性化して広範囲の求核剤で置換するより一般的な方法が例示はされており、それはヒドロキシ基の脱離基 X への変性を含んでいる。使用する特定の条件および反応剤が特定の基 X に依存することが当業者によって認められるであろう。これは一般にメタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等のアシル化剤でアシル化することにより行われ、そして一般にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のヒンダード塩基の添加によって反応に際して生成する酸を除去することにより行われる。また、もしも X の種類が、臭化物またはヨウ化物のようなハライドであるように選択されるならば、三臭化リン、トリフェニルホスホニウム・ジブロミド、四臭化炭素およびトリフェニルホスフィン、またはトリフェニルホスホニウム・ジヨーダイドの如き反応剤を選ぶことができる。適切な溶剤としては、限定されるものではないが、エーテル、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メチレンクロリドまたはジクロロエタンの如き塩素化炭化水素、ピリジン、コリジンまたはジオキサンがあげられる。

10

20

30

40

50

#### 【0121】

工程 4 は、工程 3 の生成物を置換基  $R_7$  を含む本発明の化合物に変換する手順を例示している。上記 X で定義される脱離基は、 $R_7$  で示される構造の一部を形成しており、そして本発明に包含されるものである。これらの中間体をさらに変性することが、工程 4 に記載されている。 $R_7$  の導入のために要求される反応条件は、用いる  $R_7$  の性状によって変化するものであり、当業者によって容易に分かるものであるが、一般には、脱離基 X を含む工程 3 の生成物と求核剤とを適当な溶媒中で、反応が所望の速度で進行するに必要な -78 および 150 の間の温度において反応させることを含んでいる。反応が完了したと判断された時、工程 4 の生成物は当業者の公知の条件を用いて単離される。工程 4 で用いることができる幾つかの代表的求核剤の例としては、限定されるものではないが、シアン化物、エノレートアニオン、有機金属アニオンのような炭素求核剤、アミン、イミドアニオンまたは窒素含有ヘテロアリアル化合物のような窒素求核剤、アルコキシドまたはヒドロペルオキシドのような酸素求核剤、またはチオレートのような硫黄求核剤があげられる。

#### 【0122】

工程図 IV の工程 5 において、ヒドロメチル化合物は酸化されて相当するアルデヒドになる。多くの反応剤がこの変換を実施するために当業者に利用される。これらの中には、三酸化クロムおよびメチレンクロリドのピリジンのような溶剤中の三酸化クロムとピリジンの錯体の如きクロム基反応剤、セリウムアンモニウムナイトレート、N-クロロコハク酸イミド、ジメチルスルホキシド、および塩化オキサリルまたはジシクロヘキシルカルボジイミドのような活性化剤、およびジメチルスルホキシド中の 1-ヒドロキシ-1,2-ベンズヨードオキソール-2(1H)-オン・1-オキシドが含まれる。

#### 【0123】

工程 6 において、工程 5 で製造されたアルデヒドが当業者の公知の条件下でさらに酸化されて酸になる。この変換を行うのに好ましい反応剤は酸化銀であり、m-クロロペル安息香酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸のような過酸、クロム酸、または臭素が限定されない代替物として考慮される。

#### 【0124】

工程 7 において、工程 6 の生成物として生成したカルボン酸をさらに変性することができる。典型的には、これは、カルボン酸のヒドロキシルを脱離基に変換することによって行われる。多くの可能性のある脱離基が考えられ、そして当業者に公知であることが容易に分かるけれども、幾つかの好ましい方法は、チオニルクロリドまたは塩化オキサリルでの

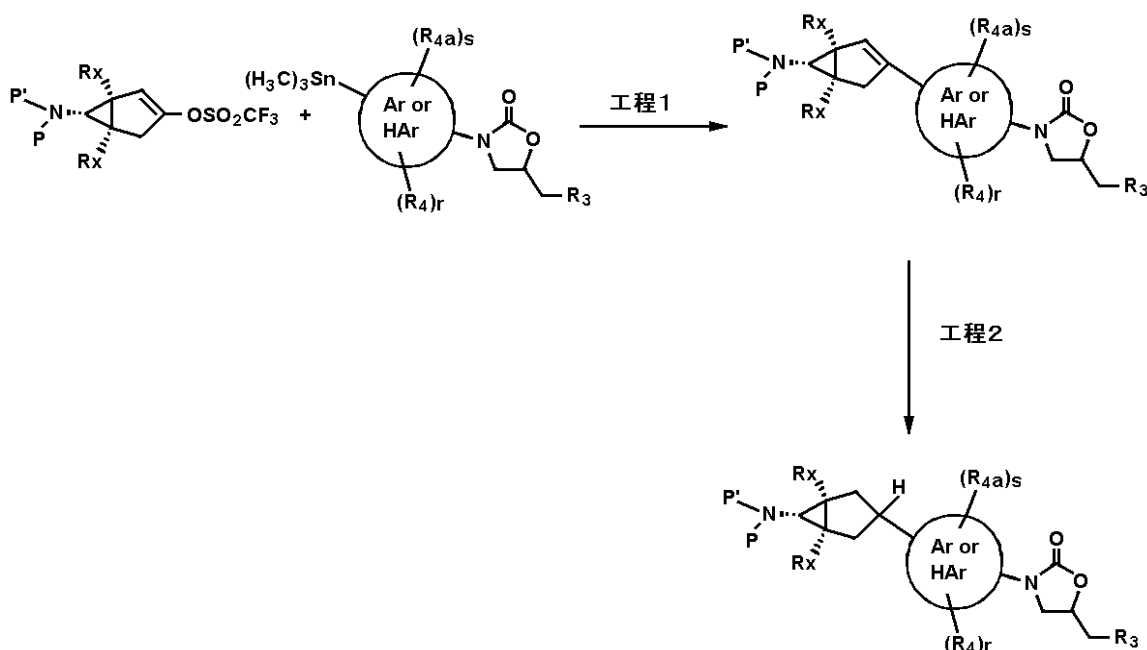
処理によるカルボン酸の酸塩化物への変換、ジシクロヘキシルカルボジイミドのような脱水剤に続いて2,2-ジメチルプロピオン酸での処理による混合無水物の形成、ジシクロヘキシルカルボジイミドおよびN-ヒドロキシコハク酸イミドまたはペンタフルオロフェノールのような脱水剤での処理による活性エステルの形成が含まれる。得られる活性化カルボン酸は、次いでその場で、または活性化カルボン酸の中間単離の後のいずれかで、求核剤によって処理されて本発明の分子が製造される。この変換のための代表的な溶剤は、公知であり、メチレンクロリド、クロロホルム、四塩化炭素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルのようなエーテル、酢酸エチルおよびその他のエステルがあげられる。代表的な求核剤としては、エステルを形成するためのアルコール、アミドを形成するための第1アミンまたは第2アミンまたはアンモニア、およびケトンおよび第4カルビノール誘導体を生成するための有機金属類のような炭素求核剤があげられる。

10

【0125】

【化25】

工程図 V



20

30

【0126】

Aが炭素原子を含む本発明の化合物の製造は、工程図V-VIに示されている。工程図Vの工程1において、適当に保護された3-トリフルオロメタンスルホニル-6-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキセンが、適宜置換された2-オキソ-3-(4-トリメチルスタニルフェニル)-5-置換オキサゾリジノンと、適当な溶剤およびパラジウム触媒の存在下で反応して、クロス結合した生成物(cross-coupled product)を生成する。好ましいアミノ保護基は、ビス(t-ブトキシカルボニル)である。好ましいパラジウム触媒は、限定されるものではないが、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、および炭素上のパラジウム、よう化銅(I)および砒酸トリフェニルの混合物等があげられる。好ましい溶剤はN-メチルピロリジノンである。単離に際して、生成物は、工程図IIに記載と同様な方法でさらに変性してもよい。または、工程図Vの工程2において、二重結合が触媒の存在下で水素によって還元して、相当するビシクロ[3.1.0]ヘキサンを生成することができる。この水素化に使用される特定の条件は所望の化合物によって異なるが、しかし一般に0 および10 の間の温度で1~100気圧の間の水素圧が使用されることが認められる。適切な触媒は、当業者によって容易に選択されるが、しかし、パラジウム、ルテニウムまたは炭素上の白金をあげることができる。次に、得られるビシクロ[3.1.0]ヘキサンは、工程図IIに記載と同様な方法でさらに変性してもよい。

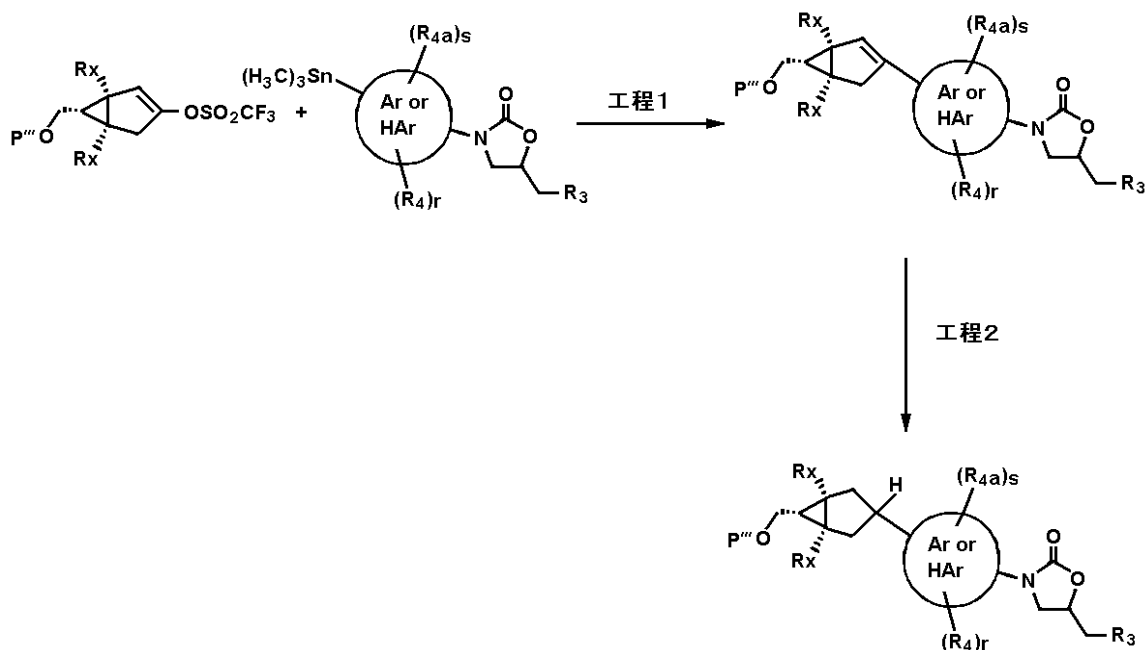
40

50

【 0 1 2 7 】

【 化 2 6 】

## 工程図 VI



10

20

【 0 1 2 8 】

工程図VIは、Aが炭素原子を含む本発明の他の化合物の製造を記載している。工程図VIの工程1において、適当に保護された3-トリフルオロメタンスルホニル-6-ヒドロキシメチル-ビシクロ[3.1.0]ヘキセンが、適当に置換された2-オキソ-3-(4-トリメチルスタニルフェニル)-5-置換オキサゾリジノンと、適当な溶剤およびパラジウム触媒の存在下で反応して、クロス結合した生成物を生成する。好ましいヒドロキシ保護基は、t-ブチルジフェニルシリル基である。好ましいパラジウム触媒は、限定されるものではないが、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、および炭素上のパラジウム、よう化銅(I)および硫酸トリフェニルの混合物等があげられる。好ましい溶剤はN-メチルピロリジノンである。単離に際して、この工程の生成物は、工程図IVに記載と同様な方法でさらに変性してもよい。または、工程図VIの工程2において、二重結合は触媒の存在下、水素で還元して相当するビシクロ[3.1.0]ヘキサンを生成することができる。この水素化に使用される特定の条件は所望の化合物によって異なるが、しかし一般に0 および10 の間の温度で1~100気圧の間の水素圧が使用されることが認められる。適切な触媒は、当業者によって容易に選択されるが、しかし、パラジウム、ルテニウムまたは炭素上の白金をあげることができる。次に、得られるビシクロ[3.1.0]ヘキサンは、工程図IVに記載と同様な方法でさらに変性してもよい。

30

【 0 1 2 9 】

## 抗菌活性

本発明の調剤的に受容可能な化合物は、標準菌株に対して試験管内活性の良好なスペクトルをもつ抗菌剤として有用であり、病原性バクテリアに対する活性のスクリーンに用いられる。特に、本発明の調剤的に受容可能な化合物は、バンコマイシン抵抗性エンテロコッカス、ペニシリン抵抗性*S.pneumoniae*、メチシリン抵抗性*S.aureus*、*M.catarrhalis*および*C.pneumoniae*を含むストレプトコッカスに対して活性を示す。特定の化合物の抗菌スペクトルおよび効力は、標準テストによって測定することができる。

40

【 0 1 3 0 】

下記の試験管内の結果は、*C.pneumoniae*以外は寒天希釈法によって得られた。活性は、最低抑制濃度(MIC)として表示される。

50

## 【 0 1 3 1 】

S.aureusおよび M.catarrhalisは、ミューラー・ヒントンス寒天の上で、ほぼ  $1 \times 10^4$  cfu/spotの接種物を用い、培養温度35 で24時間試験した。MICを、バクテリアの成長が観察されない最低濃度と定義した。

## 【 0 1 3 2 】

ストレプトコッカスおよびエンテロコッカスは、線維素を除いたウマの血液5%を追加したミューラー・ヒントンス寒天の上で、ほぼ  $1 \times 10^4$  cfu/spotの接種物を用い、培養温度35 でCO<sub>2</sub> 5%の雰囲気下、24時間試験した。MICを、バクテリアの成長が観察されない最低濃度と定義した。

## 【 0 1 3 3 】

C.pneumoniaeは、10%の加熱不活性化した死んだウシの血清、2 mMのL-グルタミン、1mg/mlのシクロヘキシイミドおよび非必須アミノ酸を追加した最低必須培地を用いて試験した。HeLa 229細胞に、mL当りC.pneumoniae菌株 $10^4$ 封入体形成単位(inclusion-forming units)を接種した。感染した細胞を、試験化合物と共に完全培地において35 でCO<sub>2</sub>5%の雰囲気下、72時間培養した。細胞の単層をメタノールで固定し、フルオレセイン-結合アンチクラミジアモノクローナル抗体でクラミジア封入体(chlamydial inclusions)を染色し、そして蛍光顕微鏡で観察した。MICを、封入体が観察されない最低濃度と定義した。

## 【 0 1 3 4 】

## 【表 1】

菌株	MIC( $\mu$ g/ml)				
	実施例 8	実施例 22	実施例 41	実施例 46	Linzeolid
<i>Staphylococcus aureus</i>					
Smith	0. 5	0. 06	0. 06	0. 25	1
CR	4	0. 5	0. 5	1	16
MR	1	0.016	0.06	0.25	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>					
IID553	1	0.5	0.5	0.5	2
PRQR	1	0.5	0.5	0.25	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>					
IID692	0.5	0.5	0.5	0.25	1
<i>Enterococcus faecium</i>					
VRQR	2	0.5	0.5	0.5	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>					
ATCC25238	NT	2	4	2	4
<i>Chlamydia pneumoniae</i>					
ATCC VR-1360	0.5	NT	NT	NT	8

CR=クロラムフェニコール抵抗性

MR=メチシリン抵抗性

PRQR=ペニシリン抵抗性、キノロン抵抗性

VRQR=バンコマイシン抵抗性、キノロン抵抗性

NT=試験しなかった

## 【 0 1 3 5 】

ここに記載する発明は、次の限定されない実施例によって例証される。化合物のデータは、General Guidelines for Manuscript Preparation, J. Org.Chem.Vol.66,pg.19A, Issue 1,2001 に従って示した。

## 【実施例 1】

## 【 0 1 3 6 】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピ

ジクロロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(3.02g)をメタノール(9 mL)に溶解した溶液に、メタノール(6 mL)中の塩化水素の溶液を0 において添加し、そして混合物を室温で3時間攪拌した。ジクロロメタンの添加によって混合物を希釈した後、炭酸水素ナトリウム飽和溶液の添加によってアルカリ性にした。得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン：メタノール=8：1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(2.32 g)が得られた

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  1.66(s, 2H), 2.02(s, 3H), 2.23(t, J=2.0Hz, 1H), 3.25(d, J=8.8Hz, 2H), 3.50-3.80(m, 5H), 3.84(s, 2H), 3.98(t, J=8.8Hz, 1H), 4.70-4.80(m, 1H), 6.56(t, J=9.3Hz, 1H), 6.97(dd, J=9.3, 2.0Hz, 1H), 7.20-7.40(m, 6H)

MS(EI<sup>+</sup>)m/z : 438(M<sup>+</sup>)

C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>)m/z : 計算値438.2067、実測値438.2066

#### 【実施例2】

##### 【0137】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジルオキシアセチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(716 mg)及びトリエチルアミン(861 μL)をジクロロメタン(4 mL)に入れた懸濁液に、ベンジルオキシアセチルクロリド(512 μL)を0 において添加し、そして混合物を室温で30分間攪拌した。1N塩酸の添加によって反応を停止した後、混合物をジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン溶液を水、炭酸水素ナトリウム水溶液及び食塩水で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムの上で乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル：メタノール=10：1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジルオキシアセチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(673 mg)が得られた

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  1.78(s, 2H), 2.02(s, 3H), 2.76(d, J=2.4Hz, 1H), 3.27(d, J=8.8Hz, 2H), 3.50-3.80(m, 5H), 3.90-4.10(m, 1H), 3.97(s, 2H), 4.56(s, 2H), 4.70-4.80(m, 1H), 6.59(t, J=9.3Hz, 1H), 6.98(dd, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 7.20-7.40(m, 6H)

MS(EI<sup>+</sup>)m/z : 496(M<sup>+</sup>)

C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>)m/z : 計算値496.2122、実測値496.2152。

#### 【実施例3】

##### 【0138】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(N-ヒドロキシアセチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンゾイルオキシアセチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(476 mg)及びパラジウム触媒(木炭上7.5%、476 mg)をメタノール(24 mL)に入れた懸濁液に、ギ酸アンモニウム(445 mg)を添加し、そして混合物を5時間加熱還流した。触媒を濾過した後、濾液を真空中で濃縮してN-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(N-ヒドロキシアセチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(82.5 mg)を得た

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  1.82(s, 3H), 1.87(s, 2H), 2.60-2.70(m, 1H), 3.19(d, J=8.8Hz, 2H), 3.6-3.39(m, 2H), 3.60-3.70(m, 3H), 3.78(d, J=5.4Hz, 2H), 4.03(t, J=9.0Hz, 1H), 4.60-4.70(m, 1H), 6.77(t, J=9.3Hz, 1H), 7.08(dd, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 7.38(dd,

10

20

30

40

50

$J=16.1$ ,  $2.4\text{Hz}$ ,  $1\text{H}$ )

MS(FAB<sup>+</sup>)  $m/z$ : 407(MH<sup>+</sup>)

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_5$  (MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値 407.1731、実測値 407.1728。

#### 【実施例 4】

##### 【0139】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (954 mg) をテトラヒドロフラン (14 mL) に溶解した溶液に、ホルマリン (37%, 1.72 mL)、ナトリウム・トリス(アセトキシ)ボロハイドライド (971 mg) 及び酢酸 (250  $\mu\text{L}$ ) を添加し、そして混合物を室温で 2 時間撹拌した。炭酸水素ナトリウム溶液の添加によって反応を停止した後、得られた沈殿物を濾取し、次いでジクロロメタンで溶解した。ジクロロメタン溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン:メタノール=10:1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (1.11 g) が得られた

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.64(s, 2H), 1.79(s, 1H), 2.02(s, 3H), 2.30(s, 3H), 3.23(d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 2H), 3.50-3.80(m, 7H), 3.99(t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.70-4.80(m, 1H), 6.57(t,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 6.98(dd,  $J=9.3, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.40(m, 6H)

MS(EI<sup>+</sup>)  $m/z$ : 452(M<sup>+</sup>)

$\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_3$  (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値 452.2224、実測値 452.2226

#### 【実施例 5】

##### 【0140】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (794 mg) 及びパラジウム触媒(木炭上 7.5%, 714mg) をメタノール (32 mL) に入れた懸濁液を 1 気圧で室温において 5.5 時間水素化した。触媒を濾過した後、濾液を真空中で濃縮した。メタノールで残留物を処理して N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (182 mg) を得た

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.66(s, 2H), 1.76(s, 1H), 1.82(s, 3H), 2.27(s, 3H), 3.19(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 3.30-3.40(m, 2H), 3.55(d, 2H), 3.64(dd,  $J=8.8, 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.02(t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.60-4.70(m, 1H), 6.70(t,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.05(dd,  $J=9.3, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.35(dd,  $J=16.1, 2.4\text{Hz}$ , 1H)

MS(FAB<sup>+</sup>)  $m/z$ : 363(MH<sup>+</sup>)

$\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FN}_4\text{O}_3$  (MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値 363.1832、測定値 363.1833。

#### 【実施例 6】

##### 【0141】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジロキシアセチル-N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 2 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (526 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジロキシアセチル-N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-

-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (363 mg)を製造した

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  1.91(s, 2H), 2.02(s, 3H), 2.72(s, 1H), 2.96(s, 3H), 3.26(d, J=9.3Hz, 2H), 3.50-3.80(m, 5H), 3.99(t, J=9.3Hz, 1H), 4.32(s, 2H), 4.68(s, 2H), 4.70-4.80(m, 1H), 6.58(t, J=9.3Hz, 1H), 6.90-7.10(m, 1H), 7.20-7.40(m, 6H)

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 511(MH<sup>+</sup>)

C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 511.2357、測定値 511.2342。

#### 【実施例 7】

##### 【0142】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(N-ヒドロキシアセチル-N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 3 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジルオキシアセチル-N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (312 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(N-ヒドロキシアセチル-N-メチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (191 mg) を製造した

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  1.82(s, 3H), 2.09(s, 2H), 2.65(s, 1H), 2.84(s, 3H), 3.24(d, J=8.8Hz, 2H), 3.36-3.39(m, 2H), 3.60-3.70(m, 3H), 4.03(t, J=9.0Hz, 1H), 4.24(s, 2H), 4.60-4.70(m, 1H), 6.76(t, J=9.8Hz, 1H), 7.08(dd, J=9.8, 2.4Hz, 1H), 7.38(dd, J=16.1, 2.4Hz, 1H)

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 421(MH<sup>+</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 421.1887、実測値 421.1862。

#### 【実施例 8】

##### 【0143】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (954 mg) 及びパラジウム触媒 (木炭上 7.5%, 668 mg) をメタノール (38 mL) に入れた懸濁液を 1 気圧で室温において 7 時間水素化した。触媒を濾過した後、濾液を真空中で濃縮して N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (716 mg) を得た

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  1.47(s, 2H), 1.82(s, 3H), 2.15(s, 1H), 3.17(d, J=8.8Hz, 2H), 3.30-3.40(m, 2H), 3.52(dd, J=8.8, 2.4Hz, 2H), 3.64(dd, J=9.3, 6.4Hz, 1H), 4.02(t, J=9.3Hz, 1H), 4.60-4.70(m, 1H), 6.67-6.72(m, 1H), 7.05(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.35(dd, J=16.1, 2.4Hz, 1H)

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 348(M<sup>+</sup>)

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 348.1598、実測値 348.1635。

#### 【実施例 9】

##### 【0144】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

工程 1

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン :

4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (312 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (191 mg) を製造した

0]ヘキサン-3-イル]-1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロベンゼン(6.46 g)を乾燥テトラヒドロフラン(65 mL)に溶解した溶液に、n-ブチルリチウム(1.6 M, 8.51 mL)をヘキサンに溶解した溶液を-78 °において添加し、そして混合物を同温度において30分間撹拌した。(R)グリシジルブチレート(2.11 mL)を混合物に-78 °で添加し、そして混合物を室温において4時間放置した。塩化アンモニウム水溶液の添加及び酢酸エチルでの希釈によって反応を停止した後、得られた混合物を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン：酢酸エチル=1：5)により、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン(3.95 g)を得た

10

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.49(s, 9H), 1.90(s, 2H), 2.47(s, 1H), 3.27(d, J=8.8Hz, 2H), 3.50-4.00(m, 4H), 3.88(dd, J=8.8, 6.8Hz, 1H), 3.95(t, J=8.8Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 4.60-4.80(m, 1H), 6.55(t, J=9.3Hz, 1H), 7.02(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.20-7.40(m, 6H)

MS(EI<sup>+</sup>)m/z : 497(M<sup>+</sup>)。

【0145】

## 工程 2

5(R)-アジドメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン：

20

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン(3.95 g)をジクロロメタン(119 mL)に溶解した溶液に、トリエチルアミン(2.22 mL)及びメタンスルホンクロリド(922 μL)を0 °において連続的に加え、そして混合物を同温度において5分間撹拌した。混合物を1N塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液及び塩水で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮して、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-メタンスルホンオキシメチルオキサゾリジン-2-オンを得た。このものは、更に精製することなく、次の工程において使用した。得られた粗製の5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-メタンスルホンオキシメチルオキサゾリジン-2-オン及びアジ化ナトリウム(1.78 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(90 mL)中の混合物を、70 °において15時間加熱し、次いで、真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、水及び食塩水で洗浄した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン：酢酸エチル=10：9)により、5(R)-アジドメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン(3.40 g)を得た

30

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.49(s, 9H), 1.90(s, 2H), 2.46(s, 1H), 3.28(d, J=8.8Hz, 2H), 3.50-3.80(m, 4H), 3.76(dd, J=8.8, 6.1Hz, 1H), 4.00(t, J=8.8Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 4.70-4.80(m, 1H), 6.55(t, J=9.3Hz, 1H), 6.90-7.10(m, 1H), 7.20-7.40(m, 6H)

40

MS(EI<sup>+</sup>)m/z : 522(M<sup>+</sup>)。

【0146】

## 工程 3

5(R)-アミノメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン：

5(R)-アジドメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン(3.40 g)及びリンドラ-触媒(鉛で部分的に被毒させたCaCO<sub>3</sub>上の5%パラジウム、1.70

50



g)をジクロロメタン(20 mL)及びメタノール(102 mL)に入れた懸濁液を、1気圧で室温において2.5時間水素化した。触媒を濾過した後、濾液を真空中で濃縮して、5(R)-アミノメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン(3.27 g)を得た。

【0147】

#### 工程4

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

5(R)-アミノメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン(3.27 g)をジクロロメタン(65 mL)に溶解した溶液に、トリエチルアミン(1.09 mL)及び無水酢酸(696  $\mu$ L)を0において添加し、そして混合物を同温度で30分間撹拌した。水の添加によって反応を停止した後、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル:メタノール=20:1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(3.19 g)を得た

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  1.49(s, 9H), 1.90(s, 2H), 2.01(s, 3H), 2.46(s, 1H), 3.27(d, J=8.3Hz, 2H), 3.50-3.80(m, 5H), 3.97(t, J=9.0Hz, 1H), 4.45(s, 2H), 4.70-4.80(m, 1H), 6.54(t, J=9.3Hz, 1H), 6.96(dd, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 7.20-7.40(m, 6H)

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 538(M<sup>+</sup>)。

【実施例10】

【0148】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド:

5(R)-アミノメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン(323 mg)をテトラヒドロフラン(2 mL)に溶解した溶液に、トリエチルアミン(200  $\mu$ L)及びエチルジチオアセテート(84  $\mu$ L)を添加し、そして混合物を室温で11日間撹拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=4:5)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド(241 mg)を得た

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  1.58(s, 9H), 1.80-2.00(m, 2H), 2.40-2.50(m, 1H), 2.59(s, 3H), 3.28(d, J=8.8Hz, 2H), 3.60-3.70(m, 2H), 3.75(d, J=9.3, 6.8Hz, 1H), 3.90-4.10(m, 2H), 4.20-4.30(m, 1H), 4.45(s, 2H), 4.90-5.00(m, 1H), 6.54(t, J=9.3Hz, 1H), 6.95(d, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 7.20-7.40(m, 6H)

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z: 555(MH<sup>+</sup>)。

【実施例11】

【0149】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド(238 mg)をメタノール(2 mL)に溶解した溶液に、塩化水素のメ

10

20

30

40

50

タノール溶液 (4.4 mL) を 0 において添加し、そして混合物を室温において 1 時間撹拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液の添加によって反応を停止した後、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル：メタノール=15：1) により、N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド (114 mg) を得た

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) 1.58 (s, 2H), 1.99 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.16 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 2H), 3.49 (dd,  $J=9.3$ , 2.9Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.06 (t,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 6.68 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (dd,  $J=8.8$ , 2.4Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H)

MS (FAB $^+$ )  $m/z$ : 455 (MH $^+$ )

$\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$  (MH $^+$ ) の HRMS (FAB $^+$ ): 計算値 454.1839、実測値 455.1936。

#### 【実施例 1 2】

##### 【0 1 5 0】

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオ尿素:

##### 工程 1

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]イソチオシアネート:

5(R)-アミノメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-2-オン (149 mg) をジクロロメタン (3 mL) に溶解した溶液に、1,1'-チオカルボニルジ-2(1H)-ピリドン (86.2 mg) をジクロロメタン (5 mL) に溶解した溶液を 0 において添加し、そして混合物を室温において 3 時間撹拌した。混合物を水及び食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン：酢酸エチル=3：5) により、N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]イソチオシアネート (135 mg) を得た

$^1\text{H}$  NMR (CDCl $_3$ ) 1.49 (s, 9H), 1.90 (s, 2H), 2.45 (s, 1H), 3.29 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 3.50-3.80 (m, 2H), 3.70-4.00 (m, 3H), 4.10 (t,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 4.45 (s, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.56 (t,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (dd,  $J=9.3$ , 2.9Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 6H)

MS (EI $^+$ )  $m/z$ : 538 (M $^+$ )。

##### 【0 1 5 1】

##### 工程 2

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオ尿素:

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]イソチオシアネート (135 mg) をメタノール (0.5 mL) に入れた懸濁液に、アンモニアのメタノール溶液 (7N 溶液、3.75 mL) を添加し、そして混合物を室温で 1 時間撹拌し、次いで混合物を真空中で濃縮して、N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオ尿素を得た。この化合物は、更に精製することなく使用した。実施例 1 1 に記載のものと同様な方法で、粗製 N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオ尿素から、N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン

-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオ尿素 (84.3 mg) を製造した

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ) 1.61(s, 2H), 2.04(s, 1H), 3.16(d, J=9.3Hz, 2H), 3.49(dd, J=9.3, 2.0Hz, 2H), 3.60-3.90(m, 3H), 3.74(s, 2H), 4.03(t, J=9.0Hz, 1H), 4.78(brs, 1H), 6.69(t, J=8.8Hz, 1H), 7.05(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.10-7.40(m, 6H)

MS(FAB $^+$ ) m/z : 456(MH $^+$ )

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S(MH $^+$ ) の HRMS(FAB $^+$ ) : 計算値 456.1870、実測値 456.1850。

#### 【実施例 13】

##### 【0152】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド : 10

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (583 mg) をメタノール (10 mL) に溶解した溶液に、塩化水素のメタノール溶液 (飽和、1.5 mL) を添加し、そして混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を水 (5 mL) に溶解し、炭酸水素ナトリウムの飽和溶液を添加してアルカリ性にした。得られた沈殿物を濾取し、水洗し、次いで真空中で乾燥して、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (377 mg) を得た

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ) 0.99-1.04(m, 1H), 1.48-1.53(m, 2H), 1.82(s, 3H), 3.16(d, J=8.9 Hz, 2H), 3.28-3.32(m, 2H), 3.38(t, J=5.4Hz, 2H), 3.56(dd, J=9.3, 2.0Hz, 2H), 3.65(dd, J=9.2, 6.4Hz, 1H), 4.03(t, J=9.3Hz, 1H), 4.49(t, J=5.4Hz, 1H), 4.63-4.70(m, 1H), 6.74(t, J=9.3Hz, 1H), 7.06(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.36(dd, J=16.1, 2.4Hz, 1H), 8.22(t, J=5.4, 1H) 20

MS(EI $^+$ ) m/z : 363(M $^+$ )。

#### 【実施例 14】

##### 【0153】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド : 30

##### 工程 1

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 9 に記載のものと同様な方法で、1-ベンゾイルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン (1.19 g) から、表題の化合物の 5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (702 mg) を製造した

MS(EI $^+$ ) m/z : 406(M $^+$ )

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>(M $^+$ ) の HRMS(EI $^+$ ) : 計算値 406.1904、実測値 406.1930。 40

##### 【0154】

##### 工程 2

5(R)-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン :

実施例 9 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (698 mg) から、表題の化合物 5(R)-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン (659 mg) を製造し 50

た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 431(M<sup>+</sup>)

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 431.1969、実測値 431.1960。

【 0 1 5 5 】

工程 3

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 9 に記載のものと同様な方法で、5(R)-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン (655 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (588 mg) を製造した。

10

【 実施例 1 5 】

【 0 1 5 6 】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

工程 1

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン :

20

実施例 9 に記載のものと同様な方法で、1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン (450 mg) から、表題の化合物 5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (345 mg) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 336(M<sup>+</sup>)

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 336.1485、実測値 336.1477。

【 0 1 5 7 】

工程 2

5(R)-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン :

30

実施例 9 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (290 mg) から、表題の化合物 5(R)-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン (332 mg) を製造した。

【 0 1 5 8 】

工程 3

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

40

実施例 9 に記載のものと同様な方法で、5(R)-アジドメチル-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン (332 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (286 mg) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 377(M<sup>+</sup>)。

【 実施例 1 6 】

【 0 1 5 9 】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-(3-イソキサゾリル)オキシメチル-3-アザビ

50

シクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(500 mg)、3-ヒドロキシイソキサゾール(152 mg)およびトリフェニルホスフィン(541 mg)をテトラヒドロフラン(6 mL)に懸濁させた懸濁液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(362 mg)を添加し、そして混合物を室温で1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル:メタノール=9:1)により、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(3-イソキサゾリル)オキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(398 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 430(M<sup>+</sup>)

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値430.1652、実測値430.1698。

#### 【実施例17】

##### 【0160】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アセチルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(105 mg)をピリジン(3 mL)に溶解した溶液に、無水酢酸(57 μL)を添加し、そして混合物を50℃で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン:メタノール=10:1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アセチルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(88.6 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 390(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値390.1703、実測値390.1694。

#### 【実施例18】

##### 【0161】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ベンゾイルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(105 mg)をピリジン(1 mL)およびジクロロメタン(4 mL)に溶解した溶液に、ベンゾイルクロリド(70 μL)を添加し、そして混合物を0℃で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン:メタノール=9:1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ベンゾイルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(96.2 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 452(M<sup>+</sup>)

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値452.1860、実測値452.1874。

#### 【実施例19】

##### 【0162】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-フェニルスルホニルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例18に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(105 mg)およびベンゼンスルホニルクロリド(77 μL)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-フェニルスルホニルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(97.7 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub>: 488(M<sup>+</sup>)

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値488.1530、実測値488.1547。

【実施例 2 0】

【0 1 6 3】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-メタンスルホニルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド

実施例 1 8 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(105 mg)およびメタンスルホニルクロリド(46 μL)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-メタンスルホニルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(118 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub>: 426(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値426.1373、実測値426.1376。

【実施例 2 1】

【0 1 6 4】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-カルバモイルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(139 mg)をジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解した溶液に、トリメチルシリルシアネート(0.27 mL)を添加し、そして混合物を室温で4時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン:メタノール:NH<sub>4</sub>OH=50:8:0.5)により、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-カルバモイルアミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(112 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub>: 392(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値392.1734、実測値392.1731。

【実施例 2 2】

【0 1 6 5】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(1.00 g)をジメチルスルホキシド(10 mL)に溶解した溶液に、1-ヒドロキシ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン・1-オキシド(1.16 g)を添加し、そして混合物を室温で2時間攪拌した。水で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル:メタノール=19:1)により、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(766 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub>: 361(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値361.1438、実測値361.1469。

【実施例 2 3】

【0 1 6 6】

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-カルボキシル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(321 mg)をメタ

ノール (17 mL) に溶解した溶液に、1N 水酸化ナトリウム溶液 (1.78 mL) および酸化銀 (I) (309 mg) を添加し、そして混合物を室温で 6 時間攪拌した。不溶性物質を濾去した後、濾液を真空中で濃縮し、次いで残留物にクロロホルムを加えた。得られた沈殿物を濾取し、1N 塩酸および水で洗浄し、次いで乾燥して N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-カルボキシル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (297 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 377(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 377.1387、実測値 377.1367。

#### 【実施例 2 4】

##### 【0 1 6 7】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (139 mg) をメタノール (5 mL) に溶解した溶液に、炭酸カリウム (112 mg) およびエタンイミド酸エチルエステル塩酸塩 (98.8 mg) を添加し、そして混合物を室温で 12 時間攪拌した。不溶性物質を濾去した後、濾液を真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン : メタノール : NH<sub>4</sub>OH = 20 : 10 : 1) により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-イミノエチル)アミノ]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (76.9 mg) を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 390(MH<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 390.1941、実測値 390.1966。

#### 【実施例 2 5】

##### 【0 1 6 8】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ブロモメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (36.3 mg) およびテトラブロモメタン (49.7 mg) をジクロロメタン (1 mL) に溶解した溶液に、トリフェニルホスフィン (39.3 mg) を添加し、そして混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ブロモメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (30.1 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 425(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>BrFN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 425.0750、実測値 425.0739。

#### 【実施例 2 6】

##### 【0 1 6 9】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ブロモメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (300 mg) およびシアン化ナトリウム (52.0 mg) をジメチルホルムアミド (1.4 mL) に溶解した溶液を室温で 1 日の間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタンに溶解し、溶液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (259 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 372(M<sup>+</sup>)

10

20

30

40

50

$C_{19}H_{21}FN_4O_3 (M^+)$  の HRMS (EI<sup>+</sup>) : 計算値 372.1598、実測値 372.1596。

【実施例 27】

【0170】

N-[4-[1-(5(S)-アセチルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-フルオロ]フェニル-(1,5,6)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル]メチルピリジニウム・プロミド :

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-プロモメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (115 mg) をピリジン (5 mL) に溶解した溶液を、室温で 3 日間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物のメタノール溶液を木炭で処理し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物の水溶液を凍結真空乾燥して、N-[4-[1-(5(S)-アセチルアミノメチル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-フルオロ]フェニル-(1,5,6)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-イル]メチルピリジニウム・プロミド (128 mg) を得た

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z : 425 [(M-Br)<sup>+</sup>]

$C_{23}H_{26}FN_4O_3 [(M-Br)^+]$  の HRMS (FAB<sup>+</sup>) : 計算値 425.1989、実測値 425.1950。

【実施例 28】

【0171】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-スクシンイミドイルオキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-カルボキシル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロ-フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (280 mg) をジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解した溶液に、N-ヒドロキシスクシンイミド (124 mg) および 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (230 mg) を添加し、そして混合物を室温で 2 日間攪拌した。不溶解物を濾去し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を炭酸水素ナトリウム飽和溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル : メタノール = 19 : 1) により、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-スクシンイミドイルオキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (349 mg) を得た

MS (FAB<sup>+</sup>) m/z : 475 (MH<sup>+</sup>)

$C_{22}H_{24}FN_4O_7 (MH^+)$  の HRMS (FAB<sup>+</sup>) : 計算値 475.1629、実測値 475.1618。

【実施例 29】

【0172】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-カルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-スクシンイミドイルオキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (160 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解した溶液に、水酸化アンモニウム水溶液 (28%、1 mL) を添加し、そして混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を水で処理し、得られた沈殿物を濾過により集め、そして水およびテトラヒドロフランで洗浄して N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-カルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (115 mg) を得た

MS (EI<sup>+</sup>) m/z : 376 (M<sup>+</sup>)

$C_{18}H_{21}FN_4O_4 (M^+)$  の HRMS (EI<sup>+</sup>) : 計算値 376.1547、実測値 376.1552。

【実施例 30】

【0173】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :



N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-カルボキシル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(100 mg)をジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解した溶液に、メタノール(17.0 mg)および1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(109 mg)を添加し、そして混合物を室温で6時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル：メタノール=19：1)により、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(101 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 391(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 391.1543、実測値 391.1515。

10

### 【実施例 3 1】

#### 【0 1 7 4】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N,N-ビス(ベンゾイルオキシカルボニル)グアニジノ]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(157 mg)および1,3-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-2-メチル-2-チオプソイド尿素(161 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶解した溶液に、トリエチルアミン(125 μL)を添加し、そして混合物を室温で1日間攪拌した。ジクロロメタンで希釈した後、混合物を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン：酢酸エチル=5：2)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N,N-ビス(ベンゾイルオキシカルボニル)グアニジノ]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(288 mg)を得た

20

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 659(MH<sup>+</sup>)

### 【実施例 3 2】

#### 【0 1 7 5】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-グアニジノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

30

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N,N-ビス(ベンゾイルオキシカルボニル)グアニジノ]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(224 mg) およびパラジウム触媒(木炭上10%、67.2 mg)をメタノール(5 mL)およびジクロロメタン(5 mL)に入れた懸濁液を1気圧で室温において7時間水素化した。触媒を濾過した後、濾液を真空中で濃縮してN-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-グアニジノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(127 mg)を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 390(MH<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 391.1894、実測値 390.1888。

### 【実施例 3 3】

40

#### 【0 1 7 6】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メチルカルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-スクシンイミドイルオキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(180 mg)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解した溶液に、メチルアミン(30%エタノール溶液、0.40 mL)を室温で添加し、そして混合物を30分間攪拌した。得られた沈殿物を濾過して集め、水およびテトラヒドロフランで洗浄して、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メチルカルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(141 mg)を得た

50

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub> : 390(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 390.1703、実測値 390.1710。

【実施例 3 4】

【0 1 7 7】

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-ジメチルメチルカルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-スクシンイミドイルオキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (180 mg) をテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解した溶液に、ジメチルアミン塩酸塩 (309 mg) および炭酸水素ナトリウム (637 mg) を水 (1 mL) に溶解した溶液を添加し、そして混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を水で処理し、得られた沈殿物を濾過により集め、水およびテトラヒドロフランで洗浄して、N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-ジメチルカルバモイル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (138 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub> : 404(M<sup>+</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 404.1860、実測値 404.1864。

【実施例 3 5】

【0 1 7 8】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-スクシンイミドイルオキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (150 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解した溶液に、ピペリジン (135 mg) を添加し、そして混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を水で処理し、得られた沈殿物を濾過により集め、水で洗浄して、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (128 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub> : 444(M<sup>+</sup>)

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 444.2173、実測値 444.2152。

【実施例 3 6】

【0 1 7 9】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 3 5 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-スクシンイミドイルオキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (150 mg) およびモルホリン (138 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (128 mg) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub> : 446(M<sup>+</sup>)

C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 446.1965、実測値 446.1984。

【実施例 3 7】

【0 1 8 0】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 3 5 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-

スクシンイミドイルオキシカルボニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(180 mg)およびエタノールアミン(116 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(130 mg)を製造した

MS(FAB<sup>+</sup>)m/z: 420(M<sup>+</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値420.1809、実測値420.1779。

#### 【実施例 38】

##### 【0181】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(2-アミノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド: 10

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(262 mg)をメタノール(7 mL)に溶解した溶液に、塩化コバルト(II)6水和物(335 mg)および水素化ホウ素ナトリウム(266 mg)を0 において添加し、そして混合物を1時間攪拌した。1N塩酸(7 mL)の添加によって反応を停止した後、混合物を室温で30分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。水酸化アンモニウム溶液の添加によって残留物をアルカリ性にし、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ NHタイプ、酢酸エチル:メタノール=9:1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(2-アミノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(139 mg)を得た 20

MS(FAB<sup>+</sup>)m/z: 376(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値376.1911、実測値376.1899。

#### 【実施例 39】

##### 【0182】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(1-ヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド: N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(340 mg)をジオキサン(20 mL)に溶解した溶液に、メチルマグネシウムよう化物(ジエチルエーテル中の3.0M溶液1.25 mL)を0 において添加し、そして混合物を室温で14時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和溶液の添加によって反応を停止した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル:メタノール=50:1)により、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(1-ヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(163 mg)を得た 30

MS(EI<sup>+</sup>)m/z: 377(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値377.1751、実測値377.1740。

#### 【実施例 40】

##### 【0183】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アセチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド: N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(1-ヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(160 mg)をジメチルスルホキシド(4 mL)に溶解した溶液に、1-ヒドロキシ-1,2-ベンツヨードキソール-3(1H)-オン・1-オキシド(178 mg)を添加し、そして混合物を室温で6時間攪拌した。炭酸水素ナトリウムの飽和溶液で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル:メタノール=20:1)により 50

、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アセチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(119 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 375(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 375.1594、実測値 375.1556。

#### 【実施例 4 1】

##### 【0 1 8 4】

(E)-N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(130 mg)および酢酸ナトリウム(177 mg)をメタノール(5 mL)に溶解した溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(75.0 mg)を添加し、そして混合物を室温で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を水で処理し、得られた沈殿物を濾過によって集め、水洗して、(E)-N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(132 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 376(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 376.1547、実測値 376.1558。

#### 【実施例 4 2】

##### 【0 1 8 5】

(Z)-N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(100 mg)および酢酸ナトリウム(90.8 mg)をメタノール(5 mL)に溶解した溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(38.5 mg)を添加し、そして混合物を室温で20分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を水で処理し、そして得られた沈殿物を濾過によって集め、水洗した。濾液のメタノール溶液を真空中で濃縮した。残留物の予備的薄層クロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル：メタノール=20：1)により(Z)-N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(34.0 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 376(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 376.1547、実測値 376.1582。

#### 【実施例 4 3】

##### 【0 1 8 6】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(メトキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 4 1 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(150 mg)および0-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩(104 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(メトキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(152 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 390(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 390.1703、実測値 390.1717。

#### 【実施例 4 4】

## 【 0 1 8 7 】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブトキシカルボニルメチルオキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

0-(t-ブトキシカルボニルメチル)ヒドロキシルアミン(157 mg)をメタノール(7 mL)に溶解した溶液に、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(350 mg)を添加し、そして混合物を室温で1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル:メタノール=20:1)により N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブトキシカルボニルメチルオキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(473 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>)m/z: 490(M<sup>+</sup>)

C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値490.2228、実測値490.2273。

## 【 実施例 4 5 】

## 【 0 1 8 8 】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(カルボキシルメチルオキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブトキシカルボニルメチルオキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(220 mg)をジクロロメタン(5 mL)に溶解した溶液に、トリフルオロ酢酸(1 mL)を0において添加し、そして混合物を室温で12時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を水およびアセトニトリルで処理し、そして得られた沈殿物を濾過によって集めて、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(カルボキシルメチルオキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(120 mg)を得た

MS(FAB<sup>+</sup>)m/z: 433[(M-H<sup>+</sup>)]

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [(M-H<sup>+</sup>)]のHRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値433.1523、実測値433.1501。

## 【 実施例 4 6 】

## 【 0 1 8 9 】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(164 mg)をテトラヒドロフラン(3 mL)に溶解した溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(151 mg)およびトリフェニルホスフィン(392 mg)を添加し、そして混合物を室温で10分間攪拌した。混合物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル:メタノール=9:1)により N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(150 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>)m/z: 358(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値358.1441、実測値358.1477。

## 【 実施例 4 7 】

## 【 0 1 9 0 】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル]ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

塩化リチウム(25 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルム付加物(10 mg)および(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-[(

10

20

30

40

50

トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン(99 mg)をN-メチルピロリドン(0.4 mL)に懸濁させた懸濁液をAr雰囲気下、室温で5分間攪拌した。得られた混合物に、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-(トリメチルスタニル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(100 mg)をN-メチルピロリドン(0.4 mL)に溶解した溶液を添加し、そして混合物を室温で16時間攪拌した。酢酸エチルおよび水を添加した後、不溶解物を濾去した。有機抽出物を10%水酸化アンモニウム水溶液、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル：メタノール=30：1)により N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(79 mg)を得た

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  0.73-0.75(m, 1H), 1.05(s, 9H), 1.50-1.60(m, 1H), 1.80-1.90(m, 1H), 2.02(s, 3H), 2.60-2.70(m, 1H), 2.90-3.00(m, 1H), 3.50-3.80(m, 5H), 4.04(t, J=8.8Hz, 1H), 4.76-4.78(m, 1H), 6.47(m, 1H), 7.10-7.70(m, 13H)

MS(FAB<sup>+</sup>)m/z : 599(MH<sup>+</sup>)。

#### 【実施例 48】

##### 【0191】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド：

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(383 mg)をテトラヒドロフラン(2 mL)に溶解した溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリドをテトラヒドロフランに溶解した溶液(1M、1.28 mL)を0 において添加し、そして混合物を室温で2.5時間攪拌した。混合物を水で希釈した後、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル：メタノール=10：1)によりN-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(111 mg)を得た

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$  0.50-0.60(m, 1H), 1.56-1.60(m, 1H), 1.81(s, 3H), 1.87-1.90(m, 1H), 2.70(d, J=17.1Hz, 1H), 2.95(dd, J=17.1, 7.3Hz, 1H), 3.20-3.40(m, 2H), 3.40(t, J=5.4Hz, 2H), 3.71(dd, J=8.8, 6.4Hz, 1H), 4.10(t, J=8.8Hz, 1H), 4.68-4.75(m, 1H), 6.43(m, 1H), 7.21-7.24(m, 1H), 7.33(t, J=8.8Hz, 1H), 7.40-7.50(m, 1H)

MS(FAB<sup>+</sup>)m/z : 361(MH<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>)：計算値361.1564、実測値361.555。

#### 【実施例 49】

##### 【0192】

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド：

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(270 mg)をジクロロメタン(8 mL)に入れた懸濁液に、N-メチルモルホリン・N-オキシド(136 mg)、モレキュラーシーブ4 A(粉末、188 mg)およびテトラプロピルアンモニウム ペルルテネート(27 mg)を室温で添加し、得られた混合物を1時間攪拌した。不溶解物を濾去した後、濾液を真空中で濃縮してN-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ホルミルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミドを得た。これを更に精製することなく、次の工程に使用した。酢酸ナトリウム(375 mg)を、メタノール(8 mL)にヒドロキシルアミン塩酸塩(165 mg)を溶解した溶液に添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物に、粗製N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ホルミルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソ

オキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミドおよびメタノール(5 mL)を添加し、そして全体を10分間超音波処理し、室温で1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を水で希釈し、得られた沈殿物を濾過により集め、次いで真空中で乾燥してN-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミドを得た。これを更に精製することなく、次の工程に使用した。N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミドをテトラヒドロフラン(8 mL)に溶解した溶液に、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(228 mg)およびトリフェニルホスフィン(608 mg)を加え、そして混合物を室温で2時間攪拌し、一夜放置し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル：メタノール=10：1)によりN-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(173 mg)を得た<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.90-1.00(m, 1H), 2.02(s, 3H), 2.30-2.40(m, 1H), 2.68-2.72(m, 1H), 2.90(d, J=17.6Hz, 1H), 3.18(dd, J=17.6, 6.4Hz, 1H), 3.60-3.80(m, 2H), 3.77(dd, J=8.8, 6.4Hz, 2H), 4.04(t, J=8.8Hz, 1H), 4.76-4.82(m, 1H), 6.45(m, 1H), 7.14(d t, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.20(t, J=8.3Hz, 1H), 7.43(dt, J=14.2, 2.0Hz, 1H)

MS(EI<sup>+</sup>)m/z : 355(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値355.1332、実測値355.1354。

#### 【実施例 50】

#### 【0193】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド塩酸塩 :

塩化リチウム(286 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)-クロロホルムアダクト(233 mg)および(1,5,6)-6-[ビス(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン(997 mg)をN-メチルピロリドン(6 mL)に入れた懸濁液をAr雰囲気下、室温で5分間攪拌した。得られた混合物をN-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-(トリメチルスタニル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(1.12 g)をN-メチルピロリドン(6 mL)に溶解した溶液に添加し、40℃で24時間攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した後、不溶解物を濾去した。有機抽出物を10%水酸化アンモニウム溶液、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル：アセトン=5：1)によりN-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[ビス(t-ブトキシカルボニル)アミノ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(503 mg)を得た。N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[ビス(t-ブトキシカルボニル)アミノ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(503 mg)をテトラヒドロフラン(1 mL)に溶解した溶液に、塩化水素のエタノール溶液(1 mL)を添加し、そして混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をジエチルエーテルで希釈した後、得られた沈殿物を濾過により集めて、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド塩酸塩(161 mg)を得た

mp : 215-220

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.81(s, 3H), 2.00-2.03(m, 1H), 2.03-2.10(m, 1H), 2.40-2.42(m, 1H), 2.81(d, J=17.1Hz, 1H), 3.06(dd, J=17.1, 7.3Hz, 1H), 3.30-3.70(m, 2H), 3.72(dd, J=8.8, 6.4Hz, 1H), 4.10(t, J=8.8Hz, 1H), 4.70-4.80(m, 1H), 6.34(s, 1H), 7.20-7.30(dt, 1H), 7.37(t, J=8.8Hz, 1H), 7.46-7.50(dt, 1H)

MS(FAB<sup>+</sup>)m/z : 346(MH<sup>+</sup>)(遊離塩基)

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値346.1567、実測値346.1571(遊離塩基)。

#### 【実施例 51】

10

20

30

40

50

## 【 0 1 9 4 】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アジドメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-プロモメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(213 mg)およびアジ化ナトリウム(114 mg)をDMF(3 mL)に入れた懸濁液を70℃に48時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈した後、溶液を水および食塩水で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで次いで真空下で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル:メタノール=15:1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アジドメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(160 mg)が得られた

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 388(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値388.1659、実測値388.1697

## 【 実施例 5 2 】

## 【 0 1 9 5 】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アジドメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(153 mg)及びパラジウム触媒(木炭上10%, 31 mg)をメタノール(5 mL)およびジクロロメタン(1 mL)に入れた懸濁液を1気圧で室温において4.5時間水素化した。触媒を濾去した後、濾液を真空中で濃縮した。残渣のエタノール-ジイソプロピルエーテルによる処理により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(132 mg)が得られた

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 362(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値362.1754、実測値362.1782。

## 【 実施例 5 3 】

## 【 0 1 9 6 】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(ピリジン-2-イル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(348 mg)、2-ピリジルトリフレート(295 mg)及びトリエチルアミン(209 μL)をDMSO(2 mL)中に含む混合物を、100℃に36時間加熱した。混合物をジクロロメタン-メタノール(10:1)で希釈した後、混合物を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル:メタノール=12:1)により、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(ピリジン-2-イル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(76.5 mg)が得られた

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.76(s, 2H), 1.82(s, 3H), 3.27-3.40(m, 5H), 3.64-3.74(m, 3H), 4.04(t, J=9.0Hz, 1H), 4.67(m, 1H), 6.53-6.57(m, 2H), 6.74-6.80(m, 2H), 7.09(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.37-7.47(m, 2H), 7.99(d, J=3.7Hz, 1H), 8.27(t, J=5.9Hz, 1H)  
MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 425(M<sup>+</sup>)。

## 【 実施例 5 4 】

## 【 0 1 9 7 】

(E)-N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N-ベンジル-(N-ベンジロキシカルボニル)メチル]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

10

20

30

40

50



N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (592 mg) および炭酸カリウム (224 mg) を D M F (4.5 mL) に入れた懸濁液に、ベンジルプロモアセテート (235  $\mu$ L) を 0 において添加し、そして混合物を室温で 2.5 時間撹拌した。酢酸エチルで希釈した後、溶液を水および食塩水で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル：メタノール=25：1) により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N-ベンジル-(N-ベンジロキシカルボニル)メチル]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (756 mg) が得られた

10

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 587(M<sup>+</sup>)

C<sub>33</sub>H<sub>36</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 587.2670、実測値 587.2669

#### 【実施例 5 5】

##### 【0 1 9 8】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

##### 工程 1

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

20

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N-ベンジル-(N-ベンジロキシカルボニル)メチル]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (751 mg)、塩化リチウム (271 mg) 及び水素化ホウ素ナトリウム (242 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) およびエタノール (5 mL) に入れた懸濁液を室温で 12 時間撹拌した。混合物を水で希釈した後、溶液を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空下で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン：メタノール：アセトン=15：1：0.5) により、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (601 mg) を得た。

30

##### 【0 1 9 9】

##### 工程 2

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (594 mg) 及びパラジウム触媒 (木炭上 10%, 297 mg) をメタノール (5 mL) に入れた懸濁液を、1 気圧で室温において 8 時間水素化した。触媒を濾過した後、濾液を真空中で濃縮して、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (482 mg) を得た

40

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 393(MH<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 393.1938、実測値 393.1949。

#### 【実施例 5 6】

##### 【0 2 0 0】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N-ベンジロキシカルボニル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

50

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(287 mg)および炭酸水素ナトリウム(61.3 mg)をジオキサン(4 mL)および水(1.6 mL)中に含む混合物に、ベンジルクロロホルメート(104  $\mu$ L)を0 で添加し、そして混合物を同温度で20分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈した後、溶液を水および食塩水で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空下で濃縮して、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(228 mg)を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 526(M-H<sup>+</sup>)

C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>) のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 526.2228、測定値 526.2203。

10

#### 【実施例 5 7】

##### 【0201】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N-(2-アジドエチル)-N-ベンゾイルオキシカルボニル]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

##### 工程 1

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N-ベンゾイルオキシカルボニル-N-(2-メタンスルホニルオキシエチル)]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

20

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N-ベンゾイルオキシカルボニル-N-(2-ヒドロキシエチル)]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(211 mg)をジクロロメタン(4 mL)に溶解した溶液に、トリエチルアミン(279  $\mu$ L)およびメタンスルホニルクロリド(155 mL)を0 において添加し、そして混合物を同温度で20分間攪拌した。混合物を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮して、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N-ベンゾイルオキシカルボニル-N-(2-メタンスルホニルオキシエチル)]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(276 mg)を得た。

##### 【0202】

30

##### 工程 2

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N-(2-アジドエチル)-N-ベンゾイルオキシカルボニル]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N-ベンゾイルオキシカルボニル-N-(2-メタンスルホニルオキシエチル)]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(276 mg)およびアジ化ナトリウム(91.0 mg)をDMF(3 mL)中に含む混合物を、70 に12時間加熱した。混合物を酢酸エチルで希釈した後、溶液を水洗した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空下で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル : メタノール=20 : 1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N-(2-アジドエチル)-N-ベンゾイルオキシカルボニル]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(158 mg)を得た

40

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 551(M-H<sup>+</sup>)

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (M-H<sup>+</sup>) のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 551.2292、実測値 551.2282。

#### 【実施例 5 8】

##### 【0203】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(2-アミノエチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

50

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[N-(2-アジドエチル)-N-ベンゾイルオキシカルボニル]アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(155 mg)及びパラジウム触媒(木炭上10%、77.5 mg)をテトラヒドロフラン(4 mL)およびエタノール(2 mL)に入れた懸濁液を1気圧で室温において7時間水素化した。触媒を濾過した後、濾液を真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(NH-シリカ、ジクロロメタン：メタノール=97：3)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(2-アミノエチル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(65.3 mg)を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 392(MH<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値392.2098、実測値392.2107。

10

【実施例 5 9】

【0204】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(3-シアノピラジン-2-イル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(105 mg)、3-クロロ-2-シアノピラジン(46.0 mg)およびトリエチルアミン(63 μL)の混合物を100 に6時間加熱した。混合物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル：メタノール=7：3)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(3-シアノピラジン-2-イル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(75.3 mg)を得た

20

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 451(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値451.1768、実測値451.1742。

【実施例 6 0】

【0205】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(3-シアノピリジン-2-イル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

30

実施例 5 9 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(105 mg)および2-クロロ-3-シアノピリジン(46 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(3-シアノピリジン-2-イル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(100 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 450(M<sup>+</sup>)

C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値450.1816、実測値450.1838。

【実施例 6 1】

【0206】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

40

実施例 5 9 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(139 mg)および2-クロロ-5-シアノピリジン(67 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(5-シアノピリジン-2-イル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(135 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 450(M<sup>+</sup>)

50

$C_{23}H_{23}FN_6O_3$  ( $M^+$ ) の HRMS ( $EI^+$ ) : 計算値 450.1816、実測値 450.1799。

【実施例 6 2】

【0 2 0 7】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-(ピリミジン-2-イル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 5 9 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (105 mg) および 2-フルオロピリミジン (44 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-(ピリミジン-2-イル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (109 mg) を製造した

MS ( $EI^+$ )  $m/z$  : 426 ( $M^+$ )

$C_{21}H_{23}FN_6O_3$  ( $M^+$ ) の HRMS ( $EI^+$ ) : 計算値 426.1816、実測値 426.1825。

【実施例 6 3】

【0 2 0 8】

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]ジフルオロアセトアミド :

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アミン (126 mg) をピリジン (2 mL) に溶解した溶液に、ジフルオロ無水酢酸 (81 mg) を 0 において添加し、そして混合物を室温において 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈した後、溶液を 1N 塩酸、食塩水および炭酸水素ナトリウム飽和溶液で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン : アセトン = 5 : 1) により、N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]ジフルオロアセトアミド (108 mg) を得た

MS ( $EI^+$ )  $m/z$  : 484 ( $M^+$ )

$C_{22}H_{27}F_3N_4O_5$  ( $M^+$ ) の HRMS ( $EI^+$ ) : 計算値 484.1934、実測値 484.1889。

【実施例 6 4】

【0 2 0 9】

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]ジフルオロアセトアミド :

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]ジフルオロアセトアミド (169 mg) をジクロロメタン (2 mL) に入れた懸濁液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を添加し、そして混合物を室温において 1 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物をジクロロメタンおよびメタノールで希釈した後、混合物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液に加え、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ジクロロメタン : アセトン = 5 : 1) により、N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]ジフルオロアセトアミド (95.3 mg) を得た

MS ( $EI^+$ )  $m/z$  : 384 ( $M^+$ )

$C_{17}H_{19}F_3N_4O_3$  ( $M^+$ ) の HRMS ( $EI^+$ ) : 計算値 384.1409、実測値 406.1389。

【実施例 6 5】

【0 2 1 0】

(E)-N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]

ル]アセトアミドおよび(Z)-N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(180 mg)をエタノールに入れた懸濁液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(210 mg)および酢酸ナトリウム(494 mg)を添加し、還流下30時間加熱し、次いで真空中で濃縮した。残留物に水を加えた後、得られた沈殿物をろ過によって集め、空气中で乾燥した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン:メタノール=4:1)により、(E)-N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(78 mg)および(Z)-N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[アミノ(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(35 mg)を得た

10

(E)型: MS(FAB<sup>+</sup>) m/z: 392(MH<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値392.1734、実測値392.1750。

#### 【実施例 6 6】

##### 【0 2 1 1】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-(メトキシ)エトキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

20

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(150 mg)および粗製0-(2-メトキシエチル)ヒドロキシルアミン(N-(2-メトキシエトキシ)フタルイミド(442 mg)から製造された)のエタノール(5 mL)およびジクロロメタン(1 mL)における混合物を、室温で3時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル:メタノール=19:1)により、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-(メトキシ)エトキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(172 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 434(M<sup>+</sup>)

30

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値434.1965、実測値434.1923。

#### 【実施例 6 7】

##### 【0 2 1 2】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(2-(ジメチルアミノ)エトキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 6 6に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(150 mg)、粗製0-(ジメチルアミノエチル)ヒドロキシルアミン塩酸塩(N-(2-ジメチルアミノエトキシ)フタルイミド(469 mg)から製造された)および酢酸ナトリウム(328 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(2-(ジメチルアミノ)エトキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(152 mg)を製造した

40

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 447(M<sup>+</sup>)

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値447.2282、実測値447.2275。

#### 【実施例 6 8】

##### 【0 2 1 3】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(2-(ジメチルアミノ)プロポキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

50

実施例 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(150 mg)、粗製0-(ジメチルアミノプロピル)ヒドロキシルアミン塩酸塩(N-(2-ジメチルアミノプロポキシ)フタルイミド(497 mg)から製造された)および酢酸ナトリウム(328 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(2-(ジメチルアミノ)プロポキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(176 mg)を製造した  
 MS(EI<sup>+</sup>)m/z: 461(M<sup>+</sup>)

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値461.2438、実測値461.2414。

#### 【実施例 6 9】

10

##### 【0 2 1 4】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-ヒドロキシエトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(150 mg)および粗製0-(2-ヒドロキシエチル)ヒドロキシルアミン(N-(2-ヒドロキシエトキシ)フタルイミド(414 mg)から製造された)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-ヒドロキシエトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(149 mg)を製造した

20

MS(EI<sup>+</sup>)m/z: 420(M<sup>+</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値420.1809、実測値420.1778。

#### 【実施例 7 0】

##### 【0 2 1 5】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-(1-t-ブトキシカルボキシル-1-メチル)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(200 mg)および粗製0-[1-(1-t-ブチルカルボニル-1-メチル)エチル]ヒドロキシルアミン(N-[1-(1-t-ブトキシカルボニル-1-メチル)エトキシ]フタルイミド(611 mg)から製造された)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-(1-t-ブトキシカルボキシル-1-メチル)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(280 mg)を製造した

30

MS(EI<sup>+</sup>)m/z: 518(M<sup>+</sup>)

C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値518.2541、実測値518.2549。

#### 【実施例 7 1】

##### 【0 2 1 6】

40

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-(1-カルボキシル-1-メチル)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-(1-t-ブトキシカルボキシル-1-メチル)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(230 mg)をジクロロメタン(8 mL)に懸濁させた懸濁液に、トリフルオロ酢酸(2 mL)を添加し、そして混合物を室温で18時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物に水を加えた後、得られた沈殿物を濾過により集め、水および酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-(1-カルボキシル-1-メチル)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フル

50

オロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(149 mg)を得た  
MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 461(M-H<sup>+</sup>)

C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M-H<sup>+</sup>) のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値461.1836、実測値461.1849。

【実施例 7 2】

【0 2 1 7】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(5-テトラゾリルメトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(120 mg)、粗製0-[(5-テトラゾリル)メチル]ヒドロキシルアミン塩酸塩(N-[(5-テトラゾリル)メトキシ]フタルイミド(220 mg)から製造された)および酢酸ナトリウム(221 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(5-テトラゾリルメトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(125 mg)を製造した

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 459(MH<sup>+</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>8</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値459.1905、実測値459.1916。

【実施例 7 3】

【0 2 1 8】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(N-(4-ホルホルニル)イミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(150 mg)および4-アミノホルホルリン(55 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(N-(4-ホルホルニル)イミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(175 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 445(M<sup>+</sup>)

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値445.2125、実測値445.2111。

【実施例 7 4】

【0 2 1 9】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-(2,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(150 mg)、0-[1-(2,3-ジヒドロキシ)プロピル]ヒドロキシルアミン塩酸塩(119 mg)および酢酸ナトリウム(136 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-(2,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(186 mg)を製造した

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 451(MH<sup>+</sup>)

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>) のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値451.1993、実測値451.2013。

【実施例 7 5】

【0 2 2 0】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(2-(1,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-

ホルミル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(150 mg)、0-[2-(1,3-ジヒドロキシ)プロピル]ヒドロキシルアミン塩酸塩(119 mg)および酢酸ナトリウム(136 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(2-(1,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(178 mg)を製造した

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 451(MH<sup>+</sup>)

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>) のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値451.1993、実測値451.1978。

#### 【実施例 7 6】

##### 【0 2 2 1】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2-(2-ヒドロキシエトキシ))エトキシ)イミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(150 mg)、0-[2-(2-ヒドロキエトキシ)エチル]ヒドロキシルアミン塩酸塩(131 mg)および酢酸ナトリウム(136 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2-(2-ヒドロキシエトキシ))エトキシ)イミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(184 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 465(M<sup>+</sup>)

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値465.2149、実測値465.2168。

#### 【実施例 7 7】

##### 【0 2 2 2】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(シアノメチルオキシ)イミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(150 mg)および粗製の0-(シアノメチル)ヒドロキシルアミン(N-(シアノメトキシ)フタルイミド(202 mg)から製造された)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(シアノメチルオキシ)イミノメチル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(168 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 415(M<sup>+</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値415.1656、実測値415.1637。

#### 【実施例 7 8】

##### 【0 2 2 3】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド・N-オキシド :

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(85.0 mg)をジクロロメタン(3 mL)に溶解した溶液に、m-クロロペル安息香酸(81.9 mg)を0 において添加し、そして混合物を室温で30分間攪拌した。ピペリジン(120 mL、ポリマーで固定、3.5 mmol/g 樹脂)の添加後、混合物を室温で30分間攪拌し、次いで粉末状の炭酸水素ナトリウム(40 mg)を加えた。混合物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン : メタノール=4 : 1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド・N-オキシド(79 mg)を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 375(MH<sup>+</sup>)

10

20

30

40

50



$C_{18}H_{20}FN_4O_4$  ( $MH^+$ ) の HRMS (FAB $^+$ ) : 計算値 375.1469、実測値 375.1450。

【実施例 79】

【0224】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-エテニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :  
ジメチルスルホキシド中のジメシルナトリウム (dmsyl sodium) の溶液 (水素化ナトリウム (60 mg) とジメチルスルホキシド (1.5 mL) から製造された) に、メチルトリフェニルホスホニウムブロミド (536 mg) をジメチルスルホキシド (1 mL) に溶解した溶液を室温において加え、そして混合物を同温度で 1 時間攪拌した。得られた混合物に、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (361 mg) をジメチルスルホキシド (1 mL) に溶解した溶液を室温で添加し、そして混合物を同温度で 1 時間攪拌した。水を添加して反応を停止した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-エテニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (310 mg) を得た

MS (EI $^+$ ) m/z : 359 ( $M^+$ )

$C_{19}H_{22}FN_3O_3$  ( $M^+$ ) の HRMS (EI $^+$ ) : 計算値 359.1645、実測値 359.1671。

【実施例 80】

【0225】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :  
N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-エテニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (120 mg) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解した溶液に、9-BBN (テトラヒドロフラン中の 0.5M 溶液、0.8 mL) を 0 で添加し、そして混合物を室温において 6 時間攪拌した。さらに、追加の 9-BBN (テトラヒドロフラン中の 0.5M 溶液、0.8 mL) を混合物に 0 で添加し、そして混合物を室温で 12 時間攪拌した。過酸化水素 (30%、0.1 mL) および 2N 水酸化ナトリウム溶液 (0.5 mL) を混合物に 0 において添加し、そして混合物を室温で 30 分間攪拌した。5% チオ硫酸ナトリウム溶液を加えた後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) により、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-(2-ヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (44 mg) を得た

MS (EI $^+$ ) m/z : 377 ( $M^+$ )

$C_{19}H_{24}FN_3O_4$  ( $M^+$ ) の HRMS (EI $^+$ ) : 計算値 377.1751、実測値 377.1747。

【実施例 81】

【0226】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[1-(2-t-ブチルジフェニルシリルオキシ-1-ヒドロキシ)エチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

工程 1

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1,2-ジヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-エテニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (280 mg) をアセトニトリル (3 mL)、アセトン (3 mL) および水 (3 mL) に溶解した溶液に、N-メチルモルホリン・N-オキシド (NMO、137 mg) および酸化オスミウム (カプセル化された、10% w/w、792 mg) を添加し、そして混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応を酢酸エチルで抽出し、有機物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1,2-ジヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (44 mg) を得た

g)を添加し、そして混合物を室温において3週間攪拌した。不溶解物を濾去した後、濾液を真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル：メタノール=5：1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1,2-ジヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(147 mg)を得た。

【0227】

## 工程2

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[1-(2-t-ブチルジフェニルシリルオキシ-1-ヒドロキシ)エチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド：

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1,2-ジヒドロキシエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(100 mg)をDMF(2 mL)およびジクロロメタン(2 mL)に溶解した溶液に、(4-ジメチルアミノ)ピリジン(93 mg)およびt-ブチルジフェニルシリルクロリド(139 mg)を室温で添加し、そして混合物を同温度で30分間攪拌した。炭酸水素ナトリウム飽和溶液の添加によって反応を停止した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル：メタノール=15：1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[1-(2-t-ブチルジフェニルシリルオキシ-1-ヒドロキシ)エチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(144 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>)m/z：631(M<sup>+</sup>)

C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>)：計算値631.2878、実測値631.2816。

【実施例82】

【0228】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(2-(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ)アセチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド：

実施例22に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[1-(2-t-ブチルジフェニルシリルオキシ-1-ヒドロキシ)エチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(142 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(2-(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ)アセチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(129 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)m/z：629(M<sup>+</sup>)

C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>)：計算値629.2721、実測値629.2689。

【実施例83】

【0229】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシアセチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド：

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[1-(2-t-ブチルジフェニルシリル-1-ヒドロキシ)エチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(129 mg)をテトラヒドロフラン(3 mL)に溶解した溶液に、酢酸(36.9 mg)およびテトラブチルアンモニウムフルオリド(TBAF、テトラヒドロフラン中の1 M溶液、410 μL)を室温で添加し、そして混合物を1時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和溶液および食塩水の添加によって反応を停止した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル：メタノール=9：1)により、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシアセチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(67 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub> : 391(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 391.1543、実測値 391.1500。

【実施例 8 4】

【0 2 3 0】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

工程 1

5(R)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 9 に記載のものと同様な方法で、1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-[(1, 5, 6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロベンゼン (320 mg) および (R)-グリシジルブチレート (101 mg) から、表題の化合物 5(R)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (200 mg) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub> : 422(M<sup>+</sup>)

C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 422.2037、実測値 422.2059。

【0 2 3 1】

工程 2

5(R)-アジドメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン :

実施例 9 に記載のものと同様な方法で、(R)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (190 mg) から、表題の化合物 5(R)-アジドメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン (202 mg) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub> : 447(M<sup>+</sup>)

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Si (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 447.2102、実測値 447.2119。

【0 2 3 2】

工程 3

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 9 に記載のものと同様な方法で、上記粗製の 5(R)-アジドメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド を製造した。

【0 2 3 3】

工程 4

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

上記粗製の N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解した溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF、テトラヒドロフラン中の 1 M 溶液、500 μL) を室温で添加し、そして混合物を 30 分間攪拌した。塩化アンモニウム飽和溶液の添加によって反応を停止した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) により、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-

10

20

30

40

50

ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(94.0 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 349(M<sup>+</sup>)

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値349.1438、実測値349.1455。

【実施例 8 5】

【0 2 3 4】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(1-(2-メチルチオ)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(150 mg)および粗製の0-(2-メチルチオ)エチルヒドロキシルアミン(N-(2-メチルチオエトキシ)フタルイミド(197 mg)から製造された)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(1-(2-メチルチオ)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(172 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 450(M<sup>+</sup>)

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値450.1737、実測値450.1736。

【実施例 8 6】

【0 2 3 5】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(1-(2-メチルスルフィニル)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(150 mg)および粗製の0-(2-メチルスルフィニル)エチルヒドロキシルアミン(N-(2-メチルスルフィニルエトキシ)フタルイミド(210 mg)から製造された)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(1-(2-メチルスルフィニル)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(188 mg)を製造した

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 467(MH<sup>+</sup>)

C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S(MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値467.1764、実測値467.1760。

【実施例 8 7】

【0 2 3 6】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(1-(2-メチルスルホニル)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(150 mg)および粗製の0-(メチルスルホニル)エチルヒドロキシルアミン(N-(2-メチルスルホニルエトキシ)フタルイミド(224 mg)から製造された)から、表題の化合物-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(1-(2-メチルスルホニル)エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(194 mg)を製造した

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 482(M<sup>+</sup>)

C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値482.1635、実測値482.1656。

【実施例 8 8】

【0 2 3 7】

N-[5(S)-3-[5-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

## 工程 1

N-[5(S)-3-[5-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド

N-[5(S)-3-(5-プロモピリジン-2-イル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(170 mg)、(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン(334 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(31.3 mg)およびリン酸三カルシウム(n-ハイドレート、345 mg)をジオキサン(10 mL)および水(2 mL)中に含む混合物を80℃に1時間加熱し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル：メタノール=19：1)により、N-[5(S)-3-[5-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(291 mg)を得た。

10

【0238】

## 工程 2

N-[5(S)-3-[5-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド：

実施例 83 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[5-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(278 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[5-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(103 mg)を製造した

20

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 343(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 343.1532、実測値 343.1522。

【実施例 89】

【0239】

N-[5(S)-3-[5-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド：

実施例 49 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[5-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(90 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[5-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-2-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(74 mg)を製造した

30

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 338(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 338.1379、実測値 338.1387。

【実施例 90】

【0240】

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド：

40

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(601 mg)、(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン(682 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(166 mg)および2M炭酸ナトリウム溶液(2.88 mL)をジオキサン(28 mL)中に含む混合物を100℃に2時間加熱し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル：メタノール=19：1)により、N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミドを得た。

【0241】

50

実施例 8 3 に記載のものと同様な方法で、上記の N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミドから、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (467 mg) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 378(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 378.1391、実測値 378.1381。

#### 【実施例 9 1】

##### 【0 2 4 2】

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 4 9 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (378 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (45 mg) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 373(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 373.1238、実測値 373.1268。

#### 【実施例 9 2】

##### 【0 2 4 3】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノエチル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

##### 工程 1

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン :

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (4.80 g) をジクロロメタン (80 mL) に溶解した溶液に、イミダゾール (1.21 g)、(4-ジメチルアミノ)ピリジン (721 mg) およびトリイソプロピルシリルクロリド (2.73 g) を 0 で添加し、混合物を室温で 12 時間攪拌した。混合物を水 5% 塩酸、および食塩水で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮して、5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンを得た。

##### 【0 2 4 4】

粗製の 5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンをメタノール (67 mL) に溶解した溶液に、p-トルエンスルホン酸水和物 (674 mg) を添加し、そして混合物を室温で 8 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム飽和溶液および食塩水の添加により反応を停止した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) により、5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (5.31 g) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 478(M<sup>+</sup>)

C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 478.2663、実測値 478.2667。

##### 【0 2 4 5】

10

20

30

40

50

## 工程 2

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-ブロモメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン

実施例 2 5 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (3.40 g) から、表題の化合物 5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-ブロモメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (3.70 g) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 540(M<sup>+</sup>)

C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si(M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 540.1819、実測値 540.1848。

【 0 2 4 6 】

## 工程 3

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン

実施例 2 6 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-ブロモメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (3.70 g) から、表題の化合物 5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (3.25 g) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 487(M<sup>+</sup>)

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si(M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 487.2666、実測値 487.2674。

【 0 2 4 7 】

## 工程 4

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オンおよび 5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン :

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (1.10 g) および 5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (1.10 g) をテトラヒドロフラン (25 mL) に溶解した溶液に、カルシウム・ビス(トリメチルシリル)アミド (トルエン中の 0.5M) (9.92 mL) を 0 で 15 分間で添加し、そして混合物を同温度で 1 時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和溶液の添加によって反応を停止した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) により、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (326 mg) および 5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (758 mg) を得た。

【 0 2 4 8 】

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン : MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 501(M<sup>+</sup>)

C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si(M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 501.2823、実測値 501.2785

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ

10

20

30

40

50

ン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(トリイソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾ  
リジン-2-オン : MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub> : 515(M<sup>+</sup>)

C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値515.2979、実測値515.2999。

【0 2 4 9】

工程 5

5(R)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(1-シアノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]  
]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 8 3 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(1-シアノエチル)  
]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(トリイソプロピル  
シリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (720 mg) から、表題の化合物5(R)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(1-シアノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロ  
フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (430 mg) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub> : 345(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値345.1489、実測値345.1528。

【0 2 5 0】

工程 6

5(R)-アジドメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(1-シアノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘ  
キサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン :

実施例 9 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(1-シアノエチル)-  
3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキ  
サゾリジン-2-オン (218 mg) から、表題の化合物5(R)-アジドメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-  
6-(1-シアノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オ  
キサゾリジン-2-オン (204 mg) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub> : 370(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値370.1554、実測値370.1560。

【0 2 5 1】

工程 7

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(1-シアノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-  
イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 9 に記載のものと同様な方法で、5(R)-アジドメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(1-  
シアノエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾ  
リジン-2-オン (197 mg) から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(1-シアノエ  
チル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾ  
リジン-5-イルメチル]アセトアミド (195 mg) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub> : 386(M<sup>+</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値386.1754、実測値386.1738。

【実施例 9 3】

【0 2 5 2】

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘ  
キサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトア  
ミド :

工程 1

5(R)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ  
ン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 8 3 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(1-シアノ-1-メ  
チルエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(トリイ  
ソプロピルシリル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (277 mg) から、表題の化合物5(R)  
)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-  
3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (175 mg) を製  
造した



MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub>: 359(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値359.1645、実測値359.1629。

【0253】

## 工程 2

5(R)-アジドメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン:

実施例9に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン(166 mg)から、表題の化合物5(R)-アジドメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン(159 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub>: 384(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値384.1710、実測値374.1721。

【0254】

## 工程 3

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例9に記載のものと同様な方法で、5(R)-アジドメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン(152 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(1-シアノ-1-メチルエチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(150 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub>: 400(M<sup>+</sup>)

C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値400.1911、実測値400.1925。

【実施例 9 4】

【0255】

N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

## 工程 1

N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例88に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-(6-ブロモピリジン-3-イル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(717 mg)および(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン(1.30 g)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(1.30 g)を製造した

MS(FAB<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub>: 582(MH<sup>+</sup>)

C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si(MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値582.2788、実測値582.2783。

【0256】

## 工程 2

N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例83に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(1.30 g)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピ

リジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (658 mg) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 343(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 343.1532、実測値 343.1547。

【実施例 9 5】

【0 2 5 7】

N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-(ヒドロキシイミノ)メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 2 2 および 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (400 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-(ヒドロキシイミノ)メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (343 mg) を製造した

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 357(MH<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 357.1563、実測値 357.1577。

【実施例 9 6】

【0 2 5 8】

N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 4 9 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-(ヒドロキシイミノ)メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (243 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (210 mg) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 338(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 338.1379、実測値 338.1403。

【実施例 9 7】

【0 2 5 9】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド :

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (380 mg) をジオキサン (2 mL) および トルエン (2 mL) に溶解した溶液に、ラウエソン試薬 (Lawesson's reagent) (300 mg) を添加し、そして混合物を 80 ° で 1 時間加熱した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3) により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド (280 mg) を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 375(MH<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 375.1291、実測値 375.1292。

【実施例 9 8】

【0 2 6 0】

N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド :

実施例 9 7 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (165 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[6-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]ピリジン-3-イル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド (58.5 mg) を製造した

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 355(MH<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 355.1229、実測値 355.1268。

## 【実施例 99】

## 【0261】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド:

実施例 97 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (170 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド (112 mg) を製造した

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z: 354(MH<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値 354.1276、実測値 354.1272。

10

## 【実施例 100】

## 【0262】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

## 工程 1

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン:

20

実施例 9 に記載のものと同様な方法で、4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3,5-ジフルオロベンゼン (4.60 g) から、表題の化合物 N-[5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (3.15 g) を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z: 516(MH<sup>+</sup>)

C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>(MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値 516.2310、実測値 516.2332。

## 【0263】

## 工程 2

30

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 9 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (1.00 g) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (849 mg) を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z: 557(MH<sup>+</sup>)

40

C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>(MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値 557.2576、実測値 557.2586。

## 【実施例 101】

## 【0264】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 1 および 8 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (590 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミ

50

ド (220 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 366(M<sup>+</sup>)

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 366.1503、実測値 366.1543。

# 【実施例 102】

## 【0265】

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

### 工程 1

5(R)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 9 に記載のものと同様な方法で、1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3,5-ジフルオロ-[4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン (7.50 g) から、表題の化合物 5(R)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (5.47 g) を得た。

## 【0266】

### 工程 2

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 9 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (5.36 g) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (4.65 g) を得た

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.19-1.87(m, 9H), 2.02(s, 3H), 3.41-4.77(m, 14H), 6.17(t, J=5.9 Hz, 1H), 7.01(d, J=11.7 Hz, 1H)。

## 【0267】

### 工程 3

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 13 に記載のものと同様な方法で、1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3,5-ジフルオロ-[4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン (7.50 g) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (3.00 g) を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 381(MH<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 381.1500、実測値 381.1518。

# 【実施例 103】

## 【0268】

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 22 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (300 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (281 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 379(M<sup>+</sup>)

$C_{18}H_{20}F_2N_3O_4$  ( $M^+$ ) の HRMS ( $El^+$ ) : 計算値 379.1344、実測値 379.1311。

【実施例 104】

【0269】

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 41 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (274 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (261 mg) を得た  
MS ( $FAB^+$ )  $m/z$  : 395 ( $MH^+$ )

$C_{18}H_{21}F_2N_4O_4$  ( $MH^+$ ) の HRMS ( $FAB^+$ ) : 計算値 395.1531、実測値 395.1538。

【実施例 105】

【0270】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 46 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (155 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (147 mg) を得た  
MS ( $El^+$ )  $m/z$  : 376 ( $M^+$ )

$C_{18}H_{18}F_2N_4O_3$  ( $M^+$ ) の HRMS ( $El^+$ ) : 計算値 376.1347、実測値 376.1328。

【実施例 106】

【0271】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 25 および 26 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (110 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (69 mg) を得た  
MS ( $El^+$ )  $m/z$  : 390 ( $M^+$ )

$C_{19}H_{20}F_2N_4O_3$  ( $M^+$ ) の HRMS ( $El^+$ ) : 計算値 390.1503、実測値 390.1532。

【実施例 107】

【0272】

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 66 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (200 mg)、0-[1-(2,3-ジヒドロキシ)プロピル]ヒドロキシルアミン塩酸塩 (314 mg) および酢酸ナトリウム (260 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (163 mg) を得た

MS ( $FAB^+$ )  $m/z$  : 469 ( $MH^+$ )

$C_{21}H_{27}F_2N_4O_6$  ( $MH^+$ ) の HRMS ( $FAB^+$ ) : 計算値 469.1899、実測値 469.1885。

【実施例 108】

10

20

30

40

50

## 【 0 2 7 3 】

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-ヒドロキシエトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (202 mg) および粗製の 0-(2-ヒドロキシエチル)ヒドロキシルアミン (N-(2-ヒドロキシエトキシ)フタルイミド (507 mg) から製造された) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-ヒドロキシエトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (210 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 438(M<sup>+</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値 438.1715、実測値 438.1735。

## 【 実施例 1 0 9 】

## 【 0 2 7 4 】

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2-(2-ヒドロキシエトキシ))エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (300 mg)、粗製の 0-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ヒドロキシルアミン塩酸塩 (N-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]フタルイミド (766 mg) から製造された) および酢酸ナトリウム (500 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(1-(2-(2-ヒドロキシエトキシ))エトキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (345 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 482(M<sup>+</sup>)

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値 482.1977、実測値 482.1986。

## 【 実施例 1 1 0 】

## 【 0 2 7 5 】

N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-(1,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 6 6 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (198 mg)、0-[2-(1,3-ジヒドロキシ)プロピル]ヒドロキシルアミン塩酸塩 (173 mg) および酢酸ナトリウム (195 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3,5-ジフルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-(1,3-ジヒドロキシ)プロピルオキシ)イミノメチル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (220 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 468(M<sup>+</sup>)

C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値 468.1820、実測値 468.1823。

## 【 実施例 1 1 1 】

## 【 0 2 7 6 】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル]ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 4 7 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-(トリメチルスタニル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (619 mg) および (1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-[(トリフルオロメタン)スルホニル]オキシ

10

20

30

40

50

]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン(646 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(370 mg)を得た  
MS(FAB<sup>+</sup>)m/z: 581(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.05(s, 9H), 1.58(s, 1H), 1.82(m, 1H), 2.02(s, 3H), 2.67(d, J=17.1Hz, 1H), 2.93(dd, J=17.1, 7.8Hz, 1H), 3.52-4.07(m, 7H), 4.77(m, 1H), 6.04(m, 1H), 6.27(d, J=2.0Hz, 1H), 7.28-7.70(m, 14H)

【実施例 1 1 2】

【0 2 7 7】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド: 10

実施例 4 8 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(370 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(174 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>)m/z: 342(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 0.63(m, 1H), 1.66(m, 1H), 1.89(s, 3H), 1.91(m, 1H), 2.72(d, J=16.6Hz, 1H), 2.96(dd, J=16.6, 7.8Hz, 1H), 3.25-3.48(m, 4H), 3.79(dd, J=8.8Hz, 6.8Hz, 1H), 4.16(t, J=8.8Hz, 1H), 4.58(t, J=5.9Hz, 1H), 4.77(m, 1H), 6.48(d, J=2.0 Hz, 1H), 7.45(d, J=9.3Hz, 2H), 7.52(d, J=9.3Hz, 2H), 8.31(t, J=5.9Hz, 1H) 20

【実施例 1 1 3】

【0 2 7 8】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 4 9 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(168 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(104 mg)を得た 30

MS(EI<sup>+</sup>)m/z: 337(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値337.1426、実測値337.1461。

【実施例 1 1 4】

【0 2 7 9】

N-[5(S)-3-[4-[(1,3,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 8 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(123 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,3,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(111 mg)を得た 40

MS(FAB<sup>+</sup>)m/z: 358(MH<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値358.1567、実測値358.1560。

【実施例 1 1 5】

【0 2 8 0】

N-[5(S)-3-[4-[(1,3,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド(114A)およびN-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,3,5,6)-6-チオカルバモイルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(114B):

実施例 9 7 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,3,5,6)-6-シアノピ 50

シクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (99 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[4-[(1,3,5,6)-6-シアノビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]チオアセトアミド (22 mg) および N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,3,5,6)-6-チオカルバモイルビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (47 mg) を得た

114A : MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 374(MH<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S(MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 374.1339、実測値 374.1342

114B : MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 408(MH<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>(MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 408.1216、実測値 408.1224.

10

#### 【実施例 1 1 6】

##### 【0 2 8 1】

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 1 6 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (702 mg) から、表題の化合物 5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (889 mg) を得た

20

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 473(M<sup>+</sup>)

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>(M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 473.1962、実測値 473.1975.

#### 【実施例 1 1 7】

##### 【0 2 8 2】

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 1 3 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (810 mg) から、表題の化合物 5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (645 mg) を得た

30

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 389(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>(M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 389.1387、実測値 389.1397.

#### 【実施例 1 1 8】

##### 【0 2 8 3】

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン :

40

実施例 1 6 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (260 mg) から、表題の化合物 5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (200 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 456(M<sup>+</sup>)

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>(M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 456.1445、実測値 456.1446.

#### 【実施例 1 1 9】

50



## 【 0 2 8 4 】

5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン

参考例 5 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (200 mg) から、表題の化合物 5(R)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (110 mg) を得た  
MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 403(M<sup>+</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 403.1543、実測値 403.1536。

## 【 実施例 1 2 0 】

## 【 0 2 8 5 】

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 1 6 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (306 mg) から、表題の化合物 5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (322 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 474(M<sup>+</sup>)

C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 474.1915、実測値 474.1919。

## 【 実施例 1 2 1 】

## 【 0 2 8 6 】

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 6 4 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (166 mg) から、表題の化合物 5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (98 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 374(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 374.1390、実測値 374.1400。

## 【 実施例 1 2 2 】

## 【 0 2 8 7 】

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン :

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (178 mg)、3-N-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-1,2,4-オキサジアゾール (157 mg) およびテトラメチルアゾジカルボキサミド (195 mg) をベンゼン (36 mL) に溶解した溶液に、トリブチルホスフィン (229 mg) を添加し、そして混合物を 60℃ に 49 時間加熱した。不溶解物を濾去した後、濾液を真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 5) により、5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン (207 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>)m/z : 481(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>) 0.95(t, J=2.4Hz, 1H), 1.54(s, 9H), 2.37(m, 1H), 2.70(m, 1H), 2.91(d, J=17.6Hz, 1H), 3.19(dd, J=17.6, 6.4Hz, 1H), 3.85(dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 4.07-4.15(m, 2H), 4.32(dd, J=14.7, 6.8Hz, 1H), 4.99(m, 1H), 6.45(s, 1H), 7.17-7.43(m, 3H), 8.59(s, 1H)

【実施例 1 2 3】

【0 2 8 8】

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン : 実施例 6 4 に記載のものと同様な方法で、5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン(185 mg)から、表題の化合物5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン(118 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>)m/z : 381(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値381.1237、実測値381.1241。

【実施例 1 2 4】

【0 2 8 9】

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン :

工程 1

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(イソキサゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 1 2 2 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン(256 mg)および3-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノイソキサゾール(174 mg)から、表題の化合物5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(イソキサゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン(276 mg)を得た

MS(FAB<sup>+</sup>)m/z : 574(MH<sup>+</sup>)。

【0 2 9 0】

工程 2

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 6 4 に記載のものと同様な方法で、5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(イソキサゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン(272 mg)から、表題の化合物5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン(124 mg)を得た

MS(FAB<sup>+</sup>)m/z : 374(MH<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>(MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値374.1628、実測値374.1605。

【実施例 1 2 5】

【0 2 9 1】

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン :

## 工程 1

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン:

実施例 1 2 2 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (280 mg) および 3-N-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-1,2,4-オキサジアゾール (191 mg) から、表題の化合物 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン (234 mg) を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 575(MH<sup>+</sup>).

【0 2 9 2】

## 工程 2

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン:

実施例 6 4 に記載のものと同様な方法で、5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン (234 mg) から、表題の化合物 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-[(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン (87 mg) を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 375(MH<sup>+</sup>)

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値 375.1581、実測値 375.1583.

【実施例 1 2 6】

【0 2 9 3】

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン:

## 工程 1

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(*N*-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン:

実施例 1 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(*N*-ベンジル-*N*-*t*-ブチルカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン から、表題の化合物 5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(*N*-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 416(MH<sup>+</sup>)

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値 416.1786、実測値 416.1820.

【0 2 9 4】

## 工程 2

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン:

実施例 8 および 参考例 2 1 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(*N*-ベンジル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (3.59 g) から、表題の化合物 5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (2.44 g) を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 426(MH<sup>+</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 426.1841、実測値 426.1805。

【 0 2 9 5 】

#### 工程 3

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 1 2 2 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (255 mg) および 3-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-1,2,4-オキサジアゾール (167 mg) から、表題の化合物 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン (320 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 592(M<sup>+</sup>)

C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 592.2457、実測値 592.2481。

【 0 2 9 6 】

#### 工程 4

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 6 4 に記載のものと同様な方法で、5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン (466 mg) から、表題の化合物 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン (142 mg) を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 393(MH<sup>+</sup>)

C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 393.1487、実測値 393.1491。

【 実施例 1 2 7 】

【 0 2 9 7 】

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン :

#### 工程 1

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(イソキサゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 1 2 2 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (596 mg) および 3-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノイソキサゾール (387 mg) から、表題の化合物 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(イソキサゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン (785 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 591(M<sup>+</sup>)

C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 591.2505、実測値 591.2482。

【 0 2 9 8 】

#### 工程 2

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 6 4 に記載のものと同様な方法で、5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(イソキサゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン(820 mg)から、表題の化合物5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン(277 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 391(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 391.1456、実測値 391.1480。

#### 【実施例 1 2 8】

##### 【0 2 9 9】

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン :

##### 工程 1

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(イソキサゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 1 2 2 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン(405 mg)および3-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノイソキサゾール(287 mg)から、表題の化合物5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(イソキサゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン(415 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 555(M<sup>+</sup>)

C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 555.2693、実測値 555.2686。

##### 【0 3 0 0】

##### 工程 2

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 6 4 に記載のものと同様な方法で、5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(イソキサゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン(415 mg)から、表題の化合物5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン(173 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 355(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 355.1644、実測値 355.1618。

#### 【実施例 1 2 9】

##### 【0 3 0 1】

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-[N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン :

##### 工程 1

5(S)-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン :

実施例 1 2 2 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン(180 mg)および3-N-(t-ブトキシカルボニル)アミノ-1,2,4-オキサジアゾール(135 mg)から、表題の化合物5(S)-5-[N-(t-ブトキシカルボニル)-N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン(238 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub>: 463(M<sup>+</sup>)

C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値 463.1856、実測値 463.1840。

【0302】

工程 2

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-[N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン:

実施例 64 に記載のものと同様な方法で、5(S)-5-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン (200 mg) から、表題の化合物 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-[N-(1,2,4-オキサジアゾリル-3-イル)]アミノメチルオキサゾリジン-2-オン (123 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub>: 363(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値 363.1331、実測値 363.1329。

【実施例 130】

【0303】

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン:

工程 1

5(S)-5-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-(イソキサゾリル-3-イル)]アミノメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン:

実施例 122 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (180 mg) および 3-N-(*t*-ブトキシカルボニル)アミノイソキサゾール (134 mg) から、表題の化合物 5(S)-5-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-(イソキサゾリル-3-イル)]アミノメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン (280 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub>: 462(M<sup>+</sup>)

C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値 462.1903、実測値 462.1917。

【0304】

工程 2

5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン:

実施例 64 に記載のものと同様な方法で、5(S)-5-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-(イソキサゾリル-3-イル)]アミノメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン (260 mg) から、表題の化合物 5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)アミノ]メチルオキサゾリジン-2-オン (147 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub>: 362(M<sup>+</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値 362.1379、実測値 362.1375。

【実施例 131】

【0305】

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン:

実施例 16 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (180 mg) および 3-ヒドロキシイソキサゾール (67 mg) から、表題の化合物 5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-[(イソキサゾリル-3-イル)オキシ]メチルオキサゾリジン-2-オン (181 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub>: 363(M<sup>+</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値363.1219、実測値363.1207。

【実施例 1 3 2】

【0 3 0 6】

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-[(N-シアノ-1-イミノエチル)アミノ]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(293 mg)をメタノール(5 mL)に溶解した溶液に、N-シアノ-0-メチルアセトイミデート(118 mg)を添加し、そして混合物を室温で6日間攪拌した。得られた沈殿物を濾過によって集め、冷メタノールで洗浄して、N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-[(N-シアノ-1-イミノエチル)アミノ]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(89 mg)を得た

MS(FAB<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub>: 433(MH<sup>+</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>(MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値433.1800、実測値433.1795。

【実施例 1 3 3】

【0 3 0 7】

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(5-アミノ-4-シアノ-1,3-オキサゾール-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-カルボキシル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(180 mg)をピリジン(10 mL)に溶解した溶液に、アミノマロンニトリルトルエンスルホネート(362 mg)および1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(366 mg)を添加し、そして混合物を室温で5日間攪拌した。混合物に水を添加した後、得られた沈殿物を濾過によって集め、水洗し、風乾した。沈殿物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル:メタノール=9:1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(5-アミノ-4-シアノ-1,3-オキサゾール-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(145 mg)を得た

MS(FAB<sup>+</sup>)<sub>m/z</sub>: 441(MH<sup>+</sup>)

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>(MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値441.1687、実測値441.1684。

【実施例 1 3 4】

【0 3 0 8】

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(5-アミノ-4-シアノ-1,3-オキサゾール-2-イル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

工程 1

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-カルボキシビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 2 3 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-ホルミルビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(200 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-カルボキシビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(175 mg)を得た。

【0 3 0 9】

工程 2

N-[5(S)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(5-アミノ-4-シアノ-1,3-オキサゾール-2-イル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 1 3 3 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-カルボキシ  
ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-  
5-イルメチル]アセトアミド(175 mg)およびアミノマロノニトリルトルエンスルホネート(  
355 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(5-アミノ-4-シアノ-1,3-オ  
キサゾール-2-イル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オ  
キソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(147 mg)を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 438(MH<sup>+</sup>)

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値438.1578、実測値438.1549。

#### 【実施例 1 3 5】

##### 【0 3 1 0】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-  
2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

##### 工程 1

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]  
ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン :

4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-  
3-イル]-1-ベンジルオキシカルボニルアミノベンゼン(551 mg)を乾燥テトラヒドロフラン  
(20 mL)に溶解した溶液に、t-ブトキシリチウムをテトラヒドロフランに溶解した溶液(1.  
0M、2.0 mL)を室温で添加し、そして混合物を15分間攪拌した。混合物に(R)-グリシジル  
ブチレート(0.25 ml)を添加し、混合物を室温で1時間、次いで50℃で3時間攪拌した。メ  
タノールの添加によって反応を停止した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物  
を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し次いで真空中で濃縮した。残  
留物を酢酸エチルで処理して、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)  
アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾ  
リジン-2-オン(284 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 389(M<sup>+</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値389.1951、実測値389.1924。

##### 【0 3 1 1】

##### 工程 2

5(R)-5-アセトキシメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-  
アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン :

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]  
ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン(3.34 g)をピリ  
ジン(20 mL)に溶解した溶液に、無水酢酸(10 mL)を添加し、そして混合物を室温で2時間  
攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルで処理して、5(R)-5-アセトキシ  
メチル-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]  
ヘキサン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン(3.19 g)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 431(M<sup>+</sup>)

C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値431.2056、実測値431.2059。

##### 【0 3 1 2】

##### 工程 3

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.  
0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

5(R)-5-アセトキシメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-  
アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン(1.00 g)をメタ  
ノール(100 mL)に入れた懸濁液に、炭酸カリウム(1.60 g)を添加し、混合物を室温で1時  
間攪拌し、ついで真空中で濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(100 mL)に入れた懸濁  
液に、トリエチルアミン(0.5 mL)およびメタンスルホニルクロリド(0.25 mL)を0℃で添加  
し、そして混合物を同温度において30分間攪拌した。混合物を水で希釈した後、混合物を  
酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、

10

20

30

40

50



濾過し、次いで真空中で乾燥して、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オン(827 mg)を得た。5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-5-メタンスルホニルオキシメチルオキサゾリジン-2-オン(820 mg)およびアジ化ナトリウム(281 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(14 mL)に入れた混合物を70℃に4時間加熱した。混合物を水で希釈した後、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。得られた粗製の5(R)-アジドメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オンを、実施例9に記載されたと同様な方法によってN-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(591 mg)に変換した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 430(M<sup>+</sup>)

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値430.2216、実測値430.2219。

【0313】

#### 工程4

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例64に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(300 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(192 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 330(M<sup>+</sup>)

C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値330.1692、実測値330.1725。

【実施例136】

【0314】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-(4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(1.08 g)、(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン(1.50 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(173 mg)および2M炭酸ナトリウム溶液(4.5 mL)をジオキサン(30 mL)に入れた混合物を80℃において2時間攪拌した。混合物を水で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル:メタノール=9:1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミドを得た。このようにして得られたN-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミドをテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解した溶液に、酢酸(810 μL)およびテトラブチルアンモニウムフルオリドをテトラヒドロフランに溶解した溶液(1M、9 mL)を室温において添加し、そして混合物を室温で2日間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液、食塩および水で希釈した後、混合物を酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1)で抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル:メタノール=8:1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(95

10

20

30

40

50

3 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 342(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 342.1580、実測値 342.1596。

【実施例 1 3 7】

【0 3 1 5】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 4 9 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (680 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (390 mg) を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 356(MH<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 356.1610、実測値 356.1576。

【実施例 1 3 8】

【0 3 1 6】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 4 9 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(ヒドロキシイミノ)メチル]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (250 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (188 mg) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 337(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 337.1426、実測値 337.1451。

【実施例 1 3 9】

【0 3 1 7】

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

工程 1

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

5(S)-3-[3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (739 mg)、(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン (971 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (233 mg) および 2M 燐酸カリウム溶液 (4.89 mL) をジオキササン (24 mL) に入れた混合物を 80 °C に置いて 1.5 時間攪拌し、そして真空中で濃縮した後、不溶解物を濾去した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、酢酸エチル : アセトン = 10 : 1) により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (1.29 g) を得た

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 598(MH<sup>+</sup>)

C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si (MH<sup>+</sup>) のHRMS(FAB<sup>+</sup>) : 計算値 598.2663、実測値 598.2627。

【0 3 1 8】

工程 2

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

実施例 4 8 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジ

10

20

30

40

50

フェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(1.29 g)から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(509 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)m/z: 360(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値360.1485、実測値360.1464。

#### 【実施例 140】

##### 【0319】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド: 10

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(360 mg)

、N-メチルモルホリン・N-オキシド(181 mg)およびモレキュラーシーブ 4 A (粉末状、500

mg)をジクロロメタン(10 mL)およびアセトニトリル(1 mL)に入れた懸濁液に、テトラブ

ロピルアンモニウム・ペルルテネート(36 mg)を室温で添加し、得られた混合物を35分攪

拌した。不溶解物を濾去した後、濾液を真空中で濃縮して、N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオ

キサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミドを得た。これを更に精製することなく、次の工

程に用いた。このようにして得られた粗製のN-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-ホルミルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-

イルメチル]アセトアミドをメタノール(5 mL)に入れた懸濁液に、N,N-ジメチルヒドラジ

ン(110 μL)を添加し、そして混合物を室温で20分間攪拌した。マグネシウム・モノペル

オキシフタレート 6 水和物(1.18 g)をメタノール(6 mL)に入れた懸濁液に、上記の混合物

を0 において添加し、そして混合物を同温度で15分間攪拌した。混合物に氷水を添加し

た後、得られた沈殿物を濾過により集め、水洗し、次いで風乾した。沈殿物のフラッシュ

クロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン:メタノール=5:1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(231mg)を得た

MS(FAB<sup>+</sup>)m/z: 356(MH<sup>+</sup>) 30

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値356.1410、実測値356.1391。

#### 【実施例 141】

##### 【0320】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

工程 1 40

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミ

ド

実施例 136に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-(4-ヨードフェニル)-2-オキソオ

キサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(929 mg)、(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)ピシクロ

[3.1.0]ヘキサ-2-エン(1.17 g)および2M炭酸ナトリウム溶液の代わりに2Mリン酸カリウム溶

液(3.69 mL)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサ

ゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(929 mg)を製造した

MS(FAB<sup>+</sup>)m/z: 580(M<sup>+</sup>)

C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si (M<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値580.2757、実測値580.2763。

#### 【0321】

工程 2 50

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 48 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (981 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (503 mg) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 342(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値 342.1580、実測値 342.1557。

【実施例 142】

10

【0322】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

実施例 140 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (239 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 337(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値 337.1426、実測値 337.1451。

20

【実施例 143】

【0323】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (ジアステレオマー A):

実施例 136 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-(ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (902 mg) および (1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン (鏡像体 A、>99% ee、563 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (ジアステレオマー A、270 mg) を製造した

30

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 342(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値 342.1580、実測値 342.1596。

【実施例 144】

【0324】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (ジアステレオマー A):

実施例 49 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (ジアステレオマー A、266 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (ジアステレオマー A、205 mg) を製造した

40

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 337(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値 337.1426、実測値 337.1401。

【実施例 145】

【0325】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (ジアステレオマー B):

実施例 136 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-(4-ヨードフェニル)-2-オキソオ

50

キサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(541 mg)および(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン(鏡像体B、94.4% ee、338 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(ジアステレオマーB、282 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)m/z: 342(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値342.1580、実測値342.1572。

【実施例146】

【0326】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(ジアステレオマーB): 10

実施例49に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(ジアステレオマーB、278 mg)から、表題の化合物N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(ジアステレオマーB、115 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)m/z: 337(M<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値337.1426、実測値337.1452。

【実施例147】

【0327】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-シアノ-2-ジメチルアミノ)エテン-1-イル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド: 20

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノメチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(242 mg)およびt-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン(210 μL)をジメチルホルムアミド(1.3 mL)に溶解した溶液を90℃において9時間攪拌した。混合物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル:メタノール=4:1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-シアノ-2-ジメチルアミノ)エテン-1-イル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(254 mg)を得た 30

MS(EI<sup>+</sup>)m/z: 427(M<sup>+</sup>)

【実施例148】

【0328】

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド:

N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(1-シアノ-2-ジメチルアミノ)エテン-1-イル]-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(107 mg)、ヒドラジン水和物(37.5 mg)および酢酸(14 μL)をエタノール(1 mL)に溶解した溶液を80℃において7時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物の予備的薄層クロマトグラフィー(シリカ、ジクロロメタン:メタノール=5:1)により、N-[5(S)-3-[4-[(1,5,6)-6-(3-アミノ-1H-ピラゾール-4-イル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド(35.0 mg)を得た 40

MS(FAB<sup>+</sup>)m/z: 415(MH<sup>+</sup>)

C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値415.1894、実測値415.1919。

【0329】

参考例1

4-[(1,5,6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼン:

(1, 5, 6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン(2.97 g) およびエチルジイソプロピルアミン(2.87 mL)をアセトニトリル(17 mL)に入れた懸濁液に、3,4-ジフルオロニトロベンゼン(1.66 mL)を添加し、そして混合物を50 °Cにおいて4.5時間攪拌した。冷却後、得られた沈殿物を濾過によって集め、次いで真空中で濃縮して、4-[(1, 5, 6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼン(2.81 g)を得た。濾液を真空中で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、1N塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で連続的に洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物をヘキサンおよび酢酸エチルで処理し、得られた沈殿物を濾過によって集め、次いで真空中で乾燥して、追加の生成物(1.38 g)を得た。濾液を真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン：酢酸エチル=10：7)により、追加の生成物(228 mg)を得た

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  1.46(s, 9 H), 1.90(s, 2H), 2.41(s, 1H), 3.63(d, J=9.5Hz, 2H), 3.92(d, J=9.5Hz, 2H), 6.52(t, J=9.0Hz, 1H), 7.85(dd, J=14.2, 2.4Hz, 1H), 7.91(dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H)

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 338(MH<sup>+</sup>)。

【0330】

参考例 2

4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼン：

4-[(1, 5, 6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼンをN,N-ジメチルホルムアミド(89 mL)に溶解した溶液に、水素化ナトリウム(689 mg)を添加し、そして混合物を室温で20分間、次いで40 °Cで5分間攪拌した。得られた溶液にベンジルクロリド(1.75 mL)およびテトラブチルアンモニウムブロミド(42.7 mg)を添加し、そして混合物を50 °Cで1時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン：酢酸エチル=5：2)により、4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼン(5.19 g)を得た

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  1.49(s, 9 H), 2.01(s, 2H), 2.27(s, 1H), 3.62(d, J=9.3Hz, 2H), 3.80-3.90(m, 2H), 4.46(s, 2H), 6.46(t, J=9.0Hz, 1H), 7.20-7.40(m, 5H), 7.83(dd, J=14.4, 2.7Hz, 1H), 7.89(dd, J=9.0, 2.7Hz, 1H)

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 428(MH<sup>+</sup>)。

【0331】

参考例 3

4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロベンゼン：

4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼン(5.19 g) およびパラジウム触媒(木炭上10%、519 mg)を酢酸エチル(52 mL)に入れた懸濁液を1気圧で室温において2時間水素化した。触媒を濾過した後、濾過を真空中で濃縮して、1-アミノ-4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロベンゼンを得た。これを精製することなく次の工程に用いた。このようにして得られた粗製の1-アミノ-4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロベンゼンをアセトン(48 mL)に溶解した溶液に、炭酸水素ナトリウム(1.12 g)、水(11 mL)およびベンジルクロロホルメート(2.01 mL)を0 °Cで連続的に添加し、そして混合物を0 °Cで15分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、食塩水で洗浄した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン：酢酸

エチル=5:2)により、4-[(1,5,6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロベンゼン(6.73 g)を得た

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  1.49(s, 9H), 1.80-1.90(m, 2H), 2.40-2.60(m, 1H), 3.24(d, J=8.5Hz, 2H), 3.50-3.80(m, 2H), 4.45(s, 2H), 5.17(s, 2H), 6.40-6.60(m, 1H), 6.80-6.90(m, 1H), 7.10-7.50(m, 11H)

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 531(M<sup>+</sup>)。

#### 【0332】

##### 参考例 4

ベンジル(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート: 10

ベンジル(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート(1.00 g) および3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(0.37 mL)をジクロロメタン(10 mL)に溶解した溶液に、p-トルエンスルホン酸(10.0 mg)を添加し、そして混合物を室温で3.5時間攪拌した。混合物を炭酸水素ナトリウム飽和溶液および水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により、ベンジル(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート(1.24 g)を得た。

#### 【0333】

##### 参考例 5

ベンジル(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート:

水素化ナトリウム(178mg、60%油分散体)をテトラヒドロフラン(7 mL)に入れた懸濁液に、ベンジル(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート(1.00 g)をテトラヒドロフラン(3 mL)に溶解した溶液を0 で加えた。混合物を室温で10分間攪拌した後、混合物をヨウ化メチル(0.28 mL)で処理し、そして室温で2時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、得られた溶液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=1:1)により、ベンジル(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート(909 mg)を得た 30

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$  0.91-0.96(m, 1H), 1.44-1.49(m, 2H), 3.20-3.24(m, 1H), 3.31-3.35(m, 1H), 3.33(s, 3H), 3.41-3.46(m, 2H), 3.67(d, J=10.7Hz, 1H), 3.70(d, J=10.7Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 7.29-7.36(m, 5H)。

#### 【0334】

##### 参考例 6

(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン:

ベンジル(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート(1.22 g)およびパラジウム触媒(木炭上10%、120 mg)をエタノール(12 mL)に入れた懸濁液を1気圧で室温において2時間水素化した。触媒を濾過した後、濾過を真空中で濃縮して、(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン(699 mg)を得た。 40

#### 【0335】

##### 参考例 7

(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン:

参考例 6 に記載のものと同様な方法で、ベンジル(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート(900 mg)から、表題の化合物(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン(238 mg)を製造した 50

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 0.86-0.91(m, 1H), 1.33-1.37(m, 2H), 2.88(d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 3.01(d,  $J=11.7\text{Hz}$ , 2H), 3.28(d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 3.34(s, 3H)。

【0336】

参考例 8

3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ニトロベンゼン：

参考例 1 に記載のものと同様な方法で、(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン (690 mg) および 3,4-ジフルオロニトロベンゼン (0.39 mL) から、表題の化合物 3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ニトロベンゼン (1.03 g) を製造した。 10

【0337】

参考例 9

3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ニトロベンゼン：

参考例 1 に記載のものと同様な方法で、(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン (230 mg) および 3,4-ジフルオロニトロベンゼン (0.20 mL) から、表題の化合物 3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ニトロベンゼン (421 mg) を製造した

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 1.06-1.11(m, 1H), 1.65-1.69(m, 2H), 3.32(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.36(s, 3H), 3.58-3.61(m, 2H), 3.87(dd,  $J=10.3, 3.4\text{Hz}$ , 2H), 6.53(t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.85(dd,  $J=14.2, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.91(dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H)。 20

【0338】

参考例 10

1-アミノ-3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン：

参考例 3 に記載のものと同様な方法で、3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ニトロベンゼン (1.03 g) から、表題の化合物 1-アミノ-3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン (926 mg) を製造した 30

MS( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  : 306( $\text{M}^+$ )

$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+$ ) の HRMS( $\text{EI}^+$ ) : 計算値 306.1744、実測値 306.1738。

【0339】

参考例 11

1-アミノ-3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン：

参考例 3 に記載のものと同様な方法で、3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ニトロベンゼン (416 mg) から、表題の化合物 1-アミノ-3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン (360 mg) を製造した 40

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 1.36-1.41(m, 1H), 1.45-1.50(m, 2H), 3.09(d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 3.29(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 3.33-3.47(br, 2H), 3.35(s, 3H), 3.61(dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 2H), 6.35-6.43(m, 2H), 6.53(t,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H)。

【0340】

参考例 12

1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン：

参考例 3 に記載のものと同様な方法で、1-アミノ-3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン 50



(915 mg)から、表題の化合物1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン(1.12 g)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)m/z: 440(M<sup>+</sup>)

C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値440.2111、実測値440.2097。

【0341】

参考例 1 3

1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン:

参考例 3 に記載のものと同様な方法で、1-アミノ-3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン(350 mg)から、表題の化合物1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-フルオロ-4-[(1,5,6)-6-メトキシメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン(539 mg)を製造した。

【0342】

参考例 1 4

(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン:

(1,5,6)-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-6-メタノール(11.0 mg)をジクロロメタン(0.4 mL)に溶解した溶液に、t-ブチルジフェニルシリルクロリド(32 μL)、トリエチルアミン(35 μL)および4-(ジメチルアミノ)ピリジン(24.4 mg)を添加し、そして混合物を室温で3時間攪拌した。1N塩酸の添加によって反応を停止した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水、炭酸水素ナトリウム溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=50:1)により、(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン(28.3 mg)を得た

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.47-0.52(m, 1H), 1.05(s, 9H), 1.40-1.43(m, 1H), 1.67-1.69(m, 1H), 2.27-2.32(m, 1H), 2.50-2.60(m, 1H), 3.50-3.60(m, 2H), 5.37-5.39(m, 1H), 5.80-5.90(m, 1H), 7.36-7.44(m, 6H), 7.67-7.69(m, 4H)

MS(EI<sup>+</sup>)m/z: 348(M<sup>+</sup>)。

【0343】

参考例 1 5

(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-ヒドロキシピシクロ[3.1.0]ヘキサン異性体 A および B:

(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン(2.79 mg)をテトラヒドロフラン(28 mL)に溶解した溶液に、ボラン-硫化メチル錯体(927 μL)を0 において添加し、そして混合物を室温で1.5時間攪拌した。得られた溶液に、水(22 mL)、2.5N水酸化ナトリウム溶液(4.8 mL)および過酸化水素水(30%, 1.36 mL)を0 において添加し、そして混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水で希釈した後、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=2:1)により、(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-ヒドロキシピシクロ[3.1.0]ヘキサンの2つの異性体(2.38 g)を得た異性体 A

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 0.70-0.75(m, 1H), 1.03(s, 9H), 1.00-1.70(m, 4H), 2.11(dd, J=12.7, 6.8Hz, 2H), 3.43(d, J=6.4Hz, 2H), 3.90-4.00(m, 1H), 7.36-7.44(m, 6H), 7.65-7.70(m, 4H)

MS(CI<sup>+</sup>)m/z: 367(MH<sup>+</sup>)

異性体 B

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.04(s, 9H), 1.00-1.10(m, 2H), 1.26-1.31(m, 1H), 1.68(d, J=14.2Hz, 2H), 2.00-2.10(m, 2H), 3.51(d, J=6.4Hz, 2H), 4.35(t, J=6.4Hz, 1H), 7.35-7.44

(m, 6H), 7.66-7.70(m, 4H)

MS( $\text{Cl}^+$ ) m/z : 367( $\text{MH}^+$ )。

【 0 3 4 4 】

参考例 1 6

(1, 5, 6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン:

(1, 5, 6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-ヒドロキシピシクロ[3.1.0]ヘキサン(2.38 g)をジメチルスルホキシド(24 mL)に溶解した溶液に、1-ヒドロキシ-1,2-ベンズヨードキソール-3(1H)-オン・1-オキシド(2.73 g)を添加し、そして混合物を室温で5.5時間攪拌した。酢酸エチルおよび水を添加した後、不溶解物を濾去した。有機抽出物を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。混合物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により、(1, 5, 6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン(1.82 g)を得た

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 0.60-0.65(m, 1H), 1.04(s, 9H), 1.38-1.40(m, 2H), 2.14(dd, J=18.6, 2.0Hz, 2H), 2.50-2.60(m, 2H), 3.62(d, J=5.9Hz, 2H), 7.40-7.50(m, 6H), 7.65-7.68(m, 4H)

MS( $\text{EI}^+$ ) m/z : 364( $\text{M}^+$ )。

【 0 3 4 5 】

参考例 1 7

(1, 5, 6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン:

(1, 5, 6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン(365 mg)をテトラヒドロフラン(2 mL)に溶解した溶液に、リチウム・ジイソプロピルアミドの溶液(2M、650  $\mu\text{L}$ )を-78 において添加し、そして混合物を同温度で30分間攪拌した。得られた混合物に、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(393 mg)をテトラヒドロフラン(2 mL)溶解した溶液を-78 において添加し、混合物を室温で17時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=25:1)により、(1, 5, 6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン(313 mg)を得た

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 0.77-0.82(m, 1H), 1.04(s, 9H), 1.30-1.50(m, 1H), 1.60-1.70(m, 1H), 2.48-2.53(m, 1H), 2.79-2.85(m, 1H), 3.50-3.60(m, 2H), 5.78-5.79(m, 1H), 7.40-7.50(m, 6H), 7.60-7.70(m, 4H)。

【 0 3 4 6 】

参考例 1 8

(1, 5, 6)-6-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン:

(1, 5, 6)-ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-6-カルボン酸(1.52 g)をジクロロメタン(30 mL)に溶解した溶液に、トリエチルアミン(1.87 mL)およびエチルクロロホルメート(1.32 mL)を0 において添加して、混合物を同温度で10分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。得られた残留物をアセトン(15 mL)で希釈した後、アジ化ナトリウム(1.59 g)を水(8 mL)に溶解した溶液を0 において添加し、そして混合物を同温度で10分間攪拌した。混合物を氷水で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。得られた残留物をトルエン(30 mL)およびt-ブタノール(4.5 mL)で希釈し、混合物を還流下、28時間加熱し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン:酢酸エチル=10:3)により、(1, 5, 6)-6-[(t-ブトキシカルボニル)アミノ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン(1.61 g)を得た

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 1.45(s, 9H), 1.66(t, J=6.9Hz, 1H), 1.86(brs, 1H), 2.01-2.04(m, 1H), 2.42(d, J=17.6Hz, 1H), 2.59(dd, J=17.6, 6.9Hz, 1H), 5.46-5.49(m, 1H), 5.80-5

10

20

30

40

50

.90(m, 1H)

MS(EI<sup>+</sup>)*m/z*: 195(M<sup>+</sup>).

【0347】

参考例 19

(1, 5, 6)-6-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン:

(1, 5, 6)-6-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン (335 mg) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解した溶液に、ボラン-硫化メチル錯体 (199  $\mu$ L) を 0 で添加し、そして混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。得られた溶液に水 (3 mL)、2.5N 水酸化ナトリウム溶液 (1.03 mL) および過酸化水素水 (30%、292  $\mu$ L) を 0 において添加し、そして混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を氷水で希釈した後、得られた混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のアセトニトリルによる再結晶により、(1, 5, 6)-6-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン (146 mg) を得た

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.43(s, 9H), 1.30-1.80(m, 4H), 2.10-2.20(m, 3H), 3.90-4.00(m, 1H)

MS(Cl<sup>+</sup>)*m/z*: 214(MH<sup>+</sup>).

【0348】

参考例 20

(1, 5, 6)-6-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン (265 mg) をジメチルスルホキシド (3 mL) に溶解した溶液に、1-ヒドロキシ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン・1-オキシド (521 mg) を添加し、そして混合物を室温で 9 時間攪拌した。酢酸エチルおよび水を添加した後、不溶解物を濾去した。有機抽出物を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) により、(1, 5, 6)-6-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン (209 mg) を得た

(1, 5, 6)-6-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-ヒドロキシピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン (265 mg) をジメチルスルホキシド (3 mL) に溶解した溶液に、1-ヒドロキシ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン・1-オキシド (521 mg) を添加し、そして混合物を室温で 9 時間攪拌した。酢酸エチルおよび水を添加した後、不溶解物を濾去した。有機抽出物を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) により、(1, 5, 6)-6-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン (209 mg) を得た

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.45(s, 9H), 1.72(m, 2H), 2.09(brs, 1H), 2.29(d, J=20.1Hz, 2H), 2.58-2.65(m, 2H)

MS(FAB<sup>+</sup>)*m/z*: 212(MH<sup>+</sup>).

【0349】

参考例 21

(1, 5, 6)-6-[ビス(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン:

(1, 5, 6)-6-[(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン (917 mg) およびジ-*t*-ブチルジカーボネート (1.89 g) をジクロロメタン (4 mL) およびアセトニトリル (4 mL) に溶解した溶液に、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (212 mg) を添加し、そして混合物を室温で一夜攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン: 酢酸エチル=2:1) により、(1, 5, 6)-6-[ビス(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン (1.10 g) を得た

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.51(s, 18H), 1.82-1.84(m, 2H), 2.09-2.10(m, 1H), 2.29-2.34(m, 2H), 2.60-2.70(m, 2H)

MS(FAB<sup>+</sup>)*m/z*: 312(MH<sup>+</sup>).

【0350】

参考例 22

(1, 5, 6)-6-[ビス(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン:

(1, 5, 6)-6-[ビス(*t*-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン

ン(1.10 g)をテトラヒドロフラン(6 mL)に溶解した溶液に、リチウム・ジイソプロピルアミド(2M、2.30mL)を-78 °において添加し、そして混合物を同温度で30分間攪拌した。得られた混合物に、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(1.33 g)をテトラヒドロフラン(7 mL)溶解した溶液を-78 °において添加し、混合物を室温で17時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン：アセトン=5：1)により、(1, 5, 6)-6-[ビス(t-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-[(トリフルオロメタンスルホンニル)オキシ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン(1.30 g)を得た。  
<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.52(s, 18H), 1.76-1.80(m, 1H), 2.00-2.20(m, 1H), 2.19-2.20(m, 1H), 2.68-2.72(m, 1H), 2.90-3.00(m, 1H), 5.04(m, 1H)  
 MS(FAB<sup>+</sup>) m/z : 444(MH<sup>+</sup>)。 10

## 【0351】

## 参考例 2 3

ベンジル(1, 5, 6)-6-ホルミル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート：

実施例 2 2 に記載のものと同様な方法で、ベンジル(1, 5, 6)-6-ヒドロキシメチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート(196 mg)から、表題の化合物ベンジル(1, 5, 6)-6-ホルミル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート(168 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 245(M<sup>+</sup>)

C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 245.1052、実測値 245.1034。 20

## 【0352】

## 参考例 2 4

ベンジル(1, 5, 6)-6-アセチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート：

## 工程 1

ベンジル(1, 5, 6)-6-(1-ヒドロキシ)エチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート：

ベンジル(1, 5, 6)-6-ホルミル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート(45 mg)をテトラヒドロフラン(2 mL)に溶解した溶液に、メチルマグネシウムブロミド(ジエチルエーテル中の3M溶液、122 μL)を0 °において添加し、そして混合物を室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液の添加によって反応を停止した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮して、ベンジル(1, 5, 6)-6-(1-ヒドロキシ)エチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレートを得た。 30

## 【0353】

## 工程 2

ベンジル(1, 5, 6)-6-アセチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート：

実施例 2 2 に記載のものと同様な方法で、上記の粗製のベンジル(1, 5, 6)-6-(1-ヒドロキシ)エチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレートから、表題の化合物ベンジル(1, 5, 6)-6-アセチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート(34.0 mg)を製造した 40

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 259(M<sup>+</sup>)

C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 259.1208、実測値 259.1199。

## 【0354】

## 参考例 2 5

ベンジル(1, 5, 6)-6-ヒドロキシ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート：

## 工程 1

ベンジル(1, 5, 6)-6-アセトキシ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキ 50

シレート：

ベンジル(1,5,6)-6-アセチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート(23.0 mg)をジクロロメタン(1 mL)に溶解した溶液に、尿素-過酸化水素錯体(83.0 mg)およびトリフルオロ無水酢酸(100  $\mu$ L)を0 において添加し、そして混合物を室温で18時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム飽和溶液および5%チオ硫酸ナトリウム溶液の添加によって反応を停止した後、混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮して、ベンジル(1,5,6)-6-アセトキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレートを得た。

【0355】

工程 2

10

ベンジル(1,5,6)-6-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート：

上記の粗製のベンジル(1,5,6)-6-アセトキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレートをメタノール(2 mL)に溶解した溶液に、炭酸カリウム(13.8 mg)を添加し、そして混合物を室温で10分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物に水を添加した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン：酢酸エチル=1：1)により、ベンジル(1,5,6)-6-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート(6.3 mg)を得た

MS(EI<sup>+</sup>)m/z：233(M<sup>+</sup>)

20

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>)：計算値233.1052、実測値233.1067。

【0356】

参考例 2 6

ベンジル(1,5,6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート：

ベンジル(1,5,6)-6-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート(610 mg)をジクロロメタンに溶解した溶液に、イミダゾール(267 mg)およびt-ブチルジメチルシリルクロリド(434 mg)を0 において添加し、そして混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン：酢酸エチル=85：15)により、ベンジル(1,5,6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート(800 mg)を得た

30

MS(FAB<sup>+</sup>)m/z：348(MH<sup>+</sup>)

C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>3</sub>Si(MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>)：計算値348.1995、実測値348.1989。

【0357】

参考例 2 7

4-[(1,5,6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼン：

工程 1

(1,5,6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン：

40

参考例 6 に記載のものと同様な方法で、ベンジル(1,5,6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルカルボキシレート(780 mg)から、表題の化合物(1,5,6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンを製造した

MS(FAB<sup>+</sup>)m/z：214(MH<sup>+</sup>)

C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>Si(MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>)：計算値214.1627、実測値214.1628。

【0358】

工程 2

4-[(1,5,6)-6-t-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼンおよび4-[(1,5,6)-6-ヒドロキシ-3-アザビシクロ

50

[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼン：

参考例 1 に記載のものと同様な方法で、上記の粗製の(1, 5, 6)-6-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサンおよび3,4-ジフルオロニトロベンゼン(392 mg)から、表題の化合物4-[(1, 5, 6)-6-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼン(87 mg)および4-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼン(270 mg)を製造した。

【0359】

工程 3

4-[(1, 5, 6)-6-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼン： 10

参考例 2 6 に記載のものと同様な方法で、4-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼン(270 mg)から、表題の化合物4-[(1, 5, 6)-6-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼン(379 mg)を製造した

MS(FAB<sup>+</sup>)*m/z*：353(MH<sup>+</sup>)

C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si(MH<sup>+</sup>)のHRMS(FAB<sup>+</sup>)：計算値353.1697、実測値353.1669。

【0360】

参考例 2 8

1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-[(1, 5, 6)-6-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼン： 20

参考例 3 に記載のものと同様な方法で、4-[(1, 5, 6)-6-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼン(379 mg)から、表題の化合物1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-[(1, 5, 6)-6-*t*-ブチルジメチルシリルオキシ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3-フルオロニトロベンゼン(342 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)*m/z*：322(M<sup>+</sup>)

C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>)：計算値322.1877、実測値322.1869。

【0361】

参考例 2 9

4-[(1, 5, 6)-6-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロニトロベンゼン： 30

参考例 1 に記載のものと同様な方法で、(1, 5, 6)-6-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン(3.50 g)および3,4,5-トリフルオロニトロベンゼン(3.20 g)から、表題の化合物4-[(1, 5, 6)-6-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロニトロベンゼン(4.59 g)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>)*m/z*：355(M<sup>+</sup>)

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>)：計算値355.1344、実測値355.1357。

【0362】

参考例 3 0

4-[(1, 5, 6)-6-(*N*-ベンジル-*N*-*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロニトロベンゼン： 40

参考例 2 に記載のものと同様な方法で、4-[(1, 5, 6)-6-(*N*-*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロニトロベンゼン(4.11 g)から、表題の化合物4-[(1, 5, 6)-6-(*N*-ベンジル-*N*-*t*-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロニトロベンゼン(4.40 g)を製造した

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.49(s, 9H), 1.92(s, 2H), 2.31(s, 1H), 3.73-3.90(m, 4H), 4.45(s, 2H), 7.23-7.68(m, 7H)。

【0363】

## 参考例 3 1

4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3,5-ジフルオロベンゼン:

参考例 3 に記載のものと同様な方法で、4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-3,5-ジフルオロニトロベンゼン (4.40 g) から、表題の化合物 4-[(1, 5, 6)-6-(N-ベンジル-N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3,5-ジフルオロベンゼン (4.72 g) を製造した

MS(FAB<sup>+</sup>) m/z: 550(MH<sup>+</sup>)

C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>) の HRMS(FAB<sup>+</sup>): 計算値 550.2517、実測値 550.2507。

10

【0364】

## 参考例 3 2

3,5-ジフルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ニトロベンゼン:

参考例 1 に記載のものと同様な方法で、(1, 5, 6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン (6.50 g) および 3,4,5-トリフルオロニトロベンゼン (3.92 g) から、表題の化合物 3,5-ジフルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ニトロベンゼン (5.82 g) を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 354(M<sup>+</sup>)

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値 354.1391、実測値 354.1422。

20

【0365】

## 参考例 3 3

1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3,5-ジフルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン:

参考例 3 に記載のものと同様な方法で、3,5-ジフルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ニトロベンゼン (5.79 g) から、表題の化合物 1-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3,5-ジフルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-[(2-テトラヒドロピラニル)オキシ]メチル-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ベンゼン (7.50 g) を製造した

30

MS(EI<sup>+</sup>) m/z: 424(M<sup>+</sup>)

C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>): 計算値 424.1810、実測値 424.1848。

【0366】

## 参考例 3 4

5(R)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン:  
工程 1

5(R)-アセトキシメチル-3-(3-フルオロフェニル)オキサゾリジン-2-オン:

5(R)-3-(3-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (5.28 g) をテトラヒドロフラン (53 mL) に溶解した溶液に、トリエチルアミン (3.83 mL)、無水酢酸 (2.55 mL) および (4-ジメチルアミノ)ピリジン (152 mg) を添加し、そして混合物を室温で 1 時間攪拌した。1N塩酸の添加によって反応を停止した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮して、粗製の 5(R)-アセトキシメチル-3-(3-フルオロフェニル)オキサゾリジン-2-オン (6.33 g) を得た。

40

【0367】

## 工程 2

5(R)-アセトキシメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)オキサゾリジン-2-オン:

5(R)-アセトキシメチル-3-(3-フルオロフェニル)オキサゾリジン-2-オン (6.33 g) を酢酸 (40 mL) に溶解した溶液に、一塩化ヨウ素 (1.91 mL) を添加し、混合物を室温で 18 時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、混合物を炭酸水素

50

ナトリウム水溶液、20% 亜硫酸ナトリウム溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮して、粗製の5(R)-アセトキシメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)オキサゾリジン-2-オン(9.48 g)を得た。

【0368】

工程 3

5(R)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン : 5(R)-アセトキシメチル-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)オキサゾリジン-2-オン(9.48 g)をメタノール(95 mL)に溶解した溶液に、炭酸カリウム(6.91 g)を添加し、そして混合物を室温で2.5時間攪拌した。不溶解物を濾去した後、濾液を真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、混合物を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして次いで真空中で濃縮した。残留物をイソプロパノールで処理した後、得られた沈殿物を濾過によって集めて、5(R)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オンを得、そして濾液を真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、酢酸エチル)によって、更に生成物の追加量が得られた(全量6.24 g)

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 337(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 2.15(t, J=6.4Hz, 1H), 3.74-4.80(m, 5H), 7.07(dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.48(dd, J=10.3, 2.4Hz, 1H), 7.70(dd, J=8.8, 6.8Hz, 1H)。

【0369】

参考例 3 5

5(R)-3-[3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン :

5(R)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン(674 mg)、ピナコールジボロン(570 mg)、酢酸カリウム(982 mg)および[1,1 -ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド - ジクロロメタン付加物(163 mg)を、ジメチルスルホキシド(13 mL)に入れた懸濁液を80 に2時間加熱した。混合物を塩化アンモニウム水溶液で希釈した後、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水および食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン : 酢酸エチル=1 : 5)によって、5(R)-3-[3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン(529 mg)が得られた

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 337(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) 1.36(s, 12H), 2.22(br, 1H), 3.76-4.79(m, 5H), 7.29-7.74(m, 3H)。

【0370】

参考例 3 6

5(R)-アセトキシメチル-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン :

工程 1

5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン :

実施例 8 8 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン(344 mg)および(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-3-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン(507 mg)から、表題の化合物5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン(523 mg)を製造した

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 557(M<sup>+</sup>)

10

20

30

40

50



$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 0.74(m, 1H), 1.05(s, 9H), 1.52-2.09(m, 3H), 2.69-4.78(m, 9H), 6.46(s, 1H), 7.15-7.70(m, 13H)。

【0371】

## 工程 2

5(R)-アセトキシメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン:

参考例 34 に記載のものと同様な方法で、5(R)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (959 mg) から、表題の化合物 5(R)-アセトキシメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン (939 mg) を製造した

MS( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$ : 600( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 0.75(m, 1H), 1.05(s, 9H), 1.53-2.05(m, 2H), 2.10(s, 3H), 2.69-4.89(m, 9H), 6.47(d,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.15-7.70(m, 13H)。

【0372】

## 参考例 37

5(R)-アセトキシメチル-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン:

実施例 48 に記載のものと同様な方法で、5(R)-アセトキシメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン (878 mg) から、表題の化合物 5(R)-アセトキシメチル-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン (444 mg) を製造した

MS( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 361( $\text{M}^+$ )

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 0.82(m, 1H), 1.28-1.99(m, 3H), 2.10(s, 3H), 2.76-4.90(m, 9H), 6.50(t,  $J=2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.16-7.41(m, 3H)。

【0373】

## 参考例 38

5(R)-アセトキシメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン:

実施例 49 に記載のものと同様な方法で、5(R)-アセトキシメチル-3-[3-フルオロ-4-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシメチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン (442 mg) から、表題の化合物 5(R)-アセトキシメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン (436 mg) を製造した

MS( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 356( $\text{M}^+$ )

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ ) 1.29(t,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 2.02(s, 3H), 2.39-3.12(m, 4H), 3.80-4.96(m, 5H), 6.14(s, 1H), 7.27-7.52(m, 3H)。

【0374】

## 参考例 39

5(R)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン:

参考例 34 に記載のものと同様な方法で、5(R)-アセトキシメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]オキサゾリジン-2-オン (436 mg) から、表題の化合物 5(R)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (178 mg) を製造した

MS( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 314( $\text{M}^+$ )

10

20

30

40

50

$^1\text{H}$  NMR(DMSO- $d_6$ ) 1.30(t,  $J=3.4\text{Hz}$ , 1H), 2.38-3.13(m, 4H), 3.51-5.23(m, 6H), 6.41(s, 1H), 7.28-7.54(m, 3H)。

【0375】

参考例 4 0

4-[(1, 5, 6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ニトロベンゼン：

参考例 1 に記載のものと同様な方法で、(1, 5, 6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン(9.76 g)および4-フルオロニトロベンゼン(5.7 mL)から、表題の化合物4-[(1, 5, 6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ニトロベンゼン(10.04 g)を製造した

10

MS( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  : 319( $\text{M}^+$ )

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$  ( $\text{M}^+$ ) の HRMS( $\text{EI}^+$ ) : 計算値 319.1532、実測値 319.1501。

【0376】

参考例 4 1

4-[(1, 5, 6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-1-ベンジルオキシカルボニルアミノベンゼン：

参考例 3 に記載のものと同様な方法で、4-[(1, 5, 6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]ニトロベンゼン(8.88 g)から、表題の化合物4-[(1, 5, 6)-6-(N-t-ブトキシカルボニル)アミノ-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル]-1-ベンジルオキシカルボニルアミノベンゼン(10.60 g)を製造した

20

MS( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  : 423( $\text{M}^+$ )

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$  ( $\text{M}^+$ ) の HRMS( $\text{EI}^+$ ) : 計算値 423.2158、実測値 423.2139。

【0377】

参考例 4 2

5(R)-5-アセトキシメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシメチルビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン：

実施例 4 8 に記載のものと同様な方法で、5(R)-5-アセトキシメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-(t-ブチルジフェニルシリル)オキシメチルビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン(5.10 g)から、表題の化合物5(R)-5-アセトキシメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシメチルビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン(2.81 g)を製造した

30

MS( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  : 343( $\text{M}^+$ )

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_5$  ( $\text{M}^+$ ) の HRMS( $\text{EI}^+$ ) : 計算値 343.1420、実測値 343.1404。

【0378】

参考例 4 3

5(R)-5-アセトキシメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン：

実施例 4 9 に記載のものと同様な方法で、5(R)-5-アセトキシメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-ヒドロキシメチルビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン(2.60 g)から、表題の化合物5(R)-5-アセトキシメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン(2.20 g)を製造した

40

MS( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  : 338( $\text{M}^+$ )

$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}^+$ ) の HRMS( $\text{EI}^+$ ) : 計算値 338.1267、実測値 338.1260。

【0379】

参考例 4 4

5(R)-3-[4-[(1, 5, 6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン：

5(R)-5-アセトキシメチル-3-[4-[(1, 5, 6)-6-シアノビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]オキサゾリジン-2-オン(1.93 g)をメタノールに入れた懸濁液に、炭酸

50

カリウム (788 mg) を添加し、そして混合物を室温で10分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。残留物に水および5% 塩酸を添加した後、得られた混合物をジクロロメタンで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物を酢酸エチルで処理して、5(R)-3-[4-[(1,5,6)-6-シアノピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-3-イル]フェニル]-5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン (1.60 g) を得た

MS(EI<sup>+</sup>) m/z : 296(M<sup>+</sup>)

C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) の HRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値 296.1161、実測値 296.1148。

【0380】

参考例 4 5

(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン :

(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチルピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン (10.00 g) をテトラヒドロフラン (80 mL) に溶解した溶液に、ポラン-硫化メチル錯体 (3.33 mL) を氷冷下で添加し、そして混合物を室温で1.5時間攪拌した。得られた溶液に、水 (58 mL)、2.5N 水酸化ナトリウム溶液 (17.2 mL) および過酸化水素水 (30%、4.88 mL) を 0 において添加し、そして混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を氷水で希釈した後、得られた混合物をエーテルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで真空中で濃縮した。酸化クロム (5.74 g) をピリジン (57 mL) に溶解した溶液に、上記の残留物をピリジン (10 mL) に溶解した溶液を 0 において加え、そして混合物を室温で12時間攪拌した。混合物に酢酸エチルを添加した後、不溶解物を濾去し、次いで真空中で濃縮した。残留物のエーテル溶液を1N塩酸、水、炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。沈殿物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) によって、(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン (935 mg) が得られた

MS(CI) m/z : 365(MH<sup>+</sup>)

C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>Si (MH<sup>+</sup>) の HRMS(CI) : 計算値 365.1937、実測値 365.1947。

【0381】

参考例 4 6

(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-2-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン :

参考例 1 7 に記載のものと同様な方法で、(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-2-オキソピシクロ[3.1.0]ヘキサン (4.65 g) から、表題の化合物 (1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-2-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン (5.20 g) を製造した

MS(CI) m/z : 497(MH<sup>+</sup>)

C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SSi (MH<sup>+</sup>) の HRMS(CI) : 計算値 497.1430、実測値 497.1441。

【0382】

参考例 4 7

(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン :

(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-2-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン (5.20 g)、ピナコールジボロン (2.93 g)、カリウムフェノキシド (2.08 g)、ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム (367 mg) およびトリフェニルホスフィン (275 mg) をトルエン (100 mL) に入れた混合物を 50 において12時間攪拌し、そして不溶解物を濾去した後、真空中で濃縮した。沈殿物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン : エーテル = 9 : 1) によって、(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン (3.15 g) が得られた

MS(Cl)m/z : 475(MH<sup>+</sup>)

C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>BO<sub>3</sub>Si(MH<sup>+</sup>)のHRMS(Cl) : 計算値475.2840、実測値475.2842。

【0383】

参考例 4 8

N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド :

参考例 3 5 に記載のものと同様な方法で、N-[5(S)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (1.13 g) およびピナコールジボロン (855 mg) から、表題の化合物 N-[5(S)-3-[3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)フェニル]-2-オキソオキサゾリジン-5-イルメチル]アセトアミド (758 mg) を製造した

10

MS(EI<sup>+</sup>)m/z : 378(M<sup>+</sup>)

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>BFN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値378.1762、実測値378.1786。

【0384】

参考例 4 9

(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン :

参考例 4 7 に記載のものと同様な方法で、(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-2-[(トリフルオロメタンスルホニル)オキシ]ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン (124 mg) から、表題の化合物 (1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン を製造した

20

MS(EI<sup>+</sup>)m/z : 474(M<sup>+</sup>)

C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>BO<sub>3</sub>Si(M<sup>+</sup>)のHRMS(EI<sup>+</sup>) : 計算値474.2762、実測値474.2799。

【0385】

参考例 5 0

(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン :

(1,5,6)-6-[(t-ブチルジフェニルシリル)オキシ]メチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン (4.00 g) をメタノール (50 mL) に溶解した溶液に、2M塩酸のエーテル溶液を添加し、そして混合物を60℃において20分間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。上記の残留物、無水硫酸マグネシウム (10.10 g) およびピナコール (1.99 g) をトルエン (50 mL) に入れた混合物を80℃において30分間攪拌した。不溶解物を濾去した後、混合物を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、次いで真空中で濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (シリカ、ヘキサン : 酢酸エチル=2 : 1) によって、(1,5,6)-6-ヒドロキシメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロリル)ピシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン (1.40 g) が得られた。この化合物の光学分析をCHIRALPAK AS (ヘキサン : 2-プロパノール=50 : 1、RT=24.2 min および 26.7 min) を用いるHPLCによって行った

30

MS(Cl)m/z : 237(MH<sup>+</sup>)

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>BO<sub>3</sub>(MH<sup>+</sup>)のHRMS(Cl) : 計算値237.1662、実測値237.1682。

【0386】

本発明は、或る好ましい実施例に関して記載した。しかしながら、当業者にとってその自明な改変は明らかであるので、本発明はそれらに限定され则认为すべきではない。

40

## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
3 April 2003 (03.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/027083 A1

- (51) International Patent Classification: C07D 263/24 (81) Designated States (*national*): AI, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US02/11921 (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (22) International Filing Date: 17 April 2002 (17.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/283,956 17 April 2001 (17.04.2001) US  
Not furnished 14 March 2002 (14.03.2002) US
- (71) Applicants (*for all designated States except US*): MERCK & CO., INC. [US/US]; PO. Box 2000, Rahway, NJ 07065 (US). KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP]; 5, Kanda Surugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo (JP).
- (72) Inventors; and  
(75) Inventors/Applicants (*for US only*): FUKUDA, Yasumichi [JP/JP]; 88-2, Utsukusigakka 3-chome, Oyama, Tochigi 329-0205 (JP). HAMMOND, Milton, L. [US/US]; 50 Stony Brook Road, Somerville, NJ 08876 (US).
- (74) Agents: PRICE, Robert, L. et al.; McDermott, Will & Emery, 600 13th Street, N.W., Washington, DC 20005-3096 (US).
- Published:**  
— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 03/027083 A1

(54) Title: BICYCLO[3.1.0]HEXANE CONTAINING OXAZOLIDINONE ANTIBIOTIC AND DERIVATIVES THEREOF

(57) Abstract: Oxazolidinones having a bicyclic[3.1.0]hexane containing moiety, which are effective against aerobic and anaerobic pathogens such as multi-resistant staphylococci, Streptococci and enterococci, Bacteroides spp., Clostridia spp., species, as well as acid-fast organisms such as MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS and other mycobacterial species. The compounds are represented by structural formula I: its enantiomer, diastereomer, or pharmaceutically acceptable salt or ester thereof; and wherein the variables R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4a</sub>, A, Ar, IIAr, n, r, and s are as defined herein.

WO 03/027083

1

PCT/US02/11921

BICYCLO[3.1.0]HEXANE CONTAINING  
OXAZOLIDINONE ANTIBIOTICS AND  
DERIVATIVES THEREOF

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[01] This application claims priority to Provisional Application Serial No. \_\_\_\_\_, filed March 14, 2002, and Provisional Application Serial No. 60/283,956, filed April 17, 2001.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[02] Oxazolidinones represent the first new class of antibacterials to be developed since the quinolones. The oxazolidinones are synthetic antibacterial compounds that are orally or intravenously active against problematic multidrug resistant Gram positive organisms and are not cross-resistant with other antibiotics. See Riedl et al, Recent Developments with Oxazolidinone Antibiotics, *Exp. Opin. Ther. Patents* (1999) 9(5), Ford et al., Oxazolidinones: New Antibacterial Agents, *Trends in Microbiology* **196** Vol.5, No. 5, May 1997 and WO 96/35691.

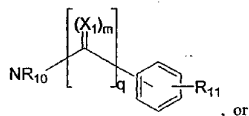
[01] This invention relates to new oxazolidinones having a bicyclic[3.1.0] hexane containing moiety, which are effective against aerobic and anerobic pathogens such as multi-resistant staphylococci, streptococci and enterococci, *Bacteroides* spp., *Clostridia* spp. species, as well as acid-fast organisms such as *Mycobacterium tuberculosis* and other mycobacterial species.

SUMMARY OF THE INVENTION

[02] The present invention relates to compounds of formula I:

**PCT/US02/11921**

[011]



[012] vi) C<sub>5-10</sub> heterocycle optionally substituted with 1-3 groups of R<sub>7</sub>, which may be attached through either a carbon or a heteroatom;

WO 03/027083

PCT/US02/11921

3



[013] represents aryl or heteroaryl, heterocycle, heterocyclyl or heterocyclic,

[014]  $R_x$  represents hydrogen or C<sub>1-6</sub> alkyl;

[015]  $R_3$  represent

[016] i)  $NH(C=X_2)R_{12}$ ,

[017] ii)  $NHSO_2R_{14}$ ,

[018] iii)  $NH(CH_2)_{0-4}aryl$ ,

[019] iv)  $NH(CH_2)_{0-4}heteroaryl$ ,

[020] v)  $S(CH_2)_{0-4}aryl$ ,

[021] vi)  $S(CH_2)_{0-4}heteroaryl$ ,

[022] vii)  $O(CH_2)_{0-4}aryl$ , or

[023] viii)  $O(CH_2)_{0-4}heteroaryl$ ;

[024]  $R_4$  and  $R_{4a}$  independently represent

[025] i) hydrogen,

[026] ii) halogen,

[027] iii) C<sub>1-6</sub> alkoxy, or

[028] iv) C<sub>1-6</sub> alkyl

[029]  $r$  and  $s$  independently are 1-3, with the provision that when  $(R_{4a})_s$  and  $(R_4)_r$  are attached to an Ar or HAr ring the sum of  $r$  and  $s$  is less than or equal to 4;

[030]  $R_5$  and  $R_6$  independently represent

[031] i) hydrogen,

[032] ii) C<sub>1-6</sub> alkyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, amino, imino, hydroxyamino, alkoxyamino, C<sub>1-6</sub> acyloxy, C<sub>1-6</sub> alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub> alkylsulfonyl, C<sub>1-6</sub> alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C<sub>1-6</sub> alkylaminosulfonyl, C<sub>1-6</sub> dialkylaminosulfonyl, 4-morpholiny sulfonyl, phenyl, pyridine, 5-isoxazolyl, ethylenyloxy, or ethynyl, said phenyl and pyridine optionally substituted with 1-3 halogen, CN, OH, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> alkyl or C<sub>1-6</sub> alkoxy;



- [033] iii) C<sub>1-6</sub> acyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, SH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, naphthalenoxy, phenoxy, amino, C<sub>1-6</sub> acylamino, hydroxylamino, alkoxyamino, C<sub>1-6</sub> acyloxy, aralkyloxy, phenyl, pyridine, C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkylamino, C<sub>1-6</sub> dialkylamino, C<sub>1-6</sub> hydroxyacyloxy, C<sub>1-6</sub> alkylsulfonyl, phthalimido, maleimido, succinimido, said phenoxy, phenyl and pyridine optionally substituted with 1-3 groups of halo, OH, CN, C<sub>1-6</sub> alkoxy, amino, C<sub>1-6</sub> acylamino, CF<sub>3</sub> or C<sub>1-6</sub> alkyl;
- [034] iv) C<sub>1-6</sub> alkylsulfonyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, amino, hydroxylamino, alkoxyamino, C<sub>1-6</sub> acyloxy, or phenyl; said phenyl optionally substituted with 1-3 groups of halo, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, amino, C<sub>1-6</sub> acylamino, CF<sub>3</sub> or C<sub>1-6</sub> alkyl;
- [035] v) arylsulfonyl optionally substituted with 1-3 of halogen, C<sub>1-6</sub> alkoxy, OH or C<sub>1-6</sub> alkyl;
- [036] vi) C<sub>1-6</sub> alkoxy carbonyl optionally substituted with 1-3 of halogen, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> acyloxy, or phenyl, said phenyl optionally substituted with 1-3 groups of halo, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, amino, C<sub>1-6</sub> acylamino, CF<sub>3</sub> or C<sub>1-6</sub> alkyl;
- [037] vii) aminocarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkylaminocarbonyl or C<sub>1-6</sub> dialkylaminocarbonyl, said alkyl groups optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy or phenyl
- [038] viii) five to six membered heterocycles optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, CN, amino, C<sub>1-6</sub> acylamino, C<sub>1-6</sub> alkylsulfonylamino, C<sub>1-6</sub> alkoxy carbonylamino, C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> acyloxy or C<sub>1-6</sub> alkyl, said alkyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, or C<sub>1-6</sub> alkoxy;
- [039] ix) C<sub>3-6</sub> cycloalkylcarbonyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy or CN;
- [040] x) benzoyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> alkyl, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> alkanoyl, amino or C<sub>1-6</sub> acylamino;
- [041] xi) pyrrolylcarbonyl optionally substituted with 1-3 of C<sub>1-6</sub> alkyl;

WO 03/027083

PCT/US02/11921

5

[042] xii) C<sub>1-2</sub> acyloxyacetyl where the acyl is optionally substituted with amino, C<sub>1-6</sub> alkylamino, C<sub>1-6</sub> dialkylamino, 4-morpholino, 4-aminophenyl, 4-(dialkylamino)phenyl, 4-(glycylamino)phenyl; or

[043] R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> taken together with any intervening atoms can form a 3 to 7 membered heterocyclic ring containing 1-2 heteroatoms independently chosen from O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N, or NR<sub>8</sub>;

[044] R<sub>7</sub> represent

[045] i) hydrogen, halogen, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> alkyl, alkenyl,

[046] ii) amino, C<sub>1-6</sub> alkylamino, C<sub>1-6</sub> dialkylamino, hydroxylamino or C<sub>1-2</sub> alkoxyamino all of which can be optionally substituted on the nitrogen with C<sub>1-6</sub> acyl, C<sub>1-6</sub> alkylsulfonyl or C<sub>1-6</sub> alkoxycarbonyl, said acyl and alkylsulfonyl optionally substituted with 1-2 of halogen or OH;

[047] R<sub>8</sub> and R<sub>9</sub> independently represents

[048] i) H, CN,

[049] ii) C<sub>1-6</sub> alkyl optionally substituted with 1-3 halogen, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> acyloxy, or amino,

[050] iii) phenyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy; or

[051] R<sub>7</sub> and R<sub>8</sub> taken together can form a 3-7 membered ring optionally interrupted with 1-2 heteroatoms chosen from O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, and NR<sub>8</sub>;

[052] X<sub>1</sub> represents I, S, NR<sub>13</sub>, NCN, or NSO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>

[053] X<sub>2</sub> represents O, S, NH or NSO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>;

[054] R<sub>10</sub> represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl or CO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>;

[055] R<sub>11</sub> represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkanoyl, halogen, amino, C<sub>1-6</sub> acylamino, C<sub>1-6</sub> alkoxy, OH or CF<sub>3</sub>, ; NHC<sub>1-6</sub> alkyl, or N(C<sub>1-6</sub> alkyl)<sub>2</sub>, where said alkyl may be substituted with 1-3 groups of halo, OH or C<sub>1-6</sub> alkoxy;

[056] R<sub>12</sub> represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> alkylamino, C<sub>1-6</sub> alkoxy or C<sub>1-6</sub> dialkylamino, where said alkyl may be substituted with 1-3 groups of halo, OH or C<sub>1-6</sub> alkoxy;

WO 03/027083

6

PCT/US02/11921

[057] Each R<sub>13</sub> represents independently hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, SR<sub>8</sub>, S(O)R<sub>8</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, CN, C<sub>1-6</sub> alkylS(O)R, C<sub>1-6</sub> alkoxy carbonyl, hydroxycarbonyl, C<sub>1-6</sub>acyl,

[058] C<sub>3-7</sub> membered carbon ring optionally interrupted with 1-4 heteroatoms chosen from O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH and NR<sub>8</sub> where said C<sub>1-6</sub> alkyl or C<sub>1-6</sub> acyl groups may be independently substituted with 0-3 halogens, hydroxy, N(R)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R, C<sub>6-10</sub>aryl, C<sub>5-10</sub>heteroaryl, or C<sub>1-6</sub>alkoxy groups;

[059] When two R<sub>13</sub> groups are attached to the same atom or two adjacent atoms they may be taken together to form a 3-7 membered ring optionally interrupted with 1-2 heteroatoms chosen from O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, and NR<sub>8</sub>;

[060] R<sub>14</sub> represents amino, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, five to six membered heterocycles or phenyl, said phenyl and heterocycles optionally substituted with 1-3 group of halo, C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> acylamino, or C<sub>1-6</sub> alkyl, hydroxy and/or amino, said amino and hydroxy optionally protected with an amino or hydroxy protecting group;

[061] R<sub>15</sub> is C<sub>1-6</sub> alkyl or benzyl said benzyl optionally substituted with 1-3 groups of halo, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, amino, C<sub>1-6</sub> acylamino, or C<sub>1-6</sub> alkyl; and

[062] m, n, and q represents 0-1.

[063] Another aspect of the invention is concerned with the use of the novel antibiotic compositions in the treatment of bacterial infections.

#### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[064] The invention is described herein in detail using the terms defined below unless otherwise specified.

[065] The term "alkyl" refers to a monovalent alkane (hydrocarbon) derived radical containing from 1 to 15 carbon atoms unless otherwise defined. It may be straight or branched. Preferred alkyl groups include lower alkyls which have from 1 to 6 carbon atoms such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl and t-butyl. When substituted, alkyl groups may be substituted with up to 3 substituent groups, selected from the groups as herein defined, at any available point of attachment. When the alkyl group is said to be substituted with an alkyl group, this is used interchangeably with "branched alkyl group".

[066] Cycloalkyl is a species of alkyl containing from 3 to

[067] 15 carbon atoms, without alternating or resonating double bonds between carbon atoms. It may contain from 1 to 4 rings which are fused. Preferred cycloalkyl groups are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl. When substituted, cycloalkyl groups may be substituted with up to 3 substituents which are defined herein by the definition of alkyl.

[068] Alkanoyl refers to a group derived from an aliphatic carboxylic acid of 2 to 4 carbon atoms. Examples are acetyl, propionyl, butyryl and the like.

[069] The term "alkoxy" refers to those groups of the designated length in either a straight or branched configuration and if two or more carbon atoms in length, they may include a double or a triple bond. Exemplary of such alkoxy groups are methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertiary butoxy, pentoxy, isopentoxy, hexoxy, isohexoxy allyloxy, propargyloxy, and the like.



[070] refers to aryl or heteroaryl, heterocycle, Het, heterocyclyl or heterocyclic as described immediately below.

[071] Aryl refers to aromatic rings e.g., phenyl, substituted phenyl and the like, as well as rings which are fused, e.g., naphthyl, phenanthrenyl and the like. An aryl group thus contains at least one ring having at least 6 atoms, with up to five such rings being present, containing up to 22 atoms therein, with alternating (resonating) double bonds between adjacent carbon atoms. The preferred aryl groups are phenyl, naphthyl and phenanthrenyl. Aryl groups may likewise be substituted as defined. Preferred substituted aryls include phenyl and naphthyl.

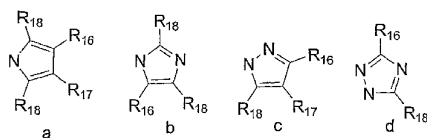
[072] The term heterocycle, heteroaryl, Het, heterocyclyl or heterocyclic, as used herein except where noted, represents a stable 5- to 7-membered mono- or bicyclic or stable 7- to 10-membered bicyclic heterocyclic ring system, any ring of which may be saturated or unsaturated, and which consists of carbon atoms and from one to three heteroatoms selected from the group consisting of N, O and S, and wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms may optionally be oxidized, and the nitrogen heteroatom may optionally be quaternized (in which case it is properly balanced by a counterion), and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring. The heterocyclic ring may be attached at any heteroatom or carbon atom which

WO 03/027083

PCT/US02/11921

8

results in the creation of a stable structure. The heterocycle, heteroaryl, Het or heterocyclic may be substituted with 1-3 groups of R<sub>7</sub>. Examples of such heterocyclic elements include piperidinyl, piperazinyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolodiny, 2-oxoazepinyl, azepinyl, pyrrolyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, pyrazolyl, pyrazolidinyl, imidazolyl, imidazoliny, imidazolidinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrimidinonyl, pyridinonyl, pyridazinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, isoxazolyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, thiazolyl, thiazolidinyl, isothiazolyl, quinuclidinyl, isothiazolidinyl, indolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimidazolyl, thiadiazolyl, benzopyranyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, furyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, thiophenyl, imidazopyridinyl, tetrazolyl, triazinyl, thienyl, benzothienyl, thiamorpholinyl sulfoxide, thiamorpholinyl sulfone, and oxadiazolyl. Additional examples of heteroaryls are illustrated by formulas a, b, c and d:



wherein R<sub>16</sub> and R<sub>17</sub> are independently selected from hydrogen, halogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-4</sub> alkanoyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy; and R<sub>18</sub> represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>2-4</sub> alkanoyl, C<sub>1-6</sub> alkoxy, carbonyl and carbamoyl.

[073] The term "alkenyl" refers to a hydrocarbon radical straight, branched or cyclic containing from 2 to 10 carbon atoms and at least one carbon to carbon double bond. Preferred alkenyl groups include ethenyl, propenyl, butenyl and cyclohexenyl.

[074] The terms "quaternary nitrogen" and "positive charge" refer to tetravalent, positively charged nitrogen atoms (balanced as needed by a counterion known in the art) including, e.g., the positively charged nitrogen in a tetraalkylammonium group (e.g., tetramethylammonium), heteroarylium, (e.g., N-methyl-pyridinium), basic nitrogens which are protonated at physiological pH, and the like. Cationic groups thus encompass

WO 03/027083

PCT/US02/11921

9

positively charged nitrogen-containing groups, as well as basic nitrogens which are protonated at physiologic pH.

[075] The term "heteroatom" means O, S or N, selected on an independent basis.

[076] The term "prodrug" refers to compounds which are drug precursors which, following administration and absorption, release the drug in vivo via some metabolic process. Exemplary prodrugs include acyl amides of the amino compounds of this invention such as amides of alkanolic(C<sub>1-6</sub>)acids, amides of aryl acids (e.g., benzoic acid) and alkane(C<sub>1-6</sub>)dioic acids.

[077] Halogen and "halo" refer to bromine, chlorine, fluorine and iodine.

[078] When a group is termed "substituted", unless otherwise indicated, this means that the group contains from 1 to 3 substituents thereon.

[079] When a functional group is termed "protected", this means that the group is in modified form to preclude undesired side reactions at the protected site. Suitable protecting groups for the compounds of the present invention will be recognized from the present application taking into account the level of skill in the art, and with reference to standard textbooks, such as Greene, T. W. et al. Protective Groups in Organic Synthesis Wiley, New York (1991). Examples of suitable protecting groups are contained throughout the specification.

[080] Examples of suitable hydroxyl and amino protecting groups are: trimethylsilyl, triethylsilyl, o-nitrobenzyloxycarbonyl, p-nitrobenzyloxycarbonyl, t-butylidiphenylsilyl, t-butyltrimethylsilyl, benzyloxycarbonyl, t-butyloxycarbonyl, 2,2,2-trichloroethyloxycarbonyl, allyloxycarbonyl and the like. Examples of suitable carboxyl protecting groups are benzhydryl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, 2-naphthylmethyl, allyl, 2-chloroallyl, benzyl, 2,2,2-trichloroethyl, trimethylsilyl, t-butyltrimethylsilyl, t-butylidiphenylsilyl, 2-(trimethylsilyl)ethyl, phenacyl, p-methoxybenzyl, acetonide, p-methoxyphenyl, 4-pyridylmethyl, t-butyl and the like.

[081] The bicyclo[3.1.0]hexane containing oxazolidinone compounds of the present invention are useful per se and in their pharmaceutically acceptable salt and ester forms for the treatment of bacterial infections in animal and human subjects. The term "pharmaceutically acceptable ester, salt or hydrate," refers to those salts, esters and hydrated forms of the compounds of the present invention which would be apparent to the

pharmaceutical chemist. i.e., those which are substantially non-toxic and which may favorably affect the pharmacokinetic properties of said compounds, such as palatability, absorption, distribution, metabolism and excretion. Other factors, more practical in nature, which are also important in the selection, are cost of the raw materials, ease of crystallization, yield, stability, solubility, hygroscopicity and flowability of the resulting bulk drug. Conveniently, pharmaceutical compositions may be prepared from the active ingredients in combination with pharmaceutically acceptable carriers. Thus, the present invention is also concerned with pharmaceutical compositions and methods of treating bacterial infections utilizing as an active ingredient the novel bicyclic[3.1.0] hexane containing oxazolidinone compounds.

[082] The pharmaceutically acceptable salts referred to above also include acid addition salts. Thus, the Formula I compounds can be used in the form of salts derived from inorganic or organic acids. Included among such salts are the following: acetate, adipate, alginate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, citrate, camphorate, camphorsulfonate, cyclopentanepropionate, digluconate, dodecylsulfate, ethanesulfonate, fumarate, glucoheptanoate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, lactate, maleate, methanesulfonate, 2-naphthalenesulfonate, nicotinate, oxalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phenylpropionate, picrate, pivalate, propionate, succinate, tartrate, thiocyanate, tosylate and undecanoate.

[083] The pharmaceutically acceptable esters are such as would be readily apparent to a medicinal chemist, and include those which are hydrolyzed under physiological conditions, such as "biolabile esters", pivaloyloxymethyl, acetoxymethyl, phthalidyl, indanyl and methoxymethyl, and others.

[084] Biolabile esters are biologically hydrolyzable, and may be suitable for oral administration, due to good absorption through the stomach or intestinal mucosa, resistance to gastric acid degradation and other factors. Examples of biolabile esters include compounds.

[085] An embodiment of this invention is realized when A is CH and all other variables are as described herein.

[086] An embodiment of this invention is realized when A is C and --- is present.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

11

[087] Another embodiment of this invention is realized when A is N and all other variables are as described herein.

[088] Another embodiment of this invention is realized when R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> independently represent H, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CN, OH, C(R)<sub>2</sub>OR<sub>14</sub>, NHC(=X1)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, C(=NOH)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, or CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>R<sub>9</sub> and all other variables are as described herein.



[089] Another embodiment of this invention is realized when

[090] is phenyl, pyridine, pyrimidine, or piperidine and all other variables are as described herein.

[091] Another embodiment of this invention is realized when one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is H and the other is NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub> and all other variables are as described herein.

[092] Another embodiment of this invention is realized when one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is H and the other is CN and all other variables are as described herein.

[093] Still another embodiment of this invention is realized when R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> independently are:

[094] i) H,

[095] ii) C<sub>1-6</sub> alkyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, amino, hydroxyamino, alkoxyamino, C<sub>1-6</sub> acyloxy, C<sub>1-6</sub> alkylsulfenyl, C<sub>1-6</sub> alkylsuffenyl, C<sub>1-6</sub> alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C<sub>1-6</sub> alkylaminosulfonyl, C<sub>1-6</sub> dialkylaminosulfonyl, 4-morpholinylsulfonyl, phenyl, pyridine, 5-isoxazolyl, ethenyl, or ethynyl, said phenyl and pyridine optionally substituted with 1-3 halogen, CN, OH, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> alkyl or C<sub>1-6</sub> alkoxy;

[096] iii) C<sub>1-6</sub> acyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, SH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, naphthalenoxy, phenoxy, amino, C<sub>1-6</sub> acylamino, hydroxylamino, alkoxyamino, C<sub>1-6</sub> acyloxy, phenyl, pyridine, C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkylamino, C<sub>1-6</sub> dialkylamino, C<sub>1-6</sub> hydroxyacyloxy, C<sub>1-6</sub> alkylsulfenyl, phthalimido, maleimido, succinimido, said phenoxy, phenyl and pyridine



WO 03/027083

PCT/US02/11921

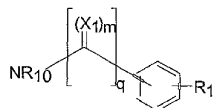
12

optionally substituted with 1-3 groups of halo, OH, CN, C<sub>1</sub>-6 alkoxy, amino, C<sub>1</sub>-6 acylamino, CF<sub>3</sub> or C<sub>1</sub>-6 alkyl; or

[097] iv) benzoyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, C<sub>1</sub>-6 alkoxy, C<sub>1</sub>-6 alkyl, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-6 alkanoyl, amino or C<sub>1</sub>-6 acylamino and all other variables are as described herein.

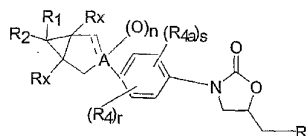
[098] Yet another embodiment of this invention is realized when X<sub>1</sub> represents O and all other variables are as described herein.

[099] Another embodiment of this invention is realized when one of R<sub>1</sub> or R<sub>2</sub> is hydrogen and the other is:



wherein R<sub>10</sub>, X<sub>1</sub>, m, q, and R<sub>11</sub> are described herein.

[0100] A preferred embodiment of this invention is realized when the structural formula is II:



Formula II

[0101] wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4a</sub>, and Rx are as described herein and A is N.

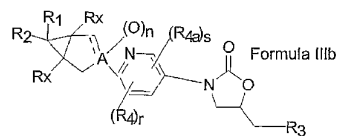
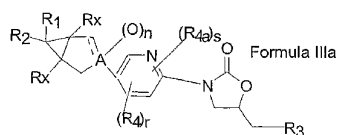
[0102] An embodiment of this invention is realized when A is C and --- is present.

[0103] Another preferred embodiment of this invention is realized when the structural formula is IIIa, or IIIb,:

WO 03/027083

PCT/US02/11921

13



wherein R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4s</sub>, and R<sub>x</sub> are as described herein and A is N.

[0104] An embodiment of this invention is realized when A is C and --- is present.

[0105] Preferred compounds of this invention are:

[0106] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0107] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl)oxyacetyl]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0108] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-hydroxyacetyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0109] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0110] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0111] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl)oxyacetyl-N-methyl]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

14

PCT/US02/11921

[0112] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-hydroxyacetyl-N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0113] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0114] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0115] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide,

[0116] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide,

[0117] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thiourea,

[0118] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0119] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0120] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0121] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-isoxazolyl)oxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

PCT/US02/11921

15

[0122] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Acetylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0123] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Benzoylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0124] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-phenylsulfonylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0125] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methanesulfonylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0126] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-carbamoylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0127] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0128] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Carboxyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0129] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-Iminoethyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0130] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Bromomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0131] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

16

PCT/US02/11921

[0132] N-[4-[1-(5(S)-Acetylaminoethyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3-fluoro]phenyl-(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]methylpyridinium bromide,

[0133] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-succinimidoyloxycarbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0134] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Carbamoyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0135] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxycarbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0136] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N',N''-Bis(benzyloxycarbonyl)guanidino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0137] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-guanidino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0138] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methylcarbamoyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0139] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Dimethylcarbamoyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0140] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0141] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

PCT/US02/11921

17

[0142] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-(2-hydroxyethyl)carbamoyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0143] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(2-Aminoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0144] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-hydroxyethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0145] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Acetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0146] (E)-N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0147] (Z)-N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0148] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(methoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0149] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-Butoxycarbonylmethyloxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0150] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(Carboxylmethyloxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0151] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

PCT/US02/11921

18

[0152] N-[(5S)-3-{4-[(1R,5R,6S)-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamide,

[0153] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Aminobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide hydrochloride,

[0154] N-[(5S)-3-{4-[(1S,5S,6R)-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamide,

[0155] N-[5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0156] N-[5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0157] N-[5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-Aminobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0158] N-[5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-Aminobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0159] N-[5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-Aminobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0160] N-[5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-Aminobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0161] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1R,5R,6S)-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

PCT/US02/11921

19

[0162] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1S,5S,6R)-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0163] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1R,5R,6S)-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0164] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1S,5S,6R)-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0165] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0166] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0167] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0168] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0169] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0170] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0171] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,



WO 03/027083

PCT/US02/11921

20

[0172] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0173] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0174] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0175] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0176] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0177] (E)-N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)aminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0178] (Z)-N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)aminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0179] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(methoxy)ethoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0180] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(Dimethylamino)ethoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0181] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(3-(Dimethylamino)propoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

PCT/US02/11921

21

[0182] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(N-(4-morpholinyl)imino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0183] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(1-t-Butoxycarboxyl-1-methyl)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0184] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(1-Carboxyl-1-methyl)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0185] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-hydroxyethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0186] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(5-tetrazolylmethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0187] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide N-Oxide,

[0188] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Ethenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0189] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0190] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-Butyldimethylsilyl)oxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0191] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(2-hydroxyethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

PCT/US02/11921

22

[0192] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1,2-Dihydroxyethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0193] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(2-(*t*-Buthyldimethylsilyl)oxy-1-hydroxyethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0194] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(*t*-Buthyldimethylsilyl)oxy)acetyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0195] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxyacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0196] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2,3-Dihydroxy)propyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0197] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(1,3-Dihydroxy)propyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0198] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-(2-hydroxyethoxy))ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0199] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(Cyanomethyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0200] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-methylthio)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0201] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-methylsulfinyl)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

PCT/US02/11921

23

[0202] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-methylsulfonyl)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0203] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Aminomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0204] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-(hydroxyethyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0205] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(2-Aminoethyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0206] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(pyridin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0207] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-Cyanopyridin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0208] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(5-Cyanopyridin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0209] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-Cyanopyrazin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0210] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(pyrimidin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0211] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(4-Aminopyrimidin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

24

PCT/US02/11921

[0212] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0213] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0214] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0215] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0216] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0217] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0218] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2,3-dihydroxy)propyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0219] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(1,3-dihydroxy)propyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0220] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

PCT/US02/11921

25

[0221] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-hydroxyethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0222] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]difluoroacetamide,

[0223] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-(methoxythiocarbonyl)aminomethyloxazolidin-2-one,

[0224] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-(isoxazol-3-yl)oxymethyloxazolidin-2-one,

[0225] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-(isoxazol-3-yl)aminomethyloxazolidin-2-one,

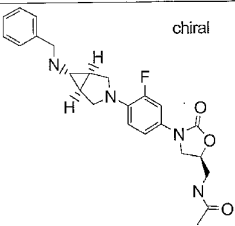
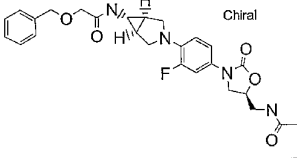
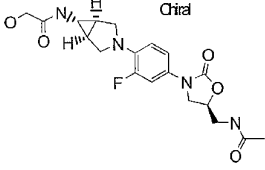
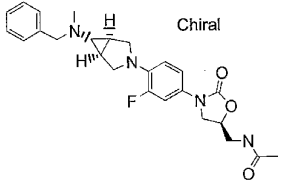
[0226] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-(isoxazol-3-yl)aminomethyloxazolidin-2-one,

[0227] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)aminomethyloxazolidin-2-one,

[0228] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)aminomethyloxazolidin-2-one, and

[0229] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-(pyridin-2-yl)aminomethyloxazolidin-2-one.

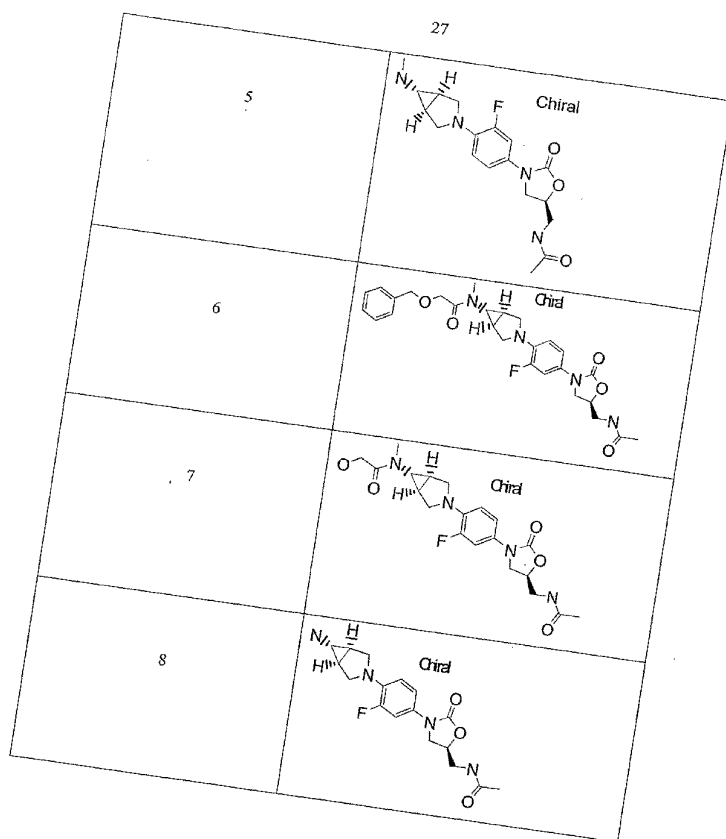
[0230] Alternatively, compounds of the claimed invention are represented as

Example Number	Structure
1	 chiral
2	 Chiral
3	 Chiral
4	 Chiral

WO 03/027083

PCT/US02/11921

27

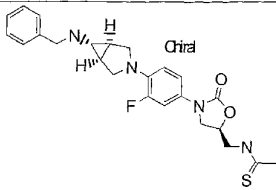
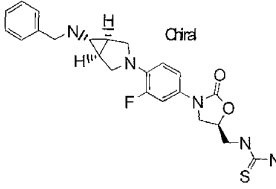
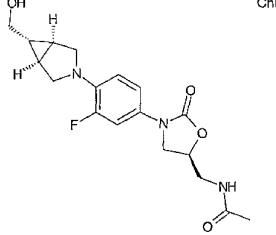
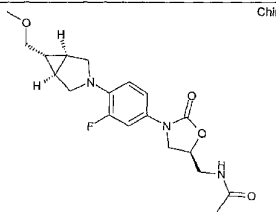




WO 03/027083

PCT/US02/11921

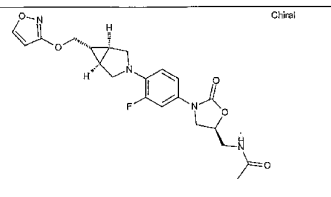
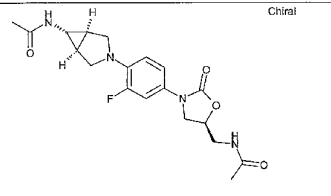
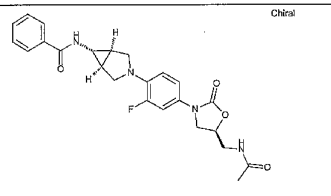
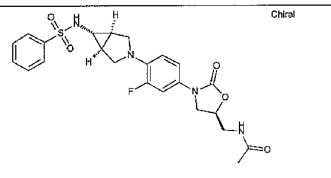
28

11	 Chiral
12	 Chiral
13	 Chiral
15	 Chiral

WO 03/027083

29

PCT/US02/11921

16	 Chiral
17	 Chiral
18	 Chiral
19	 Chiral

WO 03/027083

30

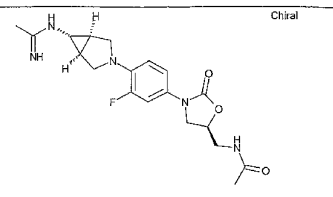
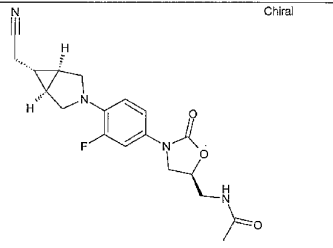
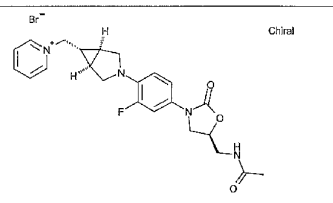
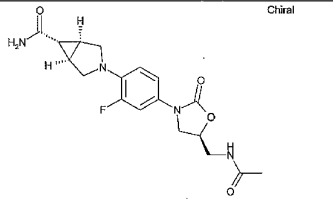
PCT/US02/11921

20	 Chiral
21	 Chiral
22	 Chiral
23	 Chiral

WO 03/027083

31

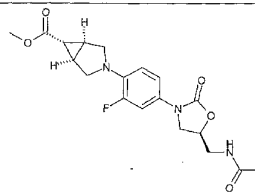
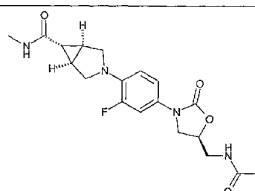
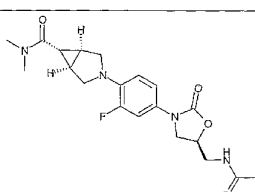
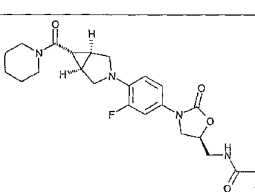
PCT/US02/11921

24	 Chiral
26	 Chiral
27	 Chiral
29	 Chiral

WO 03/027083

PCT/US02/11921

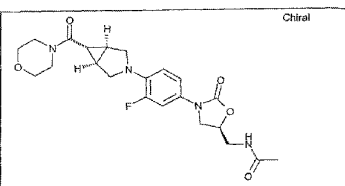
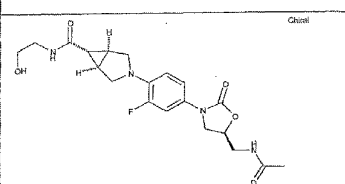
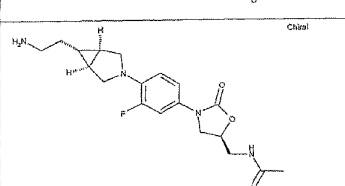
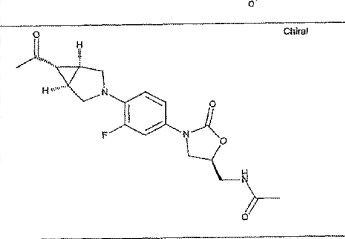
32

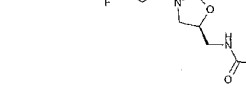
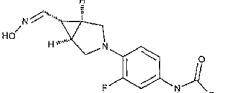
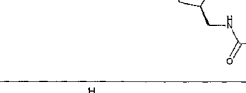
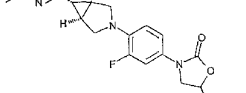
30	 Chiral
33	 Chiral
34	 Chiral
35	 Chiral

WO 03/027083

PCT/US02/11921

33

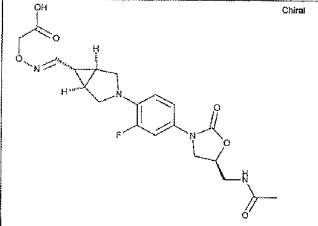
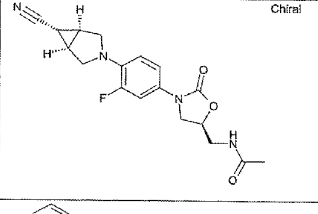
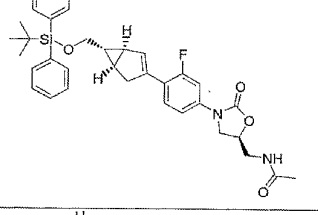
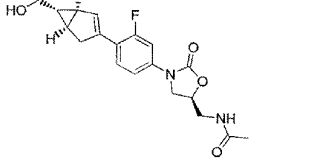
36	 Chiral
37	 Chiral
38	 Chiral
40	 Chiral

41	 <p>Chemical structure 41 is a chiral bicyclic molecule. It features a 2,3-dihydro-1H-indole ring system. The nitrogen atom is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,3-dioxolane ring. The 1,3-dioxolane ring is further substituted with a 2-acetamidoethyl group. The bicyclic system is substituted with a hydroxyl group and a fluorophenyl ring.</p>	Chiral
42	 <p>Chemical structure 42 is a chiral bicyclic molecule, similar to 41, but with a different stereochemistry at the chiral center. It features a 2,3-dihydro-1H-indole ring system. The nitrogen atom is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,3-dioxolane ring. The 1,3-dioxolane ring is further substituted with a 2-acetamidoethyl group. The bicyclic system is substituted with a hydroxyl group and a fluorophenyl ring.</p>	Chiral
43	 <p>Chemical structure 43 is a chiral bicyclic molecule, similar to 41 and 42, but with a different stereochemistry at the chiral center. It features a 2,3-dihydro-1H-indole ring system. The nitrogen atom is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,3-dioxolane ring. The 1,3-dioxolane ring is further substituted with a 2-acetamidoethyl group. The bicyclic system is substituted with a methoxy group and a fluorophenyl ring.</p>	Chiral
44	 <p>Chemical structure 44 is a chiral bicyclic molecule, similar to 41, 42, and 43, but with a different stereochemistry at the chiral center. It features a 2,3-dihydro-1H-indole ring system. The nitrogen atom is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,3-dioxolane ring. The 1,3-dioxolane ring is further substituted with a 2-acetamidoethyl group. The bicyclic system is substituted with a tert-butoxycarbonyl group and a fluorophenyl ring.</p>	Chiral

WO 03/027083

PCT/US02/11921

35

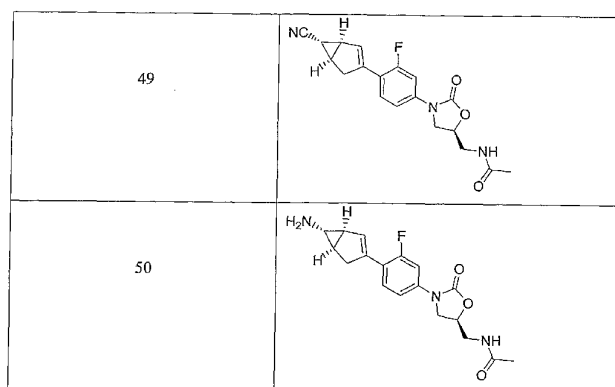
45	 Chiral
46	 Chiral
47	 Chiral
48	 Chiral



WO 03/027083

36

PCT/US02/11921



[0231] The following are also preferred compounds of the invention: 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one, 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyl oxazolidin-2-one, 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino] methyloxazolidin-2-one, 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-[N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyl oxazolidin-2-one, 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one, 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo [3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one, N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(N-Cyano-1-iminoethyl)amino] -3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(5-Amino-4-cyano-1,3-oxazol-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(5-Amino-4-cyano-1,3-oxazol-2-yl)bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-

yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxy methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide, N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(Hydroxyimino)methyl]bicyclo[3.1.0]hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano bicyclo[3.1.0] hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-Hydroxy methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide, N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo [3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer A), N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (diastereomer A), N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethyl bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer B), N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxa zolidin-5-ylmethyl] acetamide (diastereomer B), N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-Cyano-2-dimethylamino)ethen-1-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-Amino-1H-pyrazol-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

(E)-N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[Amino (hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, (Z)-N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[Amino (hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(2-t-Butyldiphenylsilyloxy-1-hydroxy)ethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(t-Butyldiphenylsilyloxy)acetyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[5-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-2-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,  
N-[5(S)-3-[5-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-Butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-2-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,  
N-[5(S)-3-[5-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-2-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,  
N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,  
N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,  
N-[5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,  
N-[5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,  
N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-Cyanoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,  
N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-Cyano-1-methylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,  
5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)amino]methylloxazolidin-2-one,  
5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)amino]methylloxazolidin-2-one,  
N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,  
N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(Hydroxyimino)methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,  
N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,  
N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide,

WO 03/027083

PCT/US02/11921

39

N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-thiocarbamoylbicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

5(R)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin,

5(R)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one,

5(R)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one,

5(R)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one,

5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-Butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one,

5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one,

[0232] 5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one.

[0233] Suitable subjects for the administration of the formulation of the present invention include mammals, primates, man, and other animals. *In vitro* antibacterial activity is predictive of *in vivo* activity when the compositions are administered to a mammal infected with a susceptible bacterial organism.

[0234] Using standard susceptibility tests, the compositions of the invention are determined to be active against MRSA and enterococcal infections.

[0235] The compounds of the invention are formulated in pharmaceutical compositions by combining the compounds with a pharmaceutically acceptable carrier. Examples of such carriers are set forth below.

[0236] The compounds may be employed in powder or crystalline form, in liquid solution, or in suspension. They may be administered by a variety of means; those of principal interest include: topically, orally and parenterally by injection (intravenously or intramuscularly).

[0237] Compositions for injection, a preferred route of delivery, may be prepared in unit dosage form in ampules, or in multidose containers. The injectable compositions may take such forms as suspensions, solutions, or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain various formulating agents. Alternatively, the active ingredient may be in powder (lyophilized or non-lyophilized) form for reconstitution at the time of delivery with a suitable vehicle, such as sterile water. In injectable compositions, the carrier is typically comprised of sterile water, saline or another injectable liquid, e.g., peanut oil for intramuscular injections. Also, various buffering agents, preservatives and the like can be included.

[0238] Topical applications may be formulated in carriers such as hydrophobic or hydrophilic bases to form ointments, creams, lotions, in aqueous, oleaginous or alcoholic liquids to form paints or in dry diluents to form powders.

[0239] Oral compositions may take such forms as tablets, capsules, oral suspensions and oral solutions. The oral compositions may utilize carriers such as conventional formulating agents, and may include sustained release properties as well as rapid delivery forms.

[0240] The dosage to be administered depends to a large extent upon the condition and size of the subject being treated, the route and frequency of administration, the sensitivity of the pathogen to the particular compound selected, the virulence of the infection and other factors. Such matters, however, are left to the routine discretion of the physician according to principles of treatment well known in the antibacterial arts. Another factor influencing the precise dosage regimen, apart from the nature of the infection and peculiar identity of the individual being treated, is the molecular weight of the compound.

[0241] The novel antibiotic compositions of this invention for human delivery per unit dosage, whether liquid or solid, comprise from about 0.01% to as high as about 99% of

the bicyclo[3.1.0]hexane discussed herein, the preferred range being from about 10-60% and from about 1% to about 99.99% of one or more of other antibiotics such as those discussed herein, preferably from about 40% to about 90%. The composition will generally contain from about 125 mg to about 3.0 g of the bicyclo[3.1.0]hexane discussed herein; however, in general, it is preferable to employ dosage amounts in the range of from about 250 mg to 1000 mg and from about 200mg to about 5 g of the other antibiotics discussed herein; preferably from about 250 mg to about 1000 mg. In parenteral administration, the unit dosage will typically include the pure compound in sterile water solution or in the form of a soluble powder intended for solution, which can be adjusted to neutral pH and isotonic.

[0242] The invention described herein also includes a method of treating a bacterial infection in a mammal in need of such treatment comprising administering to said mammal the claimed composition in an amount effective to treat said infection.

[0243] The preferred methods of administration of the claimed compositions include oral and parenteral, e.g., i.v. infusion, i.v. bolus and i.m. injection formulated so that a unit dosage comprises a therapeutically effective amount of each active component or some submultiple thereof.

[0244] For adults, about 5-50 mg/kg of body weight, preferably about 250 mg to about 1000 mg per person of the bicyclo[3.1.0]hexane antibacterial compound and about 250 mg, to about 1000 mg per person of the other antibiotic(s) given one to four times daily is preferred. More specifically, for mild infections a dose of about 250 mg two or three times daily of the bicyclo[3.1.0]hexane antibacterial compound and about 250 mg two or three times daily of the other antibiotic is recommended. For moderate infections against highly susceptible gram positive organisms a dose of about 500 mg each of the bicyclo[3.1.0]hexane and the other antibiotics, three or four times daily is recommended. For severe, life-threatening infections against organisms at the upper limits of sensitivity to the antibiotic, a dose of about 500-2000 mg each of the bicyclo[3.1.0]hexane and the other antibiotics, three to four times daily may be recommended.

[0245] For children, a dose of about 5-25 mg/kg of body weight given 2, 3, or 4 times per day is preferred; a dose of 10 mg/kg is typically recommended.

[0246] The compounds of the present invention can be prepared according to the procedures of the following schemes and examples, using appropriate materials, and are

further exemplified by the following specific examples. The compounds illustrated in the examples are not, however, to be construed as forming the only genus that is considered as the invention. The following examples further illustrate details for the preparation of compounds of the present invention. Those skilled in the art will readily understand that known variations of the conditions and processes of the following preparative procedures can be used to prepare the compounds of the present invention. All temperatures are in degrees Celsius unless otherwise noted.

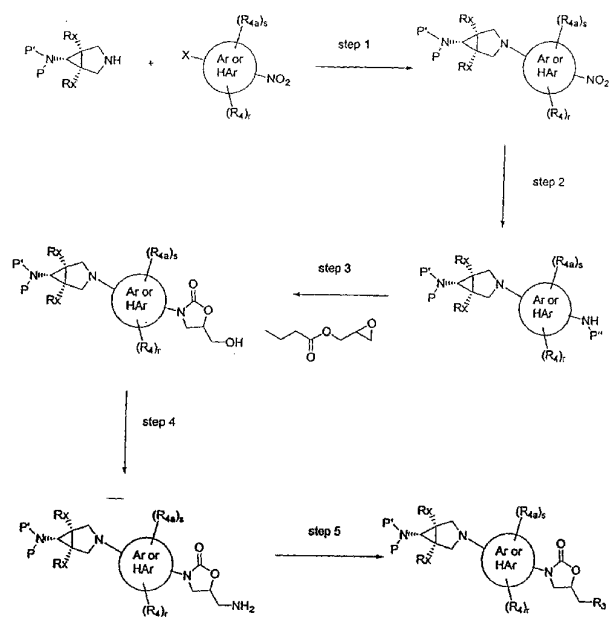
[0247] The compounds of the present invention are prepared according to the Schemes I-VI. In the Schemes that follow X is used to denote an appropriate leaving group and as such may vary in nature depending on the exact reaction conditions employed. Some typical leaving groups may be fluoro, chloro, bromo, iodo, tosyl, mesyl, trifluoromethanesulfonate etc. but these should not be construed as limiting as many leaving groups are well known to those skilled in the art. Scheme I describes the preparation of compounds of the invention in which A is a nitrogen atom and the 3-azabicyclo[3.1.0]hexane has a 6 amino substituent. In step 1 of scheme I a 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane in which the 6-amino substituent is appropriately protected with the protecting groups P and P' is allowed to react with an aryl or appropriate heteroaryl compound bearing a nitro group and a leaving group in the presence or absence of a solvent. Appropriate protecting groups are well known to those skilled in the art and may include but are not limited to such groups as t-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl or easily removed alkyl substituents such as the benzyl substituent. Examples of appropriate aryl and heteroaryl reaction partners may include, but are not limited to, 3,4-difluoronitrobenzene, 4-fluoronitrobenzene, or 2-nitro-5-fluoropyridine. Examples of appropriate solvents that may be employed are acetonitrile, tetrahydrofuran, methylene chloride, dichloroethane, toluene, dichlorobenzene, or other such solvents well known to those skilled in the art. The reaction is allowed to proceed at an appropriate temperature, which, depending on the solvent may be between 0°C and 150°C until such time that the reaction is determined to be complete. The product is then isolated and may or may not be further purified at the pleasure of the investigator and carried on to step 2.

WO 03/027083

43

PCT/US02/11921

Scheme I





[0248] The nitroaryl or heteroaryl compound obtained in step 1 is reduced to the corresponding amino compound in step 2. This transformation may be accomplished by a variety of reducing agents familiar to those skilled in the art such as hydrogenation over an appropriate catalyst such as palladium, platinum, or ruthenium on activated carbon or by chemical methods such as reaction with  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_2$ , or  $\text{ZnCl}_2$ . The resulting amine is then protected with an appropriate protecting group, P'', such as benzyloxycarbonyl or t-butoxycarbonyl. The resulting protected aryl or heteroaryl amines are then isolated and carried on to step 3.

[0249] In step 3 the protected aryl or heteroaryl amine obtained as the product of step 2 is further reacted with a strong base such as n-butyl lithium or t-butyl lithium to form an anionic species which is then condensed with a glycidyl ester to form the 5-hydroxymethyloxazolidinone which is the product of step 3. It should be realized that reaction with a racemic glycidyl ester will result in the preparation of a racemic 5-hydroxymethyloxazolidinone while reaction with a chiral glycidyl ester will result in a chiral oxazolidinone. If an R-glycidylester is employed, the product will be an R-5-hydroxymethyloxazolidinone and likewise if an S-glycidylester is employed the product will be an S-5-hydroxymethyloxazolidinone. Step 3 is conducted in a suitable solvent such as ether or tetrahydrofuran and is generally conducted at a temperature between  $-100^\circ\text{C}$  and  $50^\circ\text{C}$  for a time necessary for complete reaction to occur. In a preferred embodiment of this reaction a solution of n-butyl lithium is added to a solution of the aryl or heteroaryl amine at  $-78^\circ\text{C}$ , then the glycidyl ester is added and the resulting mixture allowed to warm to room temperature until the reaction is judged to be complete. The product is then isolated from the reaction mixture by standard techniques and, if necessary, the product may be purified.

[0250] In step 4 of Scheme I, the 5-hydroxymethyloxazolidinone is converted to a 5-aminomethyloxazolidinone in a three step process. First the hydroxy group is activated by conversion to a leaving group, X. This is generally accomplished by acylation with acylating agents such as methanesulfonyl chloride, p-toluenesulfonyl chloride or the like, generally with the addition of a hindered base such as triethylamine, diisopropylethyl amine or the like to scavenge the acid produced in the reaction. Alternatively, if the nature of X is chosen to be a halide such as a bromide or iodide then reagents such as

phosphorous tribromide, triphenylphosphonium dibromide or triphenylphosphonium diiodide may be chosen. Suitable solvents include but are not limited to ether, acetonitrile, tetrahydrofuran, chlorinated hydrocarbons such as methylene chloride or dichloroethane, pyridine, collidine, or dioxane. In a second step the leaving group is displaced with sodium azide in a suitable solvent such as dimethylformamide, dimethylsulfoxide, or tetramethylurea, tetrahydrofuran and the like at a temperature between 0°C and 100°C. When the reaction is judged to be complete the product is isolated and the resulting 5-azidooxazolidinone is reduced to the amine. A number of methods for the reduction of azides to amines may be used including hydrogenation over an appropriate catalyst such as palladium or platinum, particularly deactivated catalysts such as Lindlar's catalyst (palladium on CaCO<sub>3</sub> deactivated with PbO), or other reducing agents may be employed such as triphenylphosphine or SnCl<sub>2</sub>. The particular method chosen for this reduction is readily made by one of ordinary skill in the art and is dependent upon the structure of the entirety of the molecule.

[0251] In step 5 the 5-aminooxazolidinone is acylated and converted to R<sub>3</sub>. It is recognized that the exact nature of the reagents used for this conversion is dependent is dependent on the exact nature of the R<sub>3</sub> desired. For example if R<sub>3</sub> is desired to be an acetylamino group a suitable reagents for performing the acylation would be acetic anhydride, acetyl chloride or the like. However if R<sub>3</sub> is desired to be a thioacetylamino group ethyldithioacetate may be an appropriate acylating agent, while 1,1'-thiocarbonyldi-2(1H)-pyridone followed by treatment of the resulting intermediate with aqueous ammonia might be an appropriate procedure if thioureido group was desired for R<sub>3</sub>. The appropriate conditions and reagents for any particular R<sub>3</sub> group will be readily identified by those of ordinary skill in the art.

[0252] Further elaboration of the compounds of the present invention prepared in Scheme I may be carried out by the methods shown in Scheme II. In this case in step 1-4 the amino protecting groups, P and P' may be removed together or sequentially by procedures which will be familiar to those skilled in the art for the particular P and P' to be removed. In certain cases a protecting group P may also be present in the compound of the present invention. For example in the case where P is benzyl and P' is t-butoxycarbonyl simple removal of P' by treatment with an appropriate acid such as trifluoroacetic acid or

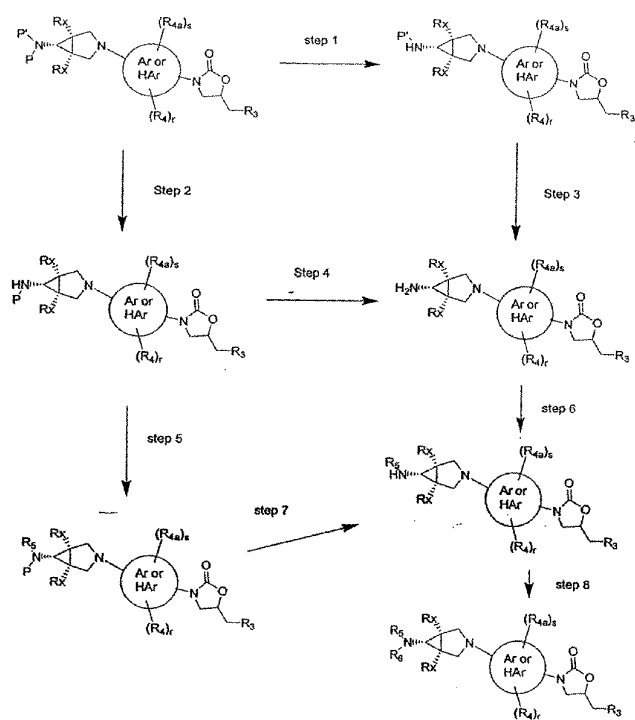
hydrochloric acid in a suitable solvent such as methanol or methylene chloride will result in a compound in which P' is removed and P is retained. As shown in step 5, in some cases the compound in which P is retained may be further modified by means of reductive alkylation, alkylation, or acylation to form compounds, which are also of the present invention and incorporate an R<sub>5</sub> as described in the specification. Those skilled in the art will recognize that there are a variety of reagents and reaction conditions available for performing this chemical transformation which include, but are not limited to, the treatment of the product of step 2 with aldehydes, such as formaldehyde, and a reducing agent such as sodium cyanoborohydride, treatment with acylating agents such as anhydrides, acid chlorides, isocyanates, iminoethers, isothiuronium salts, sulfonyl halides, or treatment with alkylating agents such as alkyl iodides, bromides, triflates, or mesylates. Some specific examples of detailed reagents and reaction conditions for carrying out step 5 are detailed in the examples but these should not be construed as limiting for the preparation of compounds of current invention.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

47

Scheme II



[0253] In a similar manner step 6 exemplifies the further modification compounds in which both of the protecting group, P and P', have been removed. Those skilled in the art will recognize that there are a variety of reagents and reaction conditions available for performing this chemical transformation which include, but are not limited to, the treatment of the completely deprotected product of step 3 or 4 with aldehydes, such as formaldehyde, and a reducing agent such as sodium cyanoborohydride, treatment with acylating agents such as anhydrides, acid chlorides, isocyanates, iminoethers, isothiuronium salts, sulfonyl halides, or treatment with alkylating agents such as alkyl iodides, bromides, triflates, or mesylates. Some specific examples of detailed reagents and reaction conditions for carrying out step 6 are detailed in the examples but these should not be construed as limiting for the preparation of compounds of current invention.

[0254] As can be seen for step 7, the product of step 5 may be further modified by removal of the protecting group P to afford the same products as those obtained by step 6. It is recognized that the exact conditions for the removal of P will depend on the exact nature of P but these procedures are well known and can be easily determined by those of ordinary skill in the art.

[0255] Step 8 exemplifies the procedures employed for the incorporation of R<sub>6</sub>, which is structurally independent from that of R<sub>5</sub>. As shown in step 8, the product of step 6 or 7 may be further modified by alkylation or acylation. Those skilled in the art will recognize that there are a variety of reagents and reaction conditions available for performing this chemical transformation which include, but are not limited to, the treatment of the product of step 6 or 7 with aldehydes, such as formaldehyde, and a reducing agent such as sodium cyanoborohydride, treatment with acylating agents such as anhydrides, acid chlorides, isocyanates, iminoethers, isothiuronium salts, sulfonyl halides, or treatment with alkylating agents such as alkyl iodides, bromides, triflates, or mesylates. Some specific examples of detailed reagents and reaction conditions for carrying out step 8 are detailed in the examples but these should not be construed as limiting for the preparation of compounds of current invention.

[0256] Scheme III describes the preparation of compounds of the invention in which A is a nitrogen atom and the 3-azabicyclo[3.1.0]hexane has a 6 carbon substituent. The synthetic sequence is similar to that described in Scheme I except that P''' is a protecting

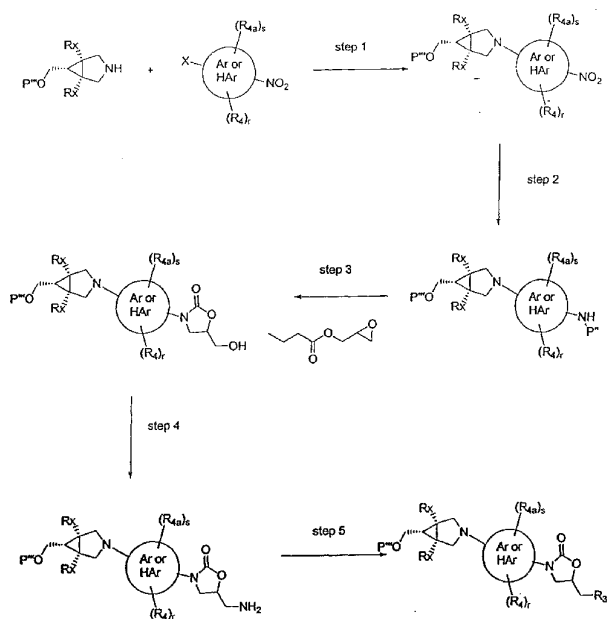
group suitable for the protection of an hydroxyl group or is an alkyl group. Examples of appropriate P''' include, but are not limited to alkyl groups, such as methyl, aralkyl groups such as benzyl or p-methoxybenzyl, silyl groups such as t-butylphenylsilyl, t-butyltrimethylsilyl and the like, or ether groups such as tetrahydropyranyl or methoxymethyl. In step 1 of scheme III a 3-azabicyclo[3.1.0]hexane in which the 6-alkyl substituent is appropriately protected with the protecting groups P''' is allowed to react with an aryl or appropriate heteroaryl compound bearing a nitro group and a leaving group in the presence or absence of a solvent. Examples of appropriate aryl and heteroaryl reaction partners may include, but are not limited to, 3,4-difluoro-nitrobenzene, 4-fluoronitrobenzene, or 2-nitro-5-fluoropyridine. Examples of appropriate solvents that may be employed are acetonitrile, tetrahydrofuran, methylene chloride, dichloroethane, toluene, dichlorobenzene, or other such solvents well known to those skilled in the art. The reaction is allowed to proceed at an appropriate temperature, which, depending on the solvent may be between 0°C and 150°C until such time that the reaction is determined to be complete. The product is then isolated and may or may not be further purified at the pleasure of the investigator and carried on to step 2.

WO 03/027083

50

PCT/US02/11921

Scheme III



[0257] The nitroaryl or heteroaryl compound obtained in step 1 is reduced to the corresponding amino compound in step 2. This transformation may be accomplished by a variety of reducing agents familiar to those skilled in the art such as hydrogenation over an appropriate catalyst such as palladium, platinum, or ruthenium on activated carbon or by chemical methods such as reaction  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{SnCl}_2$ , or  $\text{ZnCl}_2$ . The resulting amine is then protected with an appropriate protecting group, P'', such as benzyloxycarbonyl or t-butoxycarbonyl. The resulting protected aryl or heteroaryl amines are then isolated and carried on to step 3.

[0258] In step 3 the protected aryl or heteroaryl amine obtained as the product of step 2 is further reacted with a strong base such as n-butyl lithium or t-butyl lithium to form an anionic species which is then condensed with a glycidyl ester to form the 5-hydroxymethyloxazolidinone which is the product of step 3. It should be realized that reaction with a racemic glycidyl ester will result in the preparation of a racemic 5-hydroxymethyloxazolidinone while reaction with a chiral glycidyl ester will result in a chiral oxazolidinone. If an R-glycidylester is employed, the product will be an S-5-hydroxymethyloxazolidinone and likewise if an S-glycidylester is employed the product will be an R-5-hydroxymethyloxazolidinone. Step 3 is conducted in a suitable solvent such as ether or tetrahydrofuran and is generally conducted at a temperature between  $-100^\circ\text{C}$  and  $50^\circ\text{C}$  for a time necessary for complete reaction to occur. In a preferred embodiment of this reaction a solution of n-butyl lithium is added to a solution of the aryl or heteroaryl amine at  $-78^\circ\text{C}$ , then the glycidyl ester is added and the resulting mixture allowed to warm to room temperature until the reaction is judged to be complete. The product is then isolated from the reaction mixture by standard techniques and, if necessary, the product may be purified.

[0259] In step 4 of Scheme I, the 5-hydroxymethyloxazolidinone is converted to a 5-aminomethyloxazolidinone in a three step process. First the hydroxy group is activated by conversion to a leaving group, X. This is generally accomplished by acylation with acylating agents such as methanesulfonyl chloride, p-toluenesulfonyl chloride or the like, generally with the addition of a hindered base such as triethylamine, diisopropylethyl amine or the like to scavenge the acid produced in the reaction. Suitable solvents include but are not limited to ether, tetrahydrofuran, chlorinated hydrocarbons such as methylene



chloride or dichloroethane, pyridine, collidine, or dioxane. In a second step the leaving group is displaced with sodium azide in a suitable solvent such as dimethylformamide, dimethylsulfoxide, tetramethylurea, or tetrahydrofuran and the like at a temperature between 0°C and 100°C. When the reaction is judged to be complete the product is isolated and the resulting 5-azidooxazolidinone is reduced to the amine. A number of methods for the reduction of azides to amines may be used including hydrogenation over an appropriate catalyst such as palladium or platinum, particularly deactivated catalysts such as Lindlar's catalyst (palladium on CaCO<sub>3</sub> deactivated with PbO), or other reducing agents may be employed such as triphenylphosphine or SnCl<sub>2</sub>. The particular method chosen for this reduction is readily made by one of ordinary skill in the art as is dependent upon the structure of the entirety of the molecule.

[0260] In step 5 the 5-aminooxazolidinone is acylated and converted to R<sub>3</sub>. It is recognized that the exact nature of the reagents used for this conversion is dependent is dependent on the exact nature of the R<sub>3</sub> desired. For example if R<sub>3</sub> is desired to be an acetylamino group a suitable reagents for performing the acylation would be acetic anhydride, acetyl chloride or the like. However if R<sub>3</sub> is desired to be a thioacetylamino group ethyldithioacetate may be an appropriate acylating agent, while 1,1'-thiocarbonyldi-2(1H)-pyridone followed by treatment of the resulting intermediate with aqueous ammonia might be an appropriate procedure if thioureido group was desired for R<sub>3</sub>. The appropriate conditions and reagents for any particular R<sub>3</sub> group will be readily identified by those of ordinary skill in the art.



[0261] Scheme IV describes the further modification of compound prepared in Scheme III. It is recognized that in many cases the product of step 5 from Scheme III is in and of itself a compound of the current invention. This may particularly be true when P''' is an alkyl or aralkyl group. However, in other cases further chemical modification of the product of step 5 from Scheme III may be desirable. A general method for these chemical modifications is exemplified in Scheme IV. In step 1 the protecting group P''' is removed to reveal the free hydroxymethyl group for further manipulation. It is recognized that the precise reaction conditions for step 1 will be dependent on the structure of the molecule in its entirety in general and on the particular structural nature of the precise P''' to be removed. Such reaction conditions are readily determined by those of ordinary skill in the art. Step 2 exemplifies the direct activation and displacement of the hydroxy group by substituents with a hydroxy group. This transformation is typically performed by the in situ activation of the hydroxy towards displacement with an azodicarboxylate ester such as diethyl azodicarboxylate or diisopropylazodicarboxylate, in the presence of a phosphine such as triphenylphosphine in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran. However a more general way of activating the hydroxyl towards displacement with a wide variety of potential nucleophiles is exemplified in step 3 and involves the modification of the hydroxy group to a leaving group, X. It will be recognized by those skilled in the art that the particular conditions and reagents employed will be dependent on the particular group X. This is generally accomplished by acylation with acylating agents such as methanesulfonyl chloride, p-toluenesulfonyl chloride or the like, generally with the addition of a hindered base such as triethylamine, diisopropylethyl amine or the like to scavenge the acid produced in the reaction. Alternatively, if a the nature of X is chosen to be a halide such as a bromide or iodide then reagents such as phosphorous tribromide, triphenylphosphonium dibromide, carbon tetrabromide and triphenyl phosphine, or triphenylphosphonium diiodide may be chosen. Suitable solvents include but are not limited to ether, acetonitrile, tetrahydrofuran, chlorinated hydrocarbons such as methylene chloride or dichloroethane, pyridine, collidine, or dioxane.

[0262] Step 4 exemplifies the procedure for the conversion of the product of step 3 to compounds of the instant invention containing an R<sub>7</sub> substituent. It is to be recognized that the leaving groups as defined by X above form a subset of the substructures

represented in R<sub>7</sub> and as such are incorporated into the current invention. It is the further modification of these intermediates that is described in step 4. The reaction conditions required for the introduction of R<sub>7</sub> will vary depending on the exact nature of the R<sub>7</sub> employed as will be readily recognized by one of ordinary skill in the art but generally involve the reaction of a nucleophile in the appropriate solvent with the product of step 3 containing a leaving group X at a temperature between -78°C and 150°C sufficient for the reaction to proceed at the desired rate. When the reaction is judged to be complete the product of step 4 is isolated using conditions well known to those skilled in the art. Some representative nucleophiles that may be used to further exemplify, but not limit, step 4 include carbon nucleophiles, such as cyanide, enolate anions, or organometallic anions, nitrogen nucleophiles, such as amines, imide anions, and nitrogen containing heteroaryl compounds, oxygen nucleophiles, such as alkoxides or hydroperoxides, or sulfur nucleophiles such as thiolates.

[0263] In step 5 of Scheme 4, the hydroxymethyl compound is oxidized to the corresponding aldehyde. A plethora of reagents is available to those skilled in the art for performing this transformation. Among these are chromium based reagents such as chromium trioxide and complexes of chromium trioxide with pyridine in solvents such as pyridine or methylene chloride, cerium ammonium nitrate, N-chlorosuccinimide, dimethylsulfoxide and activating agents such as oxalyl chloride or dicyclohexylcarbodiimide, and 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-2(1H)-one 1-oxide in dimethylsulfoxide.

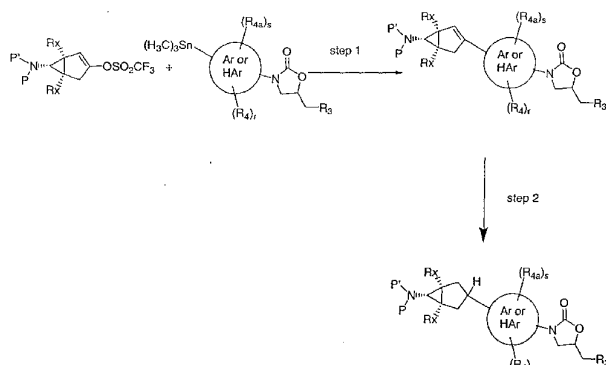
[0264] In step 6 the aldehyde prepared in step 5 is further oxidized to the acid under conditions well known to those skilled in the art. A preferred reagent for performing this transformation is silver oxide although a variety of oxidizing agents such as peracids, including m-chloroperbenzoic acid, peracetic acid and trifluoroperacetic acid, chromic acid, or bromine may be considered as non-limiting alternatives.

[0265] In step 7 the carboxylic acid produced as the product of step 6 can be further modified. Typically this may be done by converting the hydroxyl of the carboxylic acid to a leaving group. Although it is readily recognized that many potential leaving groups can be considered and are well known to those of only ordinary skill in the art, some preferred methods include conversion of the carboxylic acid to the acid chloride by

treatment with thionyl chloride or oxalyl chloride, formation of a mixed anhydride by treatment with a dehydrating agent such as dicyclohexylcarbodiimide followed by a 2,2-dimethylpropionic acid, or formation of an active ester by treatment with a dehydrating agent such as dicyclohexylcarbodiimide and N-hydroxysuccinimide or pentfluorophenol. The resulting activated carboxylic acid may then be treated with a nucleophile, either in situ or after intermediate isolation of the activated carboxylic acid, to produce the molecules of the instant invention. Typical solvents for this transformation are well known and include methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride, ethers such as tetrahydrofuran, dioxane, and diethyl ether, ethyl acetate and other esters. Typical nucleophiles include alcohols to form esters, primary or secondary amines or ammonia to form amides, and carbon nucleophiles such as organometallic species to afford ketones and tertiary carbinol derivatives.

[0266] The preparation of the compounds of the present invention where A contains a carbon atom is shown in Schemes V-VI. In step 1 of Scheme V an appropriately protected 3-trifluoromethanesulfonyl-6-amino-bicyclo[3.1.0]hexene is reacted with a suitably substituted 2-oxo-3-(4-trimethylstannylphenyl)-5-substituted oxazolidinone in the presence of an appropriate solvent and a palladium catalyst to afford the cross-coupled product. A preferred amino protecting group is bis (t-butoxycarbonyl). Preferred palladium catalysts include but are not limited to tris(dibenzylideneacetone)palladium, and mixtures of palladium on carbon, copper(I)iodide and triphenylarsenate and the like. A preferred solvent is N-methylpyrrolidinone. Upon isolation the product of step 2 may be further modified in a fashion directly analogous to those described in Scheme II. Alternatively in step 2 of Scheme V the double bond may be reduced by hydrogenation in the presence of a catalyst to afford the corresponding bicyclo[3.1.0]hexane. It is recognized that the particular conditions employed for this hydrogenation may differ depending on the exact compound desired but generally hydrogen pressures between 1-100 atmospheres will be applied at a temperature between 0°C and 10°C. An appropriate catalyst will be readily chosen by those skilled in the art, but may include palladium, ruthenium, or platinum on carbon. In turn the bicyclo[3.1.0]hexane obtained may be further modified by methods analogous to those described in Scheme II.

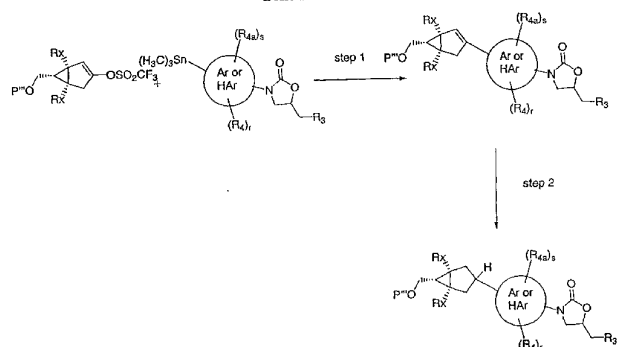
Scheme V



[0267] Scheme VI describes the preparation of further compounds of the present invention in which A contains a carbon atom. In step 1 of Scheme VI an appropriately protected 3-trifluoromethanesulfonyl-6-hydroxymethyl-bicyclo[3.1.0]hexene is reacted with a suitably substituted 2-oxo-3-(4-trimethylstannylphenyl)-5-substituted oxazolidinone in the presence of an appropriate solvent and a palladium catalyst to afford the cross-coupled product. A preferred hydroxy protecting group is the t-butyldiphenylsilyl group. Preferred palladium catalysts include but are not limited to tris(dibenzylideneacetone)palladium, and mixtures of palladium on carbon, copper(I)iodide and triphenylarsenate and the like. A preferred solvent is N-methylpyrrolidinone. Upon isolation the product of step may be further modified in a fashion directly analogous to those described in Scheme IV. Alternatively in step 2 of Scheme VI the double bond may be reduced by hydrogenation in the presence of a catalyst to afford the corresponding bicyclo[3.1.0]hexane. It is recognized that the particular conditions employed for this hydrogenation may differ depending on the exact compound desired but generally hydrogen pressures between 1-100 atmospheres will be

applied at a temperature between 0°C and 100°C. An appropriate catalyst will be readily chosen by those skilled in the art, but may include palladium, ruthenium, or platinum on carbon. In turn the bicyclo[3.1.0]hexane obtained may be further modified by methods analogous to those described in Scheme IV.

Scheme VI



Antibacterial Activity

[0268] The pharmaceutically-acceptable compounds of the present invention are useful antibacterial agents having a good spectrum of activity in vitro against standard bacterial strains, which are used to screen for activity against pathogenic bacteria. Notably, the pharmaceutically-acceptable compounds of the present invention show activity against vancomycin-resistant enterococci, streptococci including penicillin-resistant *S. pneumoniae*, methicillin-resistant *S. aureus*, *M. catarrhalis*, and *C. pneumoniae*. The antibacterial spectrum and potency of a particular compound may be determined in a standard test system.

[0269] The following in vitro results were obtained based on an agar dilution method except for *C. pneumoniae*. The activity is presented as the minimum inhibitory concentration (MIC).

[0270] *S. aureus* and *M. catarrhalis* were tested on Mueller-Hinton agar, using an approximate inoculum of  $1 \times 10^4$  cfu/spot at an incubation temperature of 35°C for 24 hours. The MIC was defined as the lowest concentration at which no visible bacterial growth was observed.

[0271] Streptococci and enterococci were tested on Mueller-Hinton agar supplemented with 5 % defibrinated horse blood, using an approximate inoculum of  $1 \times 10^4$  cfu/spot at an incubation temperature of 35°C in an atmosphere of 5% CO<sub>2</sub> for 24 hours. The MIC was defined as the lowest concentration at which no visible bacterial growth was observed.

[0272] *C. pneumoniae* was tested using minimum essential medium supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum, 2 mM L-glutamine, 1 mg/ml cycloheximide and non essential amino acid. HeLa 229 cells were inoculated with  $10^4$  inclusion-forming units of *C. pneumoniae* strain per mL. Infected cells were incubated with test compounds in complete medium at 35°C in an atmosphere of 5% CO<sub>2</sub> for 72 hours. Cells monolayers were fixed in methanol, stained for chlamydial inclusions with an fluorescein-conjugated anti-Chlamydia monoclonal antibody, and were observed with fluorescence microscope. The MIC was defined as the lowest concentration at which no inclusion was observed.



Strains	MIC (ug/ml)				
	Example 8	Example 22	Example 41	Example 46	Linezolid
<i>Staphylococcus aureus</i>					
Smith	0.5	0.06	0.06	0.25	1
CR	4	0.5	0.5	1	16
MR	1	0.016	0.06	0.25	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>					
IID553	1	0.5	0.5	0.5	2
PRQR	1	0.5	0.5	0.25	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>					
IID692	0.5	0.5	0.5	0.25	1
<i>Enterococcus faecium</i>					
VRQR	2	0.5	0.5	0.5	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>					
ATCC25238	NT	2	4	2	4
<i>Chlamydia pneumoniae</i>					
ATCC VR-1369	0.5	NT	NT	NT	8

CR = chloramphenicol resistant

MR = methicillin resistant

PRQR = penicillin resistant, quinolone resistant

VRQR = vancomycin resistant, quinolone resistant

NT = not tested

[0273] The invention described herein is exemplified by the following non-limiting examples. The compound data is designated in accordance to *General Guidelines for Manuscript Preparation*, J. Org. Chem. Vol. 66, pg. 19A, Issue 1, 2001.

#### EXAMPLE 1

[0274] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0275] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxy carbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (3.02 g) in methanol (9 mL) was added a solution of hydrogen chloride in methanol (6 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After diluting the mixture by the addition of dichloromethane, the solution was made to alkaline by the addition of saturated sodium hydrogencarbonate solution. The

WO 03/027083

PCT/US02/11921

61

resulting mixture was extracted with dichloromethane. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, dichloromethane: methanol = 8:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (2.32 g).

[0276]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.66 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.23 (t, J=2.0Hz, 1H), 3.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.50-3.80 (m, 5H), 3.84 (s, 2H), 3.98 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.56 (t, J=9.3Hz, 1H), 6.97 (dd, J=9.3, 2.0Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H).

[0277] MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 438 ( $\text{M}^+$ ).

[0278] HRMS ( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 438.2067; found, 438.2066.

## EXAMPLE 2

[0279] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyloxyacetyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0280] To a suspension of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (716 mg) and triethylamine (861  $\mu\text{L}$ ) in dichloromethane (4 mL) was added benzyloxyacetyl chloride (512  $\mu\text{L}$ ) at 0  $^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. After quenching the reaction by the addition of 1N hydrochloric acid, the mixture was extracted with dichloromethane. The dichloromethane solution was washed with water, aqueous hydrogencarbonate solution and brine. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 10:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyloxyacetyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0] hexan -3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (673 mg).

[0281]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.78 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.76 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.27 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.50-3.80 (m, 5H), 3.90-4.10 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.59 (t, J=9.3Hz, 1H), 6.98 (dd, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H).

MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 496 ( $\text{M}^+$ ).

HRMS ( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 496.2122; found, 496.2152.

## EXAMPLE 3

[0282] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-hydroxyacetyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0283] To a suspension of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyloxyacetyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (476 mg) and palladium catalyst (7.5% on charcoal, 476 mg) in methanol (24 mL) was added ammonium formate (445 mg), and the mixture was heated at reflux for 5 hours. After filtration of the catalyst, the filtrate was concentrated in vacuo to give N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-hydroxyacetyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (82.5 mg).

[0284] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.82 (s, 3H), 1.87 (s, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 3.19 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.6-3.39 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 3H), 3.78 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.03 (t, J=9.0Hz, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 6.77 (t, J=9.3Hz, 1H), 7.08 (dd, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 7.38 (dd, J=16.1, 2.4Hz, 1H).

[0285] MS (FAB<sup>+</sup>) m/z: 407 (MH<sup>+</sup>).

[0286] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 407.1731; found, 407.1728.

## EXAMPLE 4

[0287] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0288] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (954 mg) in tetrahydrofuran (14 mL) were added formalin (37%, 1.72 mL), sodium tris(acetoxy)borohydride (971 mg), and acetic acid (250  $\mu$ L), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After quenching the reaction by the addition of aqueous sodium hydrogencarbonate solution, the resulting precipitates were collected by filtration, and then dissolved with dichloromethane. The dichloromethane solution was dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, dichloromethane: methanol = 10:1) of the residue gave N-[5(S)-3-

WO 03/027083

PCT/US02/11921

63

[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (1.11 g).

[0289] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.64 (s, 2H), 1.79 (s, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.23 (d, J=9.3Hz, 2H), 3.50-3.80 (m, 7H), 3.99 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.57 (t, J=9.3Hz, 1H), 6.98 (dd, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H).

[0290] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 452 (M<sup>+</sup>).

[0291] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 452.2224; found, 452.2226.

#### EXAMPLE 5

[0292] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0293] A suspension of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (794 mg) and palladium catalyst (7.5% on charcoal, 714 mg) in methanol (32 mL) was hydrogenated at 1 atm for 5.5 hours at room temperature. After filtration of the catalyst, the filtrate was concentrated in vacuo. Treatment of the residue with methanol gave N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (182 mg).

[0294] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.66 (s, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.82 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 3.19 (d, J=7.8Hz, 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.64 (dd, J=8.8, 6.4Hz, 1H), 4.02 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 6.70 (t, J=9.3Hz, 1H), 7.05 (dd, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 7.35 (dd, J=16.1, 2.4Hz, 1H).

[0295] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 363 (MH<sup>+</sup>).

[0296] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 363.1832; found, 363.1833.

#### EXAMPLE 6

[0297] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzoyloxyacetyl-N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0298] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzoyloxyacetyl-N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (363 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-

WO 03/027083

PCT/US02/11921

64

(N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (526 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 2.

[0299]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.91 (s, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.72 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.26 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 2H), 3.50-3.80 (m, 5H), 3.99 (t,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 4.32 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.58 (t,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 6.90-7.10 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H).

[0300] MS ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$ : 511 ( $\text{MH}^+$ ).

[0301] HRMS ( $\text{FAB}^+$ ) for  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_5$  ( $\text{MH}^+$ ): calcd, 511.2357; found, 511.2342.

#### EXAMPLE 7

[0302] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-hydroxyacetyl-N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0303] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-hydroxyacetyl-N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (191 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyloxyacetyl-N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (312 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 3.

[0304]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.82 (s, 3H), 2.09 (s, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.84 (s, 3H), 3.24 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 3.36-3.39 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 3H), 4.03 (t,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 4.24 (s, 2H), 4.60-4.70 (m, 1H), 6.76 (t,  $J=9.8\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (dd,  $J=9.8$ ,  $2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (dd,  $J=16.1$ ,  $2.4\text{Hz}$ , 1H).

[0305] MS ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$ : 421 ( $\text{MH}^+$ ).

[0306] HRMS ( $\text{FAB}^+$ ) for  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FN}_4\text{O}_5$  ( $\text{MH}^+$ ): calcd, 421.1887; found, 421.1862.

#### EXAMPLE 8

[0307] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0308] A suspension of 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (954 mg) and palladium catalyst (7.5% on charcoal, 668 mg) in methanol (38 mL) was hydrogenated at 1 atm for 7 hours at room temperature. After filtration of the catalyst, the filtrate was concentrated in

WO 03/027083

PCT/US02/11921

65

vacuo to give N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (716 mg).

[0309]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.47 (s, 2H), 1.82 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 3.17 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 3.30-3.40 (m, 2H), 3.52 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 2H), 3.64 (dd,  $J=9.3, 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.02 (t,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 7.05 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.35 (dd,  $J=16.1, 2.4\text{Hz}$ , 1H).

[0310] MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 348 ( $\text{M}^+$ ).

[0311] HRMS ( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 348.1598; found, 348.1635.

#### EXAMPLE 9

[0312] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

#### Step 1.

[0313] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one.

[0314] To a solution of 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-1-benzylloxycarbonylamino-3-fluorobenzene (6.46 g) in dry tetrahydrofuran (65 mL) was added a solution of n-butyllithium in hexane (1.6 M, 8.51 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. (R)-Glycidyl butylate (2.11 mL) was added to the mixture at  $-78^\circ\text{C}$  and the mixture was allowed to stand at room temperature for 4 hours. After quenching the reaction with the addition of aqueous ammonium chloride solution and dilution with ethyl acetate, the resulting mixture was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 1:5) of the residue gave 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one (3.95g).

[0315]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (s, 9H), 1.90 (s, 2H), 2.47 (s, 1H), 3.27 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 3.50-4.00 (m, 4H), 3.88 (dd,  $J=8.8, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.95 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.45 (s, 2H), 4.60-4.80 (m, 1H), 6.55 (t,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.40 (m, 6H).

[0316] MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 497 ( $\text{M}^+$ ).

WO 03/027083

PCT/US02/11921

66

Step 2.

[0317] 5(R)-Azidomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one.

[0318] To a solution of 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxy carbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethyl oxazolidin-2-one (3.95 g) in dichloromethane (119 mL) were successively added triethylamine (2.22 mL) and methanesulfonyl chloride (922  $\mu$ L) at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 5 min. The mixture was washed with 1N hydrochloric acid, water, aqueous sodium hydrogencarbonate solution, and brine. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo to give 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-methane sulfonyloxymethyl oxazolidin-2-one. This was used in the next step without further purification. The mixture of crude 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-methane sulfonyloxymethyl oxazolidin-2-one thus obtained and sodium azide (1.78 g) in N,N-dimethylformamide (90 mL) was heated at 70 °C for 15 hours, and then concentrated in vacuo. The residue was diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 10:9) of the residue gave 5(R)-azidomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxy carbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0] hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one (3.40 g).

[0319]  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.49 (s, 9H), 1.90 (s, 2H), 2.46 (s, 1H), 3.28 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2H), 3.50-3.80 (m, 4H), 3.76 (dd,  $J=8.8, 6.1\text{Hz}$ , 1H), 4.00 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.45 (s, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.55 (t,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 6.90-7.10 (m, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H).

[0320] MS ( $\text{Et}^+$ )  $m/z$ : 522 ( $\text{M}^+$ ).

Step 3.

[0321] 5(R)-Aminomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

67

[0322] A suspension of 5(R)-azidomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one (3.40 g) and Lindlar catalyst (5% palladium on CaCO<sub>3</sub> partially poisoned with lead, 1.70 g) in dichloromethane (20 mL) and methanol (102 mL) was hydrogenated at 1 atm for 2.5 hours at room temperature. After filtration of the catalyst, the filtrate was concentrated in vacuo to give 5(R)-aminomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one (3.27g).

#### Step 4.

[0323] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0324] To a solution of 5(R)-aminomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one (3.27 g) in dichloromethane (65 mL) was added triethylamine (1.09 mL) and acetic anhydride (696  $\mu$ L) at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. After quenching the reaction by the addition of water, the mixture was extracted with dichloromethane. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 20:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (3.19 g).

[0325] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.49 (s, 9H) 1.90 (s, 2H) 2.01 (s, 3H) 2.46 (s, 1H) 3.27 (d, J=8.3Hz, 2H) 3.50-3.80 (m, 5H) 3.97 (t, J=9.0Hz, 1H) 4.45 (s, 2H) 4.70-4.80 (m, 1H) 6.54 (t, J=9.3Hz, 1H) 6.96 (dd, J=9.3, 2.4Hz, 1H) 7.20-7.40 (m, 6H).

[0326] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 538 (M<sup>+</sup>).

#### EXAMPLE 10

[0327] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide.



[0328] To a solution of 5(R)-aminomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one (323 mg) in tetrahydrofuran (2 mL) was added triethylamine (200  $\mu$ L) and ethyl dithioacetate (84  $\mu$ L), and the mixture was stirred at room temperature for 11 days, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 4:5) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide (241 mg).

[0329]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.58 (s, 9H), 1.80-2.00 (m, 2H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 3.28 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.75 (d, J=9.3, 6.8Hz, 1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.90-5.00 (m, 1H), 6.54 (t, J=9.3Hz, 1H), 6.95 (dd, J=9.3, 2.4Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H).

[0330] MS (FAB $^+$ ) m/z: 555 ( $\text{MH}^+$ ).

#### EXAMPLE 11

[0331] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide.

[0332] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide (238 mg) in methanol (2 mL) was added a solution of hydrogen chloride in methanol (4.4 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After quenching the reaction by the addition of aqueous sodium hydrogencarbonate solution, the resulting mixture was extracted with dichloromethane. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 15:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide (114 mg).

[0333]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1.58 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 3.16 (d, J=9.3Hz, 2H), 3.49 (dd, J=9.3, 2.9Hz, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.06 (t, J=9.0Hz, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 6.68 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 6H).

WO 03/027083

PCT/US02/11921

69

[0334] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 455 (MH<sup>+</sup>).

[0335] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (MH<sup>+</sup>): calcd, 454.1839; found, 455.1936.

#### EXAMPLE 12

[0336] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thiourea.

##### Step 1.

[0337] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]isothiocyanate.

[0338] To a solution of 5(R)-aminomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one (149 mg) in dichloromethane (3 mL) was added a solution of 1,1'-thiocarbonyldi-2(1H)-pyridone (86.2 mg) in dichloromethane (5 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 3:5) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl) amino-3-azabicyclo[3.1.0] hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]isothiocyanate (135 mg).

[0339] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.49 (s, 9H), 1.90 (s, 2H), 2.45 (s, 1H), 3.29 (d, J=8.3Hz, 2H), 3.50-3.80 (m, 2H), 3.70-4.00 (m, 3H), 4.10 (t, J=9.0Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.56 (t, J=9.3Hz, 1H), 7.01 (dd, J=9.3, 2.9Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 6H).

[0340] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 538 (M<sup>+</sup>).

##### Step 2.

[0341] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thiourea.

[0342] To a suspension of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]isothiocyanate (135 mg) in methanol (0.5 mL) was added a solution of ammonia in methanol (7N solution, 3.57 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and then concentrated in vacuo to give N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-

WO 03/027083

70

PCT/US02/11921

butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thiourea. This compound was used without further purification. N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thiourea (84.3 mg) was prepared from the crude N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thiourea in the same manner as described for EXAMPLE 11.

[0343]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.61 (s, 2H), 2.04 (s, 1H), 3.16 (d, J=9.3Hz, 2H), 3.49 (dd, J=9.3, 2.0Hz, 2H), 3.60-3.90 (m, 3H), 3.74 (s, 2H), 4.03 (t, J=9.0Hz, 1H), 4.78 (brs, 1H), 6.69 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.10-7.40 (m, 6H).

[0344] MS (FAB $^+$ )  $m/z$ : 456 (MH $^+$ ).

[0345] HRMS (FAB $^+$ ) for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S (MH $^+$ ): calcd, 456.1870; found, 456.1850.

#### EXAMPLE 13

[0346] N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0347] To a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (583 mg) in methanol (10 mL) was added a solution of hydrogen chloride in methanol (saturated, 1.5 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in water (5 mL), made to alkaline by the addition of saturated sodium hydrogencarbonate solution. The resulting precipitates were collected by filtration, washed with water, and then dried in vacuo to give N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (377 mg).

[0348]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.99-1.04 (m, 1H), 1.48-1.53 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 3.16 (d, J=8.9Hz, 2H), 3.28-3.32 (m, 2H), 3.38 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.56 (dd, J=9.3, 2.0 Hz, 2H), 3.65 (dd, J=9.2, 6.4Hz, 1H), 4.03 (t, J=9.3Hz, 1H), 4.49 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.63-4.70 (m, 1H), 6.74 (t, J=9.3Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.36 (dd, J=16.1, 2.4Hz, 1H), 8.22 (t, J=5.4Hz, 1H).

[0349] MS (EI $^+$ )  $m/z$ : 363 (M $^+$ )

**EXAMPLE 14**

[0350] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

**Step 1.**

[0351] 5(R)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one.

[0352] The title compound 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (702 mg) was prepared from 1-benzoyloxycarbonyl amino-3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]benzene (1.19 g) in the same manner as described for EXAMPLE 9.

[0353] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 406 (M<sup>+</sup>).

[0354] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 406.1904; found, 406.1930.

**Step 2.**

[0355] 5(R)-Azidomethyl-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one.

[0356] The title compound 5(R)-azidomethyl-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (659 mg) was prepared from 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (698 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 9.

[0357] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 431 (M<sup>+</sup>).

[0358] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 431.1969; found, 431.1960.

**Step 3.**

[0359] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

72

[0360] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (588 mg) was prepared from 5(R)-azidomethyl-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (655 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 9.

#### EXAMPLE 15

[0361] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

#### Step 1.

[0362] 5(R)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one.

[0363] The title compound 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one (345 mg) was prepared from 1-benzyloxycarbonylamino-3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]benzene (450 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 9.

[0364] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 336 (M<sup>+</sup>).

[0365] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 336.1485; found, 336.1477.

#### Step 2.

[0366] 5(R)-Azidomethyl-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one.

[0367] The title compound 5(R)-azidomethyl-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (332 mg) was prepared from 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-hydroxy methylloxazolidin-2-one (290 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 9.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

73

Step 3.

[0368] N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0369] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (286 mg) was prepared from 5(R)-azidomethyl-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (332 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 9.

[0370] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 377 (M<sup>+</sup>).

EXAMPLE 16

[0371] N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-isoxazolyl)oxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0372] To a suspension of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (500 mg), 3-hydroxyisoxazole (152 mg), and triphenylphosphine (541 mg) in tetrahydrofuran (6 mL) was added diisopropyl azodicarboxylate (362 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate: methanol = 9:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-isoxazolyl)oxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (398 mg).

[0373] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 430 (M<sup>+</sup>).

[0374] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 430.1652; found, 430.1698.

EXAMPLE 17

[0375] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Acetylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0376] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (105 mg) in pyridine (3 mL) was added acetic anhydride (57  $\mu$ L), and the mixture was stirred at 50 °C for 2 hours, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, dichloromethane : methanol =

WO 03/027083

PCT/US02/11921

74

10:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-acetylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (88.6 mg).

[0377] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 390 (M<sup>+</sup>).

[0378] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 390.1703; found, 390.1694.

#### EXAMPLE 18

[0379] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Benzoylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0380] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (105 mg) in pyridine (1 mL) and dichloromethane (4 mL) was added benzoyl chloride (70  $\mu$ L), and the mixture was stirred at 0 °C for 30 min, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, dichloromethane: methanol = 9:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-benzoylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (96.2 mg).

[0381] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 452 (M<sup>+</sup>).

[0382] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 452.1860; found, 452.1874.

#### EXAMPLE 19

[0383] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-phenylsulfonylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0384] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-phenylsulfonyl amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (97.7 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (105 mg) and benzenesulfonyl chloride (77  $\mu$ L) in the same manner as described for EXAMPLE 18.

[0385] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 488 (M<sup>+</sup>).

[0386] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (M<sup>+</sup>): calcd, 488.1530; found, 488.1547.

WO 03/027083

75

PCT/US02/11921

**EXAMPLE 20**

[0387] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methanesulfonylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0388] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-mathane sulfonylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (118 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (105 mg) and methanesulfonyl chloride (46  $\mu$ L) in the same manner as described for EXAMPLE 18.

[0389] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 426 (M<sup>+</sup>).

[0390] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (M<sup>+</sup>): calcd, 426.1373; found, 426.1376.

**EXAMPLE 21**

[0391] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-carbamoylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0392] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (139 mg) in dimethylformamide (5 mL) was added trimethylsilyl isocyanate (0.27 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, dichloromethane : methanol : NH<sub>4</sub>OH = 50:8:0.5) of the residue gave N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-carbamoylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (112 mg).

[0393] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 392 (M<sup>+</sup>).

[0394] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 392.1734; found, 392.1731.

**EXAMPLE 22**

[0395] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0396] To a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (1.00 g) in dimethyl sulfoxide (10 mL) was added 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one 1-oxide (1.16 g), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After dilution with



WO 03/027083

PCT/US02/11921

76

water, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 19:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (766 mg).

[0397] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 361 (M<sup>+</sup>).

[0398] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 361.1438; found, 361.1469.

#### EXAMPLE 23

[0399] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Carboxyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0400] To a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (321 mg) in methanol (17 mL) were added 1N sodium hydroxide solution (1.78 mL) and silver(I) oxide (309 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. After insoluble materials were filtered off, the filtrate was concentrated in vacuo, and then the residue was added chloroform. The resulting precipitates were collected by filtration, washed with 1N hydrochloric acid and water, and then dried to give N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-carboxyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (297 mg).

[0401] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 377 (M<sup>+</sup>).

[0402] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 377.1387; found, 377.1367.

#### EXAMPLE 24

[0403] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-Iminoethyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0404] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (139 mg) in methanol (5 mL) was added potassium carbonate (112 mg) and ethanimidic acid ethyl ester hydrochloride (98.8 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 12 hours. After insoluble materials were filtered off, the filtrate was concentrated in vacuo. Flash chromatography

WO 03/027083

77

PCT/US02/11921

(silica, dichloromethane : methanol :  $\text{NH}_4\text{OH}$  = 20:10:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-iminoethyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (76.9 mg).

[0405] MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$ : 390 ( $\text{MH}^+$ ).

[0406] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_5\text{O}_3$  ( $\text{MH}^+$ ): calcd, 390.1941; found, 390.1966.

#### EXAMPLE 25

[0407] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Bromomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0408] To a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (36.3 mg) and tetrabromomethane (49.7 mg) in dichloromethane (1 mL) was added triphenylphosphine (39.3 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 19:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-bromomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (30.1 mg).

[0409] MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 425 ( $\text{M}^+$ ).

[0410] HRMS ( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrFN}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 425.0750; found, 425.0739.

#### EXAMPLE 26

[0411] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0412] A solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-bromomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (300 mg) and sodium cyanide (52.0 mg) in dimethylformamide (1.4 mL) was stirred at room temperature for 1 day, and then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in dichloromethane, the solution was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 19:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanomethyl-

WO 03/027083

PCT/US02/11921

78

3-azabicyclo [3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (259 mg).

[0413] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 372 (M<sup>+</sup>).

[0414] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 372.1598; found, 372.1596.

#### EXAMPLE 27

[0415] N-[4-[1-(5(S)-Acetylaminoethyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3-fluoro]phenyl-(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]methyl pyridinium bromide.

[0416] A solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-bromomethyl-3-azabicyclo [3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (115 mg) in pyridine (5 mL) was stirred at room temperature for 3 days, and then concentrated in vacuo. The methanol solution of the residue was treated with charcoal, filtered, and then concentrated in vacuo. The aqueous solution of the residue was lyophilized to give N-[4-[1-(5(S)-acetylaminoethyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3-fluoro]phenyl-(1 $\alpha$ , 5 $\alpha$ , 6 $\alpha$ )-3-azabicyclo[3.1.0] hexan-6-yl]methyl pyridinium bromide (128 mg).

[0417] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 425 [(M-Br)<sup>+</sup>].

[0418] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> [(M-Br)<sup>+</sup>]: calcd, 425.1989; found, 425.1950.

#### EXAMPLE 28

[0419] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-succinimidoyloxycarbonyl-3-azabicyclo [3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0420] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-carboxyl-3-azabicyclo [3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (280 mg) in dimethylformamide (5 mL) were added N-hydroxysuccinimide (124 mg) and 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (230 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 2 days. After insoluble materials were filtered off and washed with ethyl acetate. The filtrate was washed with saturated sodium hydrogencarbonate solution and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 19:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-succinimidoyloxycarbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (349 mg).

WO 03/027083

PCT/US02/11921

79

[0421] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 475 (MH<sup>+</sup>).[0422] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>7</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 475.1629; found, 475.1618.**EXAMPLE 29**[0423] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Carbamoyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0424] To a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-succinimidoyl oxycarbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (160 mg) in tetrahydrofuran (5 mL) was added aqueous ammonium hydroxide solution (28%, 1 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and then concentrated in vacuo. The residue was treated with water, the resulting precipitates were collected by filtration and washed with water and tetrahydrofuran to give N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-carbamoyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (115 mg).

[0425] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 376 (M<sup>+</sup>).[0426] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 376.1547; found, 376.1552.**EXAMPLE 30**[0427] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxycarbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0428] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-carboxyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (100 mg) in dimethylformamide (2 mL) was added methanol (17.0 mg) and 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (109 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 19:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxycarbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (101 mg).

[0429] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 391 (M<sup>+</sup>).[0430] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 391.1543; found, 391.1515.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

80

EXAMPLE 31

[0431] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N',N''-Bis(benzyloxycarbonyl)guanidino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0432] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo [3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (157 mg) and 1,3-bis(benzyloxycarbonyl)-2-methyl-2-thiopseudourea (161 mg) in N,N-dimethylformamide (3 mL) was added triethylamine (125  $\mu$ L), and the mixture was stirred at room temperature for 1 day. After dilution with dichloromethane, the mixture was washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 5:2) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N',N''-bis(benzyloxycarbonyl)guanidino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (288 mg).

[0433] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 659 (MH<sup>+</sup>).

EXAMPLE 32

[0434] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-guanidino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0435] A suspension of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N',N''-bis(benzyloxy carbonyl)guanidino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (224 mg) and palladium catalyst (10% on charcoal, 67.2 mg) in methanol (5 mL) and dichloromethane (5 mL) was hydrogenated at 1 atm for 7 hours at room temperature. After filtration of the catalyst, the filtrate was concentrated in vacuo to give N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-guanidino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (127 mg).

[0436] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 390 (MH<sup>+</sup>).

[0437] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 391.1894; found, 390.1888.

EXAMPLE 33

[0438] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methylcarbamoyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

81

PCT/US02/11921

[0439] To a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-succinimidoyl oxycarbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (180 mg) in tetrahydrofuran (10 mL) was added methylamine (30% ethanol solution, 0.40 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 min. The resulting precipitates were collected by filtration, washed with water and tetrahydrofuran to give N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methylcarbamoyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (141 mg).

[0440] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 390 (M<sup>+</sup>).

[0441] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 390.1703; found, 390.1710.

#### EXAMPLE 34

[0442] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Dimethylcarbamoyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0443] To a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-succinimidoyl oxycarbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (180 mg) in tetrahydrofuran (4 mL) was added a solution of dimethylamine hydrochloride (309 mg) and sodium hydrogencarbonate (637 mg) in water (1 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and then concentrated in vacuo. The residue was treated with water, the resulting precipitates were collected by filtration and washed with water and tetrahydrofuran to give N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-dimethylcarbamoyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (138 mg).

[0444] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 404 (M<sup>+</sup>).

[0445] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 404.1860; found, 404.1864.

#### EXAMPLE 35

[0446] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0447] To a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-succinimidoyl oxycarbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (150 mg) in tetrahydrofuran (5 mL) was added piperidine (135 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours, and then concentrated in vacuo. The residue was treated

with water, the resulting precipitates were collected by filtration and washed with water to give N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(piperidin-1-yl)carbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (128 mg).

[0448] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 444 (M<sup>+</sup>).

[0449] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 444.2173; found, 444.2152.

#### EXAMPLE 36

[0450] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(morpholin-4-yl)carbonyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0451] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(morpholin-4-yl)carbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (128 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-succinimidoyloxy carbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (150 mg) and morpholine (138 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 35.

[0452] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 446 (M<sup>+</sup>).

[0453] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 446.1965; found, 446.1984.

#### EXAMPLE 37

[0454] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-(2-hydroxyethyl)carbonyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0455] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-(2-hydroxyethyl)]carbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (130 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-succinimidoyloxy carbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (180 mg) and ethanolamine (116 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 35.

[0456] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 420 (M<sup>+</sup>).

[0457] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 420.1809; found, 420.1779.

## EXAMPLE 38

[0458] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(2-Aminoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0459] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (262 mg) in methanol (7 mL) was added cobalt(II) chloride hexahydrate (335 mg) and sodium borohydride (266 mg) at 0 °C, and the mixture was stirred for 1 hour. After quenching the reaction by the addition of 1N hydrochloric acid (7 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 30 min, and then concentrated in vacuo. The residue was made to alkaline by the addition of ammonium hydroxide solution, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica NH type, ethyl acetate : methanol = 9:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(2-aminoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (139 mg).

[0460] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 376 (M<sup>+</sup>).

[0461] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 376.1911; found, 376.1899.

## EXAMPLE 39

[0462] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-hydroxyethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0463] To a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (340 mg) in dioxane (20 mL) was added methylmagnesium iodide (3.0M solution in diethyl ether 1.25 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 14 hours. After quenching the reaction by the addition of saturated ammonium chloride solution, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 50:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-hydroxyethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (163 mg).

[0464] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 377 (M<sup>+</sup>).



WO 03/027083

PCT/US02/11921

84

[0465] HRMS ( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FN}_3\text{O}_4$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 377.1751; found, 377.1740.

#### EXAMPLE 40

[0466] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Acetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0467] To a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-hydroxyethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (160 mg) in dimethyl sulfoxide (4 mL) was added 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one 1-oxide (178 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. After dilution the mixture with saturated sodium hydrogencarbonate solution, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 20:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-acetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (119 mg).

[0468] MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 375 ( $\text{M}^+$ ).

[0469] HRMS ( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_4$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 375.1594; found, 375.1556.

#### EXAMPLE 41

[0470] (E)-N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0471] To a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (130 mg) and sodium acetate (177 mg) in methanol (5 mL) was added hydroxylamine hydrochloride (75.0 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours, and then concentrated in vacuo. The residue was treated with water, and the resulting precipitates were collected by the filtration, washed with water to give (E)-N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (132 mg).

[0472] MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 376 ( $\text{M}^+$ ).

[0473] HRMS( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_4$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 376.1547; found, 376.1558.

**EXAMPLE 42**

[0474] (Z)-N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0475] To a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (100 mg) and sodium acetate (90.8 mg) in methanol (5 mL) was added hydroxylamine hydrochloride (38.5 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 20 min, and then concentrated in vacuo. The residue was treated with water, and the resulting precipitates were collected by the filtration, washed with water. The methanol solution of the filtrate was concentrated in vacuo. Preparative thin layer chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 20:1) of the residue gave (Z)-N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (34.0 mg).

[0476] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 376 (M<sup>+</sup>).

[0477] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 376.1547; found, 376.1582.

**EXAMPLE 43**

[0478] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(methoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0479] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(methoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (152 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (150 mg) and O-methylhydroxylamine hydrochloride (104 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 41.

[0480] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 390 (M<sup>+</sup>).

[0481] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 390.1703; found, 390.1717.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

86

**EXAMPLE 44**

[0482] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-Butoxycarbonylmethoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0483] To a solution of O-(t-butoxycarbonylmethyl)hydroxylamine (157 mg) in methanol (7 mL) was added N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (350 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate: methanol = 20:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butoxycarbonylmethoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (473 mg).

[0484] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 490 (M<sup>+</sup>).

[0485] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 490.2228; found, 490.2273.

**EXAMPLE 45**

[0486] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(Carboxylmethoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0487] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butoxycarbonylmethoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (220 mg) in dichloromethane (5 mL) was added trifluoroacetic acid (1 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 12 hours, and then concentrated in vacuo. The residue was treated with water and acetonitrile, and the resulting precipitates were collected by filtration to give N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(carboxylmethoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (120 mg).

[0488] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 433 [(M-H)<sup>+</sup>].

[0489] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> [(M-H)<sup>+</sup>]: calcd, 433.1523; found, 433.1501.

**EXAMPLE 46**

[0490] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

87

[0491] To a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (164 mg) in tetrahydrofuran (3 mL) was added diisopropyl azodicarboxylate (151 mg) and triphenylphosphine (392 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 10 min. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 9:1) of the mixture gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (150 mg).

[0492] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 358 (M<sup>+</sup>).

[0493] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 358.1441; found, 358.1477.

#### EXAMPLE 47

[0494] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-Butyldiphenylsilyloxy)methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0495] A suspension of lithium chloride (25 mg), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)-chloroform adduct (10 mg), and (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butyldiphenylsilyloxy)methyl-3-[(trifluoromethanesulfonyloxy)bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (99 mg) in N-methylpyrrolidone (0.4 mL) was stirred at room temperature for 5 min under Ar atmosphere. The resulting mixture was added a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-(trimethylstannyl)phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (100 mg) in N-methylpyrrolidone (0.4 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 16 hours. After addition of ethyl acetate and water, insoluble materials were filtered off. The organic extracts were washed with 10% ammonium hydroxide solution, water, and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 30:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butyldiphenylsilyloxy)methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (79 mg).

[0496] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.73-0.75 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.50-3.80 (m, 5H), 4.04 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.76-4.78 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 7.10-7.70 (m, 13H).

[0497] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 599 (MH<sup>+</sup>).

EXAMPLE 48

[0498] N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0499] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (383 mg) in tetrahydrofuran (2 ml) was added a solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (1M, 1.28 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. After dilution the mixture with water, the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 10:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (111 mg).

[0500] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0.50-0.60 (m, 1H), 1.56-1.60 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.87-1.90 (m, 1H), 2.70 (d, J=17.1Hz, 1H), 2.95 (dd, J=17.1, 7.3Hz, 1H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.40 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.71 (dd, J=8.8, 6.4Hz, 1H), 4.10 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.68-4.75 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.33 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H).

[0501] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 361 (MH<sup>+</sup>).

[0502] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 361.1564; found, 361.1555.

EXAMPLE 49

[0503] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0504] To a suspension of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (270 mg) in dichloromethane (8 mL) were added N-methylmorpholine N-oxide (136 mg), molecular sieves 4A (powdered, 188 mg), and tetrapropylammonium perruthenate (27 mg) at room temperature, the resulting mixture was stirred for 1 hour. After insoluble materials were filtered off, the filtrate was concentrated in vacuo to give N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide. This was used in the next step without further purification. Sodium acetate (375 mg) was added a solution of hydroxylamine hydrochloride (165 mg) in methanol (8

mL), the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The resulting mixture was added crude N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide and methanol (5 mL), and the whole was sonicated for 10 minutes and stirred at room temperature for 1 hour, and then concentrated in vacuo. The residue was diluted with water, the resulting precipitates were collected by filtration, and then dried in vacuo to give N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide. This was used in the next step without further purification. To a suspension of crude N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide in tetrahydrofuran (8 mL) were added diisopropyl azodicarboxylate (228 mg) and triphenylphosphine (608 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours, allowed to stand overnight, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 10:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (173 mg).

[0505]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-1.00 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.68-2.72 (m, 1H), 2.90 (d,  $J=17.6\text{Hz}$ , 1H), 3.18 (dd,  $J=17.6$ ,  $6.4\text{Hz}$ , 1H), 3.60-3.80 (m, 2H), 3.77 (dd,  $J=8.8$ ,  $6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.04 (t,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 4.76-4.82 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 7.14 (dt,  $J=8.3$ ,  $2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (t,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (dt,  $J=14.2$ ,  $2.0\text{Hz}$ , 1H).

[0506] MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 355 ( $\text{M}^+$ ).

[0507] HRMS ( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 355.1332; found, 355.1354.

#### EXAMPLE 50

[0508] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Aminobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide Hydrochloride.

[0509] A suspension of lithium chloride (286 mg), tris(dibenzyl ideneacetone) dipalladium(0)-chloroform adduct (233 mg), and (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[bis(t-butoxycarbonyl)amino]-3-[(trifluoromethanesulfonyl)oxy]-bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (997 mg) in N-methylpyrrolidone (6 mL) was stirred at room temperature for 5 min under Ar atmosphere. The resulting mixture was added a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-(trimethylstannyl)phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (1.12 g) in N-

methylpyrrolidone (6 mL), and the mixture was stirred at 40 °C for 24 hours. After dilution the mixture with ethyl acetate and water, insoluble materials were filtered off. The organic extracts were washed with 10% ammonium hydroxide solution, water, and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate acetone = 5:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[bis(t-butoxycarbonyl)amino]bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (503 mg). To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[bis(t-butoxycarbonyl)amino]bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (503 mg) in tetrahydrofuran (1 mL) was added a solution of hydrogen chloride in ethanol (1 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After dilution the mixture with diethyl ether, the resulting precipitates were collected by filtration to give N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-aminobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamidehydrochloride (161 mg).

[0510] mp: 215-220°C.

[0511] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1.81 (s, 3H), 2.00-2.03 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.40-2.42 (m, 1H), 2.81 (d, J=17.1Hz, 1H), 3.06 (dd, J=17.1, 7.3Hz, 1H), 3.30-3.70 (m, 2H), 3.72 (dd, J=8.8, 6.4Hz, 1H), 4.10 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.70-4.80 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 7.20-7.30 (dt, 1H), 7.37 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.46-7.50 (dt, 1H).

[0512] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 346 (MH<sup>+</sup>) (free base).

[0513] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 346.1567; found, 346.1571 (free base).

#### EXAMPLE 51

[0514] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Azidomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0515] A suspension of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-bromomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (213 mg) and sodium azide (114 mg) in DMF (3 mL) was heated at 70 °C for 48 hours. After diluting the mixture with ethyl acetate, the solution was washed water and brine. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in

WO 03/027083

PCT/US02/11921

91

vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 15:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-azidomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (160 mg).

[0516] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 388 (M<sup>+</sup>).

[0517] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 388.1659; found, 388.1697.

## EXAMPLE 52

[0518] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Aminomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0519] A suspension of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-azidomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (153 mg) and palladium catalyst (10% on charcoal, 31 mg) in methanol (5 mL) and dichloromethane (1 mL) was hydrogenated at 1 atm for 4.5 hours at room temperature. After filtration of the catalyst, the filtrate was concentrated in vacuo. Treatment of the residue with ethanol-diisopropyl ether gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-aminomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (132 mg).

[0520] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 362 (M<sup>+</sup>).

[0521] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 362.1754; found, 362.1782.

## EXAMPLE 53

[0522] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(pyridin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0523] The mixture of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (348 mg), 2-pyridyl triflate (295 mg) and triethylamine (209  $\mu$ L) in DMSO (2 mL) was heated at 100 °C for 36 hours. After diluting the mixture with dichloromethane-methanol (10:1), the mixture was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 12:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(pyridin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (76.5 mg).



WO 03/027083

PCT/US02/11921

92

[0524]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.76 (s, 2H), 1.82 (s, 3H), 3.27-3.40 (m, 5H), 3.64-3.74 (m, 3H), 4.04 (t,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 4.67 (m, 1H), 6.53-6.57 (m, 2H), 6.74-6.80 (m, 2H), 7.09 (dd,  $J=8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.47 (m, 2H), 7.99 (d,  $J=3.7\text{Hz}$ , 1H), 8.27 (t,  $J=5.9\text{Hz}$ , 1H).  
 [0525] MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 425 ( $\text{M}^+$ ).

## EXAMPLE 54

[0526] (E)-N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-Benzyl-(N-benzoyloxycarbonyl)methyl]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0527] To a suspension of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (592 mg) and potassium carbonate (224 mg) in DMF (4.5 mL) was added benzyl bromoacetate (235  $\mu\text{L}$ ) at 0  $^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. After diluting the mixture with ethyl acetate, the solution was washed with water and brine. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 25:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-benzyl-(N-benzoyloxycarbonyl)methyl]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (756 mg).

[0528] MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 587 ( $\text{M}^+$ ).

[0529] HRMS ( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{FN}_4\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 587.2670; found, 587.2669.

## EXAMPLE 55

[0530] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-(2-hydroxyethyl)]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

## Step 1.

[0531] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-benzyl-N-(2-hydroxyethyl)]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0532] A suspension of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-benzyl-(N-benzoyloxycarbonyl)methyl]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (751 mg), lithium chloride (271 mg) and sodium borohydride (242 mg) in tetrahydrofuran (5 mL) and ethanol (5 mL) was stirred at room temperature for 12 hours. After diluting the mixture with water, the solution was extracted with ethyl acetate.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

93

The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, dichloromethane : methanol: acetone = 15:1:0.5) of the residue gave N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-benzyl-N-(2-hydroxyethyl)]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (601 mg).

#### Step 2

[0533] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-(2-hydroxyethyl)]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0534] A suspension of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-benzyl-N-(2-hydroxyethyl)]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (594 mg) and palladium catalyst (10% on charcoal, 297 mg) in methanol (5 mL) was hydrogenated at 1 atm for 8 hours at room temperature. After filtration of the catalyst, the filtrate was concentrated in vacuo to give N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-(2-hydroxyethyl)]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (482 mg).

[0535] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 393 (MH<sup>+</sup>).

[0536] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 393.1938; found, 393.1949.

#### EXAMPLE 56

[0537] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-Benzoyloxycarbonyl-N-(2-hydroxyethyl)]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0538] To the mixture of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-(2-hydroxyethyl)]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (287 mg) and sodium hydrogencarbonate (61.3 mg) in dioxane (4 mL) and water (1.6 mL) was added benzyl chloroformate (104  $\mu$ L) at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. After diluting the mixture with ethyl acetate, the solution was washed water and brine. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo to give N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-benzoyloxycarbonyl-N-(2-hydroxyethyl)]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (228 mg).

WO 03/027083

94

PCT/US02/11921

[0539] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 526 (M-H<sup>+</sup>).

[0540] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 526.2228; found, 526.2203.

#### EXAMPLE 57

[0541] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-(2-Azidoethyl)-N-benzyloxycarbonyl]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

##### Step 1.

[0542] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-Benzyloxycarbonyl-N-(2-methanesulfonyloxyethyl)]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0543] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-benzyloxycarbonyl-N-(2-hydroxyethyl)]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (211 mg) in dichloromethane (4 mL) was added triethylamine (279  $\mu$ L) and methanesulfonyl chloride (155 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 20 min. The mixture was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo to give N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-benzyloxycarbonyl-N-(2-methanesulfonyloxyethyl)]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (276 mg).

##### Step 2.

[0544] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-(2-Azidoethyl)-N-benzyloxycarbonyl]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide. The mixture of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-benzyloxycarbonyl-N-(2-methanesulfonyloxyethyl)]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (276 mg) and sodium azide (91.0 mg) in DMF (3 mL) was heated at 70 °C for 12 hours. After diluting the mixture with ethyl acetate, the solution was washed with water. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 20:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-(2-azidoethyl)-N-benzyloxycarbonyl]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (158 mg).

WO 03/027083

PCT/US02/11921

95

[0545] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 551 (M-H<sup>+</sup>).

[0546] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>7</sub>O<sub>5</sub> (M-H<sup>+</sup>): calcd, 551.2292; found, 551.2282.

#### EXAMPLE 58

[0547] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(2-Aminoethyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0548] A suspension of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-(2-azidoethyl)-N-benzyloxy carbonyl]amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (155 mg) and palladium catalyst (10% on charcoal, 77.5 mg) in tetrahydrofuran (4 mL) and ethanol (2 mL) was hydrogenated at 1 atm for 7 hours at room temperature. After filtration of the catalyst, the filtrate was concentrated in vacuo. Flash chromatography (NH-silica, dichloromethane : methanol = 97:3) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(2-aminoethyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (65.3 mg).

[0549] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 392 (MH<sup>+</sup>).

[0550] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 392.2098; found, 392.2107.

#### EXAMPLE 59

[0551] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-Cyanopyrazin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0552] The mixture of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (105 mg), 3-chloro-2-cyanopyrazine (46.0 mg), and triethylamine (63  $\mu$ L) was heated at 100 °C for 6 hours. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 7:3) of the mixture gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-cyanopyrazin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (75.3 mg).

[0553] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 451 (M<sup>+</sup>).

[0554] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 451.1768; found, 451.1742.

#### EXAMPLE 60

WO 03/027083

PCT/US02/11921

96

[0555] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-Cyanopyridin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.  
[0556] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-cyanopyridin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (100 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (105 mg), 2-chloro-3-cyanopyridine (46 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 59.  
[0557] MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 450 (M<sup>+</sup>).  
[0558] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 450.1816; found, 450.1838.

**EXAMPLE 61**

[0559] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(5-Cyanopyridin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.  
[0560] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(5-cyanopyridin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (135 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (139 mg), 2-chloro-5-cyanopyridine (67 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 59.  
[0561] MS (EI<sup>+</sup>) m/z: 450 (M<sup>+</sup>).  
[0562] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 450.1816; found, 450.1799.

**EXAMPLE 62**

[0563] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(pyrimidin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.  
[0564] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(pyrimidin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (109 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-

WO 03/027083

PCT/US02/11921

97

fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (105 mg), 2-fluoropyrimidine (44 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 59.

[0565] MS ( $EI^+$ )  $m/z$ : 426 ( $M^+$ ).

[0566] HRMS ( $EI^+$ ) for  $C_{21}H_{23}FN_6O_3$  ( $M^+$ ): calcd, 426.1816; found, 426.1825.

#### EXAMPLE 63

[0567] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]difluoroacetamide.

[0568] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]amine (126 mg) in pyridine (2 mL) was added difluoroacetic anhydride (81 mg) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After dilution of the mixture with ethyl acetate, the solution was washed with 1 N hydrochloric acid, brine and saturated sodium hydrogencarbonate solution. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, dichloromethane : acetone = 5:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]difluoroacetamide (108 mg).

[0569] MS ( $EI^+$ )  $m/z$ : 484 ( $M^+$ ).

[0570] HRMS ( $EI^+$ ) for  $C_{22}H_{27}F_3N_4O_5$  ( $M^+$ ): calcd, 484.1934; found, 484.1889.

#### EXAMPLE 64

[0571] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]difluoroacetamide.

[0572] To a suspension of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]difluoroacetamide (169 mg) in dichloromethane (2 mL) was added trifluoroacetic acid (2 mL), the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and then concentrated in vacuo. After dilution the residue with dichloromethane and methanol, the mixture was added saturated sodium hydrogencarbonate solution, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, dichloromethane : acetone = 5:1) of

WO 03/027083

PCT/US02/11921

98

the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]difluoroacetamide (95.3 mg).

[0573] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 384 (M<sup>+</sup>).

[0574] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 384.1409; found, 406.1389.

#### EXAMPLE 65

[0575] (E)-N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[Amino(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide and (Z)-N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[amino(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0576] To a suspension of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (180 mg) in ethanol was added hydroxylamine hydrochloride (210 mg) and sodium acetate (494 mg) was heated at reflux for 30 hours, and then concentrated in vacuo. After addition of water to the residue, the resulting precipitates were collected by filtration and dried in air. Flash chromatography (silica, dichloromethane : methanol = 4:1) of the precipitates gave (E)-N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[amino(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (78 mg) and (Z)-N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (35 mg).

[0577] (E)-form: MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 392 (MH<sup>+</sup>).

[0578] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 392.1734; found, 392.1750.

#### EXAMPLE 66

[0579] N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(methoxyethoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0580] The mixture of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (150 mg) and crude O-(2-methoxyethyl)hydroxylamine (prepared from N-(2-methoxyethoxy)phthalimide (442 mg)) in ethanol (5 mL) and dichloromethane (1 mL) was stirred at room temperature for 3 hours, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate :

WO 03/027083

PCT/US02/11921

99

methanol = 19:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(methoxy)ethoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (172 mg).

[0581] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 434 (M<sup>+</sup>).

[0582] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 434.1965; found, 434.1923.

#### EXAMPLE 67

[0583] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(Dimethylamino)ethoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0584] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(dimethylamino)ethoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (152 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (150 mg), crude O-(dimethylaminoethyl)hydroxylamine hydrochloride (prepared from N-(2-dimethylaminoethoxy)phthalimide (469 mg)), and sodium acetate (328 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0585] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 447 (M<sup>+</sup>).

[0586] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 447.2282; found, 447.2275.

#### EXAMPLE 68

[0587] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(Dimethylamino)propoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0588] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(dimethylamino)propoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (176 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (150 mg), crude O-(dimethylaminopropyl)hydroxylamine hydrochloride (prepared from N-(2-dimethylaminopropoxy)phthalimide (497 mg)), and sodium acetate (328 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0589] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 461 (M<sup>+</sup>).

[0590] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 461.2438; found, 461.2414.



WO 03/027083

PCT/US02/11921

100

**EXAMPLE 69**

[0591] N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-hydroxyethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0592] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-hydroxyethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (149 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (150 mg) and crude O-(2-hydroxyethyl)hydroxylamine (prepared from N-(2-hydroxyethoxy)phthalimide (414 mg)) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0593] MS ( $EI^+$ )  $m/z$ : 420 ( $M^+$ ).

[0594] HRMS ( $EI^+$ ) for  $C_{20}H_{25}FN_4O_5$  ( $M^+$ ): calcd, 420.1809; found, 420.1778.

**EXAMPLE 70**

[0595] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(1-t-butoxycarboxyl)-1-methyl)ethoxy]iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0596] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(1-t-butoxycarboxyl)-1-methyl)ethoxy]iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (280 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (200 mg) and crude O-[1-(1-t-butylcarbonyl)-1-methyl]ethylhydroxylamine (prepared from N-[1-(1-t-butoxycarboxyl)-1-methyl]ethoxy]phthalimide (611 mg)) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0597] MS ( $EI^+$ )  $m/z$ : 518 ( $M^+$ ).

[0598] HRMS ( $EI^+$ ) for  $C_{26}H_{35}FN_4O_6$  ( $M^+$ ): calcd, 518.2541; found, 518.2549.

**EXAMPLE 71**

WO 03/027083

PCT/US02/11921

101

[0599] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(1-Carboxyl-1-methyl)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0600] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(1-t-butoxycarboxyl-1-methyl)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (230 mg) in dichloromethane (8 mL) was added trifluoroacetic acid (2 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours, and then concentrated in vacuo. After addition of water to the residue, the resulting precipitates were collected by filtration, washed with water and ethyl acetate and, dried to give N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(1-carboxyl-1-methyl)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (149 mg).

[0601] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 461 (M-H<sup>+</sup>).

[0602] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M-H<sup>+</sup>): calcd, 461.1836; found, 461.1849.

#### EXAMPLE 72

[0603] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(5-tetrazolylmethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0604] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(5-tetrazolyl methoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (125 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (120 mg), crude O-[(5-tetrazolyl)methyl]hydroxylamine hydrochloride (prepared from N-[(5-tetrazolyl) methoxy]phthalimide (220 mg)), and sodium acetate (221 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0605] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 459 (MH<sup>+</sup>).

[0606] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 459.1905; found, 459.1916.

#### EXAMPLE 73

[0607] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(N-(4-morpholinyl)imino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

102

[0608] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(N-(4-morpholinyl)imino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (175 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (150 mg) and 4-aminomorpholine (55 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0609] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 445 (M<sup>+</sup>).

[0610] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 445.2125; found, 445.2111.

#### EXAMPLE 74

[0611] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2,3-dihydroxy)propyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0612] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2,3-dihydroxy) propyloxy) iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (186 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (150 mg), O-[1-(2,3-dihydroxy)propyl]hydroxylamine hydrochloride (119 mg), and sodium acetate (136 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0613] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 451 (MH<sup>+</sup>).

[0614] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 451.1993; found, 451.2013.

#### EXAMPLE 75

[0615] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(1,3-dihydroxy)propyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0616] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(1,3-dihydroxy) propyloxy) iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (178 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (150 mg), O-[2-(1,3-dihydroxy)propyl]hydroxylamine hydrochloride (119 mg), and sodium acetate (136 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0617] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 451 (MH<sup>+</sup>).

WO 03/027083

PCT/US02/11921

103

[0618] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 451.1993; found, 451.1978.

#### EXAMPLE 76

[0619] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-(2-hydroxyethoxy))ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0620] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-(2-hydroxyethoxy))ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (184 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (150 mg), O-[2-(2-hydroxyethoxy)ethyl]hydroxylamine hydrochloride (131 mg), and sodium acetate (136 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0621] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 465 (M<sup>+</sup>).

[0622] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 465.2149; found, 465.2168.

#### EXAMPLE 77

[0623] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(Cyanomethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0624] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(cyanomethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (168 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (150 mg) and crude O-(cyanomethyl)hydroxylamine (prepared from N-(cyanomethoxy)phthalimide (202 mg)) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0625] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 415 (M<sup>+</sup>).

[0626] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 415.1656; found, 415.1637.

#### EXAMPLE 78

[0627] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide N-Oxide.

[0628] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (85.0 mg) in dichloromethane (3 mL) was added m-chloroperbenzoic acid (81.9 mg) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. After addition of piperidine (120 mg, polymer bounded, 3.5 mmol/g resin), the mixture was stirred at room temperature for 30 min, and then added powdered sodium hydrogencarbonate (40 mg). Flash chromatography (silica, dichloromethane : methanol = 4:1) of the mixture gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide N-Oxide (79 mg).

[0629] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 375 (MH<sup>+</sup>).

[0630] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 375.1469; found, 375.1450.

#### EXAMPLE 79

[0631] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-ethenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0632] To a solution of dimethyl sodium in dimethyl sulfoxide (prepared from sodium hydride (60 mg) and dimethyl sulfoxide (1.5 mL)) was added a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (536 mg) in dimethyl sulfoxide (1 mL) at room temperature, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hour. To the resulting mixture was added a solution of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (361 mg) in dimethyl sulfoxide (1 mL) at room temperature, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hour. After quenching the reaction by the addition of water, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 20:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-ethenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (310 mg).

[0633] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 359 (M<sup>+</sup>).

[0634] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 359.1645; found, 359.1671.

WO 03/027083

105

PCT/US02/11921

EXAMPLE 80

[0635] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(2-hydroxyethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0636] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-ethenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (120 mg) in tetrahydrofuran (3 mL) was added 9-BBN (0.5 M solution in tetrahydrofuran, 0.8 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 6 hours. Further amount of 9-BBN (0.5 M solution in tetrahydrofuran, 0.8 mL) was added to the mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 12 hours. Hydrogen peroxide (30%, 0.1 mL) and 2 N sodium hydroxide solution (0.5 mL) were added to the mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. After addition of 5 % sodium thiosulfate solution, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 10:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(2-hydroxyethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (44 mg).

[0637] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 377 (M<sup>+</sup>).

[0638] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 377.1751; found, 377.1747.

EXAMPLE 81

[0639] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(2-*t*-Butyldiphenylsilyloxy-1-hydroxy)ethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

Step 1.

[0640] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1,2-Dihydroxyethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0641] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-ethenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (280 mg) in acetonitrile (3 mL), acetone (3 mL), and water (3 mL) was added N-methylmorpholine N-oxide (NMO, 137 mg) and osmium oxide (capsuled, 10 %w/w, 792 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 3 weeks. After insoluble materials were filtered off, the filtrate was concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 5:1) of

WO 03/027083

106

PCT/US02/11921

the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1,2-dihydroxyethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (147 mg).

#### Step 2.

[0642] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(2-t-Butyldiphenylsilyloxy-1-hydroxy)ethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0643] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1,2-dihydroxyethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (100 mg) in DMF (2 mL) and dichloromethane (2 mL) was added (4-dimethylamino)pyridine (93 mg) and t-butyldiphenylsilylchloride (139 mg) at room temperature, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. After quenching the reaction by the addition of saturated sodium hydrogencarbonate solution, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 15:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(2-t-butyldiphenylsilyloxy-1-hydroxy)ethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (144 mg).

[0644] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 631 (M<sup>+</sup>).

[0645] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>35</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si (M<sup>+</sup>): calcd, 631.2878; found, 631.2816.

#### EXAMPLE 82

[0646] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(t-Butyldiphenylsilyl)oxy)acetyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0647] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(t-butyldiphenylsilyl)oxy)acetyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (129 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(2-t-butyldiphenylsilyloxy-1-hydroxy)ethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (142 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 22.

[0648] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 629 (M<sup>+</sup>).

[0649] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Si (M<sup>+</sup>): calcd, 629.2721; found, 629.2689.

**EXAMPLE 83**

[0650] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxyacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0651] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(2-t-butylidiphenylsilyloxy-1-hydroxy)ethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (129 mg) in tetrahydrofuran (3 mL) was added acetic acid (36.9 mg) and tetrabutylammonium fluoride (TBAF, 1 M solution in tetrahydrofuran, 410  $\mu$ L) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hour. After quenching the reaction by the addition of saturated ammonium chloride solution and brine, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 9:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxyacetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (67 mg).

[0652] MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 391 ( $\text{M}^+$ ).

[0653] HRMS ( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 391.1543; found, 391.1500.

**EXAMPLE 84**

[0654] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

**Step 1.**

[0655] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-Butyldimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one.

[0656] The title compound 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyldimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one (200 mg) was prepared from 1-benzyloxycarbonylamino-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyldimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorobenzene (320 mg) and (R)-glycidyl butyrate (101 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 9.

[0657] MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 422 ( $\text{M}^+$ ).

[0658] HRMS ( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_4\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 422.2037; found, 422.2059.

**Step 2.**



WO 03/027083

108

PCT/US02/11921

[0659] 5(R)-Azidomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyltrimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one.

[0660] The title compound 5(R)-azidomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyltrimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one (202 mg) was prepared from (R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyltrimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethyl-oxazolidin-2-one (190 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 9.

[0661] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 447 (M<sup>+</sup>).

[0662] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si (M<sup>+</sup>): calcd, 447.2102; found, 447.2119.

#### Step 3.

[0663] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-Butyltrimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0664] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyltrimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide was prepared from the above crude 5(R)-azidomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyltrimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one in the same manner as described for EXAMPLE 9.

#### Step 4.

[0665] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0666] To a solution of the above crude N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyltrimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide in tetrahydrofuran (5 mL) was added tetrabutylammonium fluoride (TBAF, 1 M solution in tetrahydrofuran, 500  $\mu$ L) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 min. After quenching the reaction by the addition of saturated ammonium chloride solution, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 9:1) of

WO 03/027083

109

PCT/US02/11921

the residue gave N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (94.0 mg).

[0667] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 349 (M<sup>+</sup>).

[0668] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 349.1438; found, 349.1455.

#### EXAMPLE 85

[0669] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-methylthio)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0670] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-methylthio)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (172 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (150 mg) and crude O-(2-methylthio)ethylhydroxylamine (prepared from N-(2-methylthioethoxy)phthalimide (197 mg)) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0671] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 450 (M<sup>+</sup>).

[0672] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M<sup>+</sup>): calcd, 450.1737; found, 450.1736.

#### EXAMPLE 86

[0673] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-methylsulfinyl)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0674] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-methylsulfinyl)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (188 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (150 mg) and crude O-(2-methylsulfinyl)ethylhydroxylamine (prepared from N-(2-methylsulfinylethoxy)phthalimide (210 mg)) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0675] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 467 (MH<sup>+</sup>).

[0676] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (MH<sup>+</sup>): calcd, 467.1764; found, 467.1760.

#### EXAMPLE 87

WO 03/027083

110

PCT/US02/11921

[0677] N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-methylsulfonyl)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0678] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-methylsulfonyl)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (194 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (150 mg) and crude O-(2-methylsulfonyl)ethylhydroxylamine (prepared from N-(2-methylsulfonyl)ethoxy)phthalimide (224 mg)) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0679] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 482 (M<sup>+</sup>).

[0680] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S (M<sup>+</sup>): calcd, 482.1635; found, 482.1656.

#### EXAMPLE 88

[0681] N-[5(S)-3-[5-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-2-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

##### [0682] Step 1.

[0683] N-[5(S)-3-[5-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(*t*-Butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-2-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0684] The mixture of N-[5(S)-3-(5-bromopyridin-2-yl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (170 mg), (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)bicyclo[3.1.0] hex-2-ene (334 mg), tetrakis(triphenyl phosphine)palladium(0) (31.3 mg), and tri-potassium phosphate (n-hydrate, 345 mg) in dioxane (10 mL) and water (2 mL) was heated at 80 °C for 1 hour, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 19:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[5-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-2-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (291 mg).

##### Step 2.

[0685] N-[5(S)-3-[5-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-2-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

WO 03/027083

111

PCT/US02/11921

[0686] The title compound N-[5(S)-3-[5-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-2-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (103 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[5-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-2-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (278 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 83.

[0687] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 343 (M<sup>+</sup>).

[0688] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 343.1532; found, 343.1522.

#### EXAMPLE 89

[0689] N-[5(S)-3-[5-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-2-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0690] The title compound N-[5(S)-3-[5-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-2-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (74 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[5-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-2-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (90 mg) in the same manner as described for Example 49.

[0691] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 338 (M<sup>+</sup>).

[0692] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 338.1379; found, 338.1387.

#### EXAMPLE 90

[0693] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0694] The mixture of N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(trifluoromethanesulfonyl)oxy]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (601 mg), (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (682 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (166 mg), and 2 M sodium carbonate solution (2.88 mL) in dioxane (28 mL) was heated at 100 °C for 2 hours, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 19:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

112

[0695] The title compound N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (467 mg) was prepared from the above N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide in the same manner as described for Example 83.

[0696] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 378 (M<sup>+</sup>).

[0697] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 378.1391; found, 378.1381.

#### EXAMPLE 91

[0698] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0699] The title compound N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (45 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (378 mg) in the same manner as described for Example 49.

[0700] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 373 (M<sup>+</sup>).

[0701] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 373.1238; found, 373.1268.

#### EXAMPLE 92

[0702] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-Cyanoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

##### Step 1.

[0703] 5(R)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one.

[0704] To a solution of 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (4.80 g) in dichloromethane (80 mL) was added imidazole (1.21 g), (4-dimethylamino)pyridine (721 mg), and triisopropylsilylchloride (2.73 g) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The mixture was washed with water, 5 % hydrochloric acid, and brine. The organic extracts were dried over anhydrous

WO 03/027083

113

PCT/US02/11921

magnesium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo to give 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one.

[0705] To a solution of the crude 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyran-2-yl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one in methanol (67 mL) was added p-toluenesulfonic acid hydrate (674 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 8 hours.

After quenching the reaction by the addition of saturated sodium hydrogencarbonate solution and brine, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane/ethyl acetate = 2:3) of the residue gave 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxy methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one (5.31 g).

[0706] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 478 (M<sup>+</sup>).

[0707] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si (M<sup>+</sup>): calcd, 478.2663; found, 478.2667.

#### Step 2.

[0708] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-bromomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one.

[0709] The title compound 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-bromomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one (3.70 g) was prepared from 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one (3.40 g) in the same manner as described for EXAMPLE 25.

[0710] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 540 (M<sup>+</sup>).

[0711] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>BrFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si (M<sup>+</sup>): calcd, 540.1819; found, 540.1848.

#### Step 3.

[0712] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one.

WO 03/027083

114

PCT/US02/11921

[0713] The title compound 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one (3.25 g) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-bromomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one (3.70 g) in the same manner as described for EXAMPLE 26.

[0714] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 487 (M<sup>+</sup>).

[0715] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si (M<sup>+</sup>): calcd, 487.2666; found, 487.2674.

#### Step 4.

[0716] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-Cyanoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one and 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyano-1-methylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one.

[0717] To a solution of 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one (1.10 g) and methyl iodide (309  $\mu$ L) in tetrahydrofuran (25 mL) was added potassium bis(trimethylsilyl)amide (0.5 M in toluene, 9.92 mL) at 0 °C for 15 min, and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hour. After quenching the reaction by the addition of saturated ammonium chloride solution, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 7:3) of the residue gave 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyanoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one (326 mg) and 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyano-1-methylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one (758 mg).

[0718] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyanoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one: MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 501 (M<sup>+</sup>).

[0719] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si (M<sup>+</sup>): calcd, 501.2823; found, 501.2785.

WO 03/027083

115

PCT/US02/11921

[0720] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyano-1-methylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one: MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 515 (M<sup>+</sup>).

[0721] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si (M<sup>+</sup>): calcd, 515.2979; found, 515.2999.

#### Step 5.

[0722] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-Cyanoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one.

[0723] The title compound 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyanoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (430 mg) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyanoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one (720 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 83.

[0724] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 345 (M<sup>+</sup>).

[0725] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 345.1489; found, 345.1528.

#### Step 6.

[0726] 5(R)-Azidomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyanoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one.

[0727] The title compound 5(R)-azidomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyanoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one (204 mg) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyanoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (218 mg) in the same manner as described for Example 9.

[0728] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 370 (M<sup>+</sup>).

[0729] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 370.1554; found, 370.1560.

#### Step 7.

[0730] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-Cyanoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.



WO 03/027083

116

PCT/US02/11921

[0731] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyanoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (195 mg) was prepared from 5(R)-azidomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyanoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one (197 mg) in the same manner as described for Example 9.

[0732] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 386 (M<sup>+</sup>).

[0733] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 386.1754; found, 386.1738.

#### EXAMPLE 93

[0734] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-Cyano-1-methylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

##### Step 1.

[0735] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-Cyano-1-methylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one.

[0736] The title compound 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyano-1-methylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (175 mg) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyano-1-methylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(triisopropylsilyl)oxy]methyloxazolidin-2-one (277 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 83.

[0737] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 359 (M<sup>+</sup>).

[0738] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 359.1645; found, 359.1629.

##### Step 2.

[0739] 5(R)-Azidomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyano-1-methylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one.

[0740] The title compound 5(R)-azidomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyano-1-methylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one (159 mg) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyano-1-methylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (166 mg) in the same manner as described for Example 9.

[0741] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 384 (M<sup>+</sup>).

[0742] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 384.1710; found, 384.1721.

Step 3.

[0743] [5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-Cyano-1-methylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0744] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyano-1-methylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (150 mg) was prepared from 5(R)-azidomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-cyano-1-methylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one (152 mg) in the same manner as described for Example 9.

[0745] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 400 (M<sup>+</sup>).

[0746] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 400.1911; found, 400.1925.

EXAMPLE 94

[0747] N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

Step 1.

[0748] N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(*t*-Butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0749] The title compound N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (1.30 g) was prepared from N-[5(S)-3-(6-bromopyridin-3-yl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (717 mg) and (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)bicyclo[3.1.0] hex-2-ene (1.30 g) in the same manner as described for Example 88.

[0750] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 582 (MH<sup>+</sup>).

[0751] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Si (MH<sup>+</sup>): calcd, 582.2788; found, 582.2783.

Step 2.

[0752] N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

WO 03/027083

118

PCT/US02/11921

[0753] The title compound N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (658 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (1.30 g) in the same manner as described for EXAMPLE 83.

[0754] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 343 (M<sup>+</sup>).

[0755] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 343.1532; found, 343.1547.

#### EXAMPLE 95

[0756] N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(Hydroxyimino)methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0757] The title compound N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(hydroxyimino)methylbicyclo[3.1.0] hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (343 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (400 mg) in the same manner as described for Example 22 and 66.

[0758] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 357 (MH<sup>+</sup>).

[0759] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 357.1563; found, 357.1577.

#### EXAMPLE 96

[0760] N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0761] The title compound N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (210 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(hydroxyimino)methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (243 mg) in the same manner as described for Example 49.

[0762] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 338 (M<sup>+</sup>).

[0763] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 338.1379; found, 338.1403.

#### EXAMPLE 97

WO 03/027083

119

PCT/US02/11921

[0764] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide.

[0765] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (380 mg) in dioxane (2 mL) and toluene (2 mL) was added Lawesson's reagent (300 mg), and the mixture was heated at 80 °C for 1 hour. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 2:3) of the mixture gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide (280 mg).

[0766] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 375 (MH<sup>+</sup>).

[0767] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (MH<sup>+</sup>): calcd, 375.1291; found, 375.1292.

#### EXAMPLE 98

[0768] N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide.

[0769] The title compound N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide (58.5 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (165 mg) in the same manner as described for Example 97.

[0770] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 355 (MH<sup>+</sup>).

[0771] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (MH<sup>+</sup>): calcd, 355.1229; found, 355.1268.

#### EXAMPLE 99

[0772] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide.

[0773] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide (112 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (170 mg) in the same manner as described for Example 97.

[0774] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 354 (MH<sup>+</sup>).

[0775] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (MH<sup>+</sup>): calcd, 354.1276; found, 354.1272.

WO 03/027083

120

PCT/US02/11921

EXAMPLE 100

[0776] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, Step 1.

[0777] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one.

[0778] The title compound 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one (3.15 g) was prepared from 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-1-benzylloxycarbonylamino-3,5-difluorobenzene (4.60 g) in the same manner as described for Example 9.

[0779] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 516 (MH<sup>+</sup>).

[0780] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 516.2310; found, 516.2332.

Step 2.

[0781] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0782] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (849 mg) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one (1.00 g) in the same manner as described for Example 9.

[0783] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 557 (MH<sup>+</sup>).

[0784] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 557.2576; found, 557.2586.

EXAMPLE 101

[0785] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

[0786] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (220 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo

WO 03/027083

121

PCT/US02/11921

[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (590 mg) in the same manner as described for Example 1 and 8.

[0787] MS ( $EI^+$ )  $m/z$ : 366 ( $M^+$ ).

[0788] HRMS ( $EI^+$ ) for  $C_{17}H_{20}F_2N_4O_3$  ( $M^+$ ): calcd, 366.1503; found, 366.1543.

#### EXAMPLE 102

[0789] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

#### Step 1.

[0790] 5(R)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one.

[0791] The title compound 5(R)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one (5.47 g) was prepared from 1-benzyloxycarbonylamino-3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]benzene (7.50 g) in the same manner as described for EXAMPLE 9.

#### Step 2.

[0792] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0793] The title compound N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (4.65 g) was prepared from 5(R)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one (5.36 g) in the same manner as described for EXAMPLE 9.

[0794]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.19-1.87 (m, 9H), 2.02 (s, 3H), 3.41-4.77 (m, 14H), 6.17 (t,  $J=5.9$ Hz, 1H), 7.01 (d,  $J=11.7$ Hz, 1H).

#### Step 3.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

122

[0795] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0796] The title compound N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (3.00 g) was prepared from 1-benzyloxy carbonylamino-3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydro pyran-2-yl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0] hexan-3-yl]benzene (7.50 g) in the same manner as described for EXAMPLE 13.

[0797] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 381 (MH<sup>+</sup>).

[0798] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 381.1500; found, 381.1518.

#### EXAMPLE 103

[0799] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0800] The title compound N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (281 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl] acetamide (300 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 22.

[0801] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 379 (M<sup>+</sup>).

[0802] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 379.1344; found, 379.1311.

#### EXAMPLE 104

[0803] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0804] The title compound N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (261 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo [3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (274 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 41.

[0805] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 395 (MH<sup>+</sup>).

[0806] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 395.1531; found, 395.1538.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

123

**EXAMPLE 105**

[0807] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0808] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (147 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (155 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 46.

[0809] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 376 (M<sup>+</sup>).

[0810] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 376.1347; found, 376.1328.

**EXAMPLE 106**

[0811] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0812] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (69 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (110 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 25 and 26.

[0813] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 390 (M<sup>+</sup>).

[0814] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 390.1503; found, 390.1532.

**EXAMPLE 107**

[0815] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2,3-Dihydroxy)propyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0816] The title compound N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2,3-dihydroxy)propyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (163 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-



WO 03/027083

124

PCT/US02/11921

5-ylmethyl]acetamide (200 mg), O-[1-(2,3-dihydroxy)propyl]hydroxylamine hydrochloride (314 mg), and sodium acetate (260 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0817] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 469 (MH<sup>+</sup>).

[0818] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 469.1899; found, 469.1885.

#### EXAMPLE 108

[0819] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-hydroxyethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0820] The title compound N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-hydroxyethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (210 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (202 mg) and crude O-(2-hydroxyethyl)hydroxylamine (prepared from N-(2-hydroxyethoxy)phthalimide (507 mg)) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0821] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 438 (M<sup>+</sup>).

[0822] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 438.1715; found, 438.1735.

#### EXAMPLE 109

[0823] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-(2-hydroxyethoxy))ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0824] The title compound N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-(2-hydroxyethoxy))ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (345 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (300 mg), crude O-[2-(2-hydroxyethoxy) ethyl]hydroxylamine hydrochloride (prepared from N-[2-(2-hydroxyethoxy)ethoxy]phthalimide (766 mg)), and sodium acetate (500 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0825] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 482 (M<sup>+</sup>).

WO 03/027083

PCT/US02/11921

125

[0826] HRMS ( $EI^+$ ) for  $C_{22}H_{30}FN_4O_6$  ( $M^+$ ): calcd, 482.1977; found, 482.1986.

#### EXAMPLE 110

[0827] N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(1,3-dihydroxy)propyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0828] The title compound N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(1,3-dihydroxy)propyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (220 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (198 mg), O-[2-(1,3-dihydroxy)propyl]hydroxylamine hydrochloride (173 mg), and sodium acetate (195 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 66.

[0829] MS ( $EI^+$ )  $m/z$ : 468 ( $M^+$ ).

[0830] HRMS ( $EI^+$ ) for  $C_{21}H_{26}F_2N_4O_6$  ( $M^+$ ): calcd, 468.1820; found, 468.1823.

#### EXAMPLE 111

[0831] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-Butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0832] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (370 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-(trimethylstannyl)phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (619 mg) and (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butyldiphenylsilyl)oxy]methyl-3-[(trifluoromethanesulfonyl)oxy]bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (646 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 47.

[0833] MS (FAB $^+$ )  $m/z$ : 581 ( $MH^+$ ).

[0834]  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.05 (s, 9H), 1.58 (s, 1H), 1.82 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.67 (d,  $J=17.1$  Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J=17.1$ , 7.8 Hz, 1H), 3.52-4.07 (m, 7H), 4.77 (m, 1H), 6.04 (m, 1H), 6.27 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.28-7.70 (m, 14H).

#### EXAMPLE 112

WO 03/027083

126

PCT/US02/11921

[0835] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0836] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (174 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (370 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 48.

[0837] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 342 (M<sup>+</sup>).

[0838] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  0.63 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 2.72 (d, J=16.6Hz, 1H), 2.96 (dd, J=16.6, 7.8Hz, 1H), 3.25-3.48 (m, 4H), 3.79 (dd, J=8.8Hz, 6.8Hz, 1H), 4.16 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.58 (t, J=5.9Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 6.48 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.45 (d, J=9.3Hz, 2H), 7.52 (d, J=9.3Hz, 2H), 8.31 (t, J=5.9Hz, 1H).

#### EXAMPLE 113

[0839] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0840] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (104 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (168 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 49.

[0841] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 337 (M<sup>+</sup>).

[0842] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 337.1426; found, 337.1461.

#### EXAMPLE 114

[0843] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0844] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (111 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (123 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 8.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

127

[0845] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 358 (MH<sup>+</sup>).[0846] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 358.1567; found, 358.1560.EXAMPLE 115

[0847] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide (114A) and N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-thiocarbamoylbicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (114B).

[0848] The title compounds N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide (22 mg) and N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-thiocarbamoylbicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (47 mg) were prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (99 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 97.

[0849] 114A: MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 374 (MH<sup>+</sup>).[0850] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (MH<sup>+</sup>): calcd, 374.1339; found, 374.1342.[0851] 114B: MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 408 (MH<sup>+</sup>).[0852] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 408.1216; found, 408.1224.EXAMPLE 116

[0853] 5(R)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one.

[0854] The title compound 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyl oxazolidin-2-one (889 mg) was prepared from 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethyl oxazolidin-2-one (702 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 16.

[0855] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 473 (M<sup>+</sup>).[0856] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 473.1962; found, 473.1975.EXAMPLE 117

WO 03/027083

128

PCT/US02/11921

[0857] 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one.

[0858] The title compound 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one (645 mg) was prepared from 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one (810 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 13.

[0859] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 389 (M<sup>+</sup>).

[0860] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 389.1387; found, 389.1397.

#### EXAMPLE 118

[0861] 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one.

[0862] The title compound 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one (200 mg) was prepared from 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one (260 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 16.

[0863] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 456 (M<sup>+</sup>).

[0864] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 456.1445; found, 456.1446.

#### EXAMPLE 119

[0865] 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one.

[0866] The title compound 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one (110 mg) was prepared from 5(R)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one (200 mg) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 5.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

129

[0867] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 403 (M<sup>+</sup>).[0868] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 403.1543; found, 403.1536.EXAMPLE 120[0869] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one.

[0870] The title compound 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one (322 mg) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (306 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 16.

[0871] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 474 (M<sup>+</sup>).[0872] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 474.1915; found, 474.1919.EXAMPLE 121[0873] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one.

[0874] The title compound 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one (98 mg) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one (166 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 64.

[0875] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 374 (M<sup>+</sup>).[0876] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 374.1390; found, 374.1400.EXAMPLE 122[0877] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one.

[0878] The a suspension of 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (178 mg), 3-N-(t-butoxycarbonyl)amino-1,2,4-oxadiazole (157 mg), and tetramethylazodicarboxamide (195

WO 03/027083

130

PCT/US02/11921

mg) in benzene (36 mL) was added tributylphosphine (229 mg), and the mixture was heated at 60 °C for 49 hours. After insoluble materials were filtered off, the filtrate was concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane: ethyl acetate = 4:5) of the residue gave 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethylloxazolidin-2-one (207 mg).

[0879] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 481 (M<sup>+</sup>).

[0880] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.95 (t, J=2.4Hz, 1H), 1.54 (s, 9H), 2.37 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.91 (d, J=17.6Hz, 1H), 3.19 (dd, J=17.6, 6.4Hz, 1H), 3.85 (dd, J=9.3, 5.9Hz, 1H), 4.07-4.15 (m, 2H), 4.32 (dd, J=14.7, 6.8Hz, 1H), 4.99 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 7.17-7.43 (m, 3H), 8.59 (s, 1H).

#### EXAMPLE 123

[0881] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one.

[0882] The title compound 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one (118 mg) was prepared from 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyl oxazolidin-2-one (185 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 64.

[0883] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 381 (M<sup>+</sup>).

[0884] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 381.1237; found, 381.1241.

#### EXAMPLE 124

[0885] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one.

##### Step 1.

WO 03/027083

131

PCT/US02/11921

[0886] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-Butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(isoxazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one.

[0887] The title compound 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(isoxazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one (276 mg) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (256 mg) and 3-N-(t-butoxycarbonyl)aminoisoxazole (174 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 122.

[0888] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 574 (MH<sup>+</sup>).

#### Step 2.

[0889] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one.

[0890] The title compound 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one (124 mg) was prepared from 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(isoxazolyl-3-yl)]aminomethyl oxazolidin-2-one (272 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 64.

[0891] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 374 (MH<sup>+</sup>).

[0892] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 374.1628; found, 374.1605.

#### EXAMPLE 125

[0893] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one.

#### Step 1.

[0894] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-Butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one.

[0895] The title compound 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-



WO 03/027083

132

PCT/US02/11921

oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one (234 mg) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethyl oxazolidin-2-one (280 mg) and 3-N-(t-butoxycarbonyl)amino-1,2,4-oxadiazole (191 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 122.

[0896] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 575 (MH<sup>+</sup>).

#### Step 2.

[0897] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one.

[0898] The title compound 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one (87 mg) was prepared from 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyl oxazolidin-2-one (234 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 64.

[0899] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 375 (MH<sup>+</sup>).

[0900] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 375.1581; found, 375.1583.

#### EXAMPLE 126

[0901] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one.

#### Step 1.

[0902] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one.

[0903] The title compound 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butylcarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one in the same manner as described for EXAMPLE 1.

[0904] MS (FAB) *m/z*: 416 (MH<sup>+</sup>).

WO 03/027083

PCT/US02/11921

133

[0905] HRMS (FAB) for  $C_{22}H_{24}F_2N_3O_3$  ( $MH^+$ ): calcd, 416.1786; found, 416.1820.

Step 2.

[0906] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-Butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one.

[0907] The title compound 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one (2.44 g) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one (3.59 g) in the same manner as described for EXAMPLE 8 and REFERENCE EXAMPLE 21.

[0908] MS (FAB)  $m/z$ : 426 ( $MH^+$ ).

[0909] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for  $C_{20}H_{26}F_2N_3O_5$  ( $MH^+$ ): calcd, 426.1841; found, 426.1805.

Step 3.

[0910] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-Butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethylloxazolidin-2-one.

[0911] The title compound 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethylloxazolidin-2-one (320 mg) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one (255 mg) and 3-N-(t-butoxycarbonyl)amino-1,2,4-oxadiazole (167 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 122.

[0912] MS ( $EI^+$ )  $m/z$ : 592 ( $M^+$ ).

[0913] HRMS ( $EI^+$ ) for  $C_{27}H_{34}F_2N_6O_7$  ( $M^+$ ): calcd, 592.2457; found, 592.2481.

Step 4.

[0914] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)amino]methylloxazolidin-2-one.

WO 03/027083

134

PCT/US02/11921

[0915] The title compound 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one (142 mg) was prepared from 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one (466 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 64.

[0916] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 393 (MH<sup>+</sup>).

[0917] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 393.1487; found, 393.1491.

#### EXAMPLE 127

[0918] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one.

##### Step 1.

[0919] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-(N-t-Butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(isoxazolyl-3-yl)]aminomethyl oxazolidin-2-one.

[0920] The title compound 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(isoxazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one (785 mg) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (596 mg) and 3-N-(t-butoxycarbonyl)aminoisoxazole (387 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 122.

[0921] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 591 (M<sup>+</sup>).

[0922] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 591.2505; found, 591.2482.

##### Step 2.

[0923] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one.

[0924] The title compound 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one (277 mg) was

WO 03/027083

135

PCT/US02/11921

prepared from 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(isoxazolyl-3-yl)]amino methyloxazolidin-2-one (820 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 64.

[0925] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 391 (M<sup>+</sup>).

[0926] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 391.1456; found, 391.1480.

#### EXAMPLE 128

[0927] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one.

##### Step 1.

[0928] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-Butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(isoxazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one.

[0929] The title compound 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(isoxazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one (415 mg) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethyl oxazolidin-2-one (405 mg) and 3-N-(t-butoxycarbonyl)aminoisoxazole (287 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 122.

[0930] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 555 (M<sup>+</sup>).

[0931] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 555.2693; found, 555.2686.

##### Step 2.

[0932] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one.

[0933] The title compound 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one (173 mg) was prepared from 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(isoxazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one (415 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 64.

[0934] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 355 (M<sup>+</sup>).

WO 03/027083

136

PCT/US02/11921

[0935] HRMS ( $EI^+$ ) for  $C_{18}H_{21}N_5O_3$  ( $M^+$ ): calcd, 355.1644; found, 355.1618.

#### EXAMPLE 129

[0936] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-[N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one.

##### Step 1.

[0937] 5(S)-5-[N-(t-Butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one.

[0938] The title compound 5(S)-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (238 mg) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (180 mg) and 3-N-(t-butoxycarbonyl)amino-1,2,4-oxadiazole (135 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 122.

[0939] MS ( $EI^+$ )  $m/z$ : 463 ( $M^+$ ).

[0940] HRMS ( $EI^+$ ) for  $C_{24}H_{25}N_5O_5$  ( $M^+$ ): calcd, 463.1856; found, 463.1840.

##### Step 2.

[0941] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-[N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one.

[0942] The title compound 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-[N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one (123 mg) was prepared from 5(S)-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (200 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 64.

[0943] MS ( $EI^+$ )  $m/z$ : 363 ( $M^+$ ).

[0944] HRMS ( $EI^+$ ) for  $C_{19}H_{17}N_5O_3$  ( $M^+$ ): calcd, 363.1331; found, 363.1329.

#### EXAMPLE 130

WO 03/027083

137

PCT/US02/11921

[0945] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one.

Step 1.

[0946] 5(S)-5-[N-(t-Butoxycarbonyl)-N-(isoxazolyl-3-yl)]aminomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one.

[0947] The title compound 5(S)-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(isoxazolyl-3-yl)]aminomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (280 mg) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (180 mg) and 3-N-(t-butoxycarbonyl)aminoisoxazole (134 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 122.

[0948] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 462 (M<sup>+</sup>).

[0949] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 462.1903; found, 462.1917.

Step 2.

[0950] 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one.

[0951] The title compound 5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one (147 mg) was prepared from 5(S)-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(isoxazolyl-3-yl)]aminomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (260 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 64.

[0952] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 362 (M<sup>+</sup>).

[0953] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 362.1379; found, 362.1375.

EXAMPLE 131

[0954] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one.

[0955] The title compound 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one (181 mg) was prepared from

WO 03/027083

138

PCT/US02/11921

5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one (180 mg) and 3-hydroxyisoxazole (67 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 16.

[0956] MS ( $EI^+$ )  $m/z$ : 363 ( $M^+$ ).

[0957] HRMS ( $EI^+$ ) for  $C_{20}H_{17}N_3O_4$  ( $M^+$ ): calcd, 363.1219; found, 363.1207.

#### EXAMPLE 132

[0958] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Cyano-1-iminoethyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0959] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (293 mg) in methanol (5 mL) was added N-cyano-O-methylacetimidate (118 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 6 days. The resulting precipitates were collected by filtration, washed with cold methanol to give N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-cyano-1-iminoethyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (89 mg).

[0960] MS (FAB $^+$ )  $m/z$ : 433 ( $MH^+$ ).

[0961] HRMS (FAB $^+$ ) for  $C_{20}H_{23}F_2N_6O_3$  ( $MH^+$ ): calcd, 433.1800; found, 433.1795.

#### EXAMPLE 133

[0962] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(5-Amino-4-cyano-1,3-oxazol-2-yl)-3-

azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0963] To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-carboxyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (180 mg) in pyridine (10 mL) was added aminomalono-nitrile toluenesulfonate (362 mg) and 1-[3-(dimethylamino)propyl]-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (366 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 5 days. After addition of water to the mixture, the resulting precipitates were collected by filtration, washed with water and dried in air. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 9:1) of the precipitates gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(5-amino-4-cyano-1,3-oxazol-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (145 mg).

WO 03/027083

139

PCT/US02/11921

[0964] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 441 (MH<sup>+</sup>).

[0965] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 441.1687; found, 441.1684.

#### EXAMPLE 134

[0966] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(5-Amino-4-cyano-1,3-oxazol-2-yl)bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

##### Step 1.

[0967] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Carboxybicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0968] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-carboxybicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (175 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (200 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 23.

##### Step 2.

[0969] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(5-Amino-4-cyano-1,3-oxazol-2-yl)bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0970] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(5-amino-4-cyano-1,3-oxazol-2-yl)bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (147 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-carboxybicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (175 mg) and aminomalononitrile toluenesulfonate (355 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 133.

[0971] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 438 (MH<sup>+</sup>).

[0972] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 438.1578; found, 438.1549.

#### EXAMPLE 135

[0973] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.



Step 1.

[0974] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-Butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one.

[0975] To a solution of 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-1-benzoyloxycarbonylaminobenzene (551 mg) in dry tetrahydrofuran (20 mL) was added a solution of t-butoxylithium in tetrahydrofuran (1.0 M, 2.0 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 15 min. (R)-Glycidyl butyrate (0.25 mL) was added to the mixture, the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and then at 50 °C for 3 hours. After quenching the reaction by the addition of methanol, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Treatment of the residue with ethyl acetate gave 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (284 mg).

[0976] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 389 (M<sup>+</sup>).

[0977] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 389.1951; found, 389.1924.

Step 2.

[0978] 5(R)-5-Acetoxymethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one.

[0979] To a solution of 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (3.34 g) in pyridine (20 mL) was added acetic anhydride (10 mL), the mixture was stirred at room temperature for 2 hours, and then concentrated in vacuo. Treatment of the residue with ethyl acetate gave 5(R)-5-acetoxymethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (3.19 g).

[0980] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 431 (M<sup>+</sup>).

[0981] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 431.2056; found, 431.2059.

Step 3.

[0982] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-Butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0983] To a suspension of 5(R)-5-acetoxymethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (1.00 g) in methanol (100 mL) was added potassium carbonate (1.60 g), the mixture was stirred at room temperature for 1 hour, and then concentrated in vacuo. A suspension of the residue in tetrahydrofuran (100 mL) was added triethylamine (0.5 mL) and methanesulfonyl chloride (0.25 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 30 min. After dilution of the mixture with water, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo to give 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-methanesulfonyloxymethylloxazolidin-2-one (827 mg). The mixture of 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-methanesulfonyloxymethylloxazolidin-2-one (820 mg) and sodium azide (281 mg) in N,N-dimethylformamide (14 mL) was heated at 70 °C for 4 hours. After dilution of the mixture with water, the mixture was extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. The crude 5(R)-azidomethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one thus obtained was converted to N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (591 mg) according to the same manner as described for EXAMPLE 9.

[0984] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 430 (M<sup>+</sup>).

[0985] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 430.2216; found, 430.2219.

#### Step 4.

[0986] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0987] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (192 mg) was prepared from N-

WO 03/027083

142

PCT/US02/11921

[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (300 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 64.

[0988] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 330 (M<sup>+</sup>).

[0989] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 330.1692; found, 330.1725.

#### EXAMPLE 136

[0990] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0991] The mixture of N-[5(S)-3-(4-iodophenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (1.08 g), (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (1.50 g), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (173 mg) and 2 M sodium carbonate solution (4.5 mL) in dioxane (30 mL) was stirred at 80 °C for 2 hours. After dilution of the mixture with water, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 9:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide. To a solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide thus obtained in tetrahydrofuran (20 mL) was added acetic acid (810  $\mu$ L) and a solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (1M, 9 mL) at room temperature, and the mixture was stirred at room temperature for 2 days. After dilution of the mixture with saturated sodium hydrogencarbonate solution, sodium chloride and water, the mixture was extracted with ethyl acetate-tetrahydrofuran (1:1). The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 8:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (953 mg).

[0992] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 342 (M<sup>+</sup>).

WO 03/027083

143

PCT/US02/11921

[0993] HRMS ( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 342.1580; found, 342.1596.

#### EXAMPLE 137

[0994] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(Hydroxyimino)methyl]bicyclo[3.1.0]hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0995] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]bicyclo[3.1.0]hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (390 mg) was prepared from N-[5(S)-2-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (680 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 49.

[0996] MS ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$ : 356 ( $\text{MH}^+$ ).

[0997] HRMS ( $\text{FAB}^+$ ) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$  ( $\text{MH}^+$ ): calcd, 356.1610; found, 356.1576.

#### EXAMPLE 138

[0998] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[0999] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyano bicyclo[3.1.0]hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (188 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]bicyclo[3.1.0]hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (250 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 49.

[01000] MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 337 ( $\text{M}^+$ ).

[01001] HRMS ( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 337.1426; found, 337.1451.

#### EXAMPLE 139

[01002] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

#### Step 1.

WO 03/027083

144

PCT/US02/11921

[01003] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-[(t-Butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[01004] The mixture of 5(S)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaboroly]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (739 mg), (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methyl-3-[(trifluoromethanesulfonyl)oxy]bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (971 mg), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (233 mg) and 2 M potassium phosphate solution (4.89 mL) in dioxane (24 mL) was stirred at 80 °C for 1.5 hours, and concentrated in vacuo after the insoluble materials were filtered off. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : acetone = 10:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (1.29 g).

[01005] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 598 (MH<sup>+</sup>).

[01006] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>35</sub>H<sub>39</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si (MH<sup>+</sup>): calcd, 598.2663; found, 598.2627.

#### Step 2.

[01007] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[01008] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (509 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (1.29 g) in the same manner as described for EXAMPLE 48.

[01009] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 360 (M<sup>+</sup>).

[01010] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 360.1485; found, 360.1464.

#### EXAMPLE 140

[01011] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

WO 03/027083

145

PCT/US02/11921

[01012] To a suspension of N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (360 mg), N-methylmorpholine N-oxide (181 mg) and molecular sieves 4A (powdered, 500 mg) in dichloromethane (10 mL) and acetonitrile (1 mL) was added tetrapropylammonium perruthenate (36 mg) at room temperature, the resulting mixture was stirred for 35 min. After insoluble materials were filtered off, the filtrate was concentrated in vacuo to give N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-formylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide. This was used in the next step without further purification. A suspension of crude N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-formylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide thus obtained in methanol (5 mL) was added N,N-dimethylhydrazine (110  $\mu$ L), and the mixture was stirred at room temperature for 20 min. To a suspension of magnesium monoperoxyphthalate hexahydrate (1.18 g) in methanol (6 mL) was added the above mixture at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 15 min. After addition of ice water to the mixture, the resulting precipitates were collected by filtration, washed with water, and then dried in air. Flash chromatography (silica, dichloromethane : methanol = 5:1) of the precipitates gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (231 mg).

[01013] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 356 (MH<sup>+</sup>).

[01014] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 356.1410; found, 356.1391.

#### EXAMPLE 141

[01015] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

#### Step 1.

[01016] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-[(*t*-Butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

WO 03/027083

146

PCT/US02/11921

[01017] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (929 mg) was prepared from N-[5(S)-3-(4-iodophenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (929 mg), (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (1.17 g) and 2 M potassium phosphate solution (3.69 mL) instead of 2 M sodium carbonate solution in the same manner as described for EXAMPLE 136.

[01018] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 580 (M<sup>+</sup>).

[01019] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>35</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si (M<sup>+</sup>): calcd, 580.2757; found, 580.2763.

#### Step 2.

[01020] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[01021] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (503 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (981 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 48.

[01022] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 342 (M<sup>+</sup>).

[01023] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 342.1580; found, 342.1557.

#### EXAMPLE 142

[01024] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[01025] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (239 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 140.

[01026] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 337 (M<sup>+</sup>).

[01027] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 337.1426; found, 337.1451.

EXAMPLE 143

[01028] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer A).

[01029] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer A, 270 mg) was prepared from N-[5(S)-3-(4-iodophenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (902 mg) and (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (enantiomer A, >99 %ee, 563 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 136.

[01030] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 342 (M<sup>+</sup>).

[01031] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 342.1580; found, 342.1596.

EXAMPLE 144

[01032] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer A).

[01033] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer A, 205 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer A, 266 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 49.

[01034] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 337 (M<sup>+</sup>).

[01035] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 337.1426; found, 337.1401.

EXAMPLE 145

[01036] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer B).

[01037] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer B, 282 mg) was prepared from N-[5(S)-3-(4-iodophenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (541 mg) and (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-



WO 03/027083

148

PCT/US02/11921

hydroxymethyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (enantiomer B, 94.4 %ee, 338 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 136.

[01038] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 342 (M<sup>+</sup>).

[01039] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 342.1580; found, 342.1572.

#### EXAMPLE 146

[01040] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer B).

[01041] The title compound N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer B, 115 mg) was prepared from N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer B, 278 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 49.

[01042] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 337 (M<sup>+</sup>).

[01043] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 337.1426; found, 337.1452.

#### EXAMPLE 147

[01044] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-Cyano-2-dimethylamino)ethen-1-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[01045] A solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (242 mg) and *t*-butoxybis(dimethylamino)methane (210  $\mu$ L) in dimethylformamide (1.3 mL) was stirred at 90 °C for 9 hours. Flash chromatography (silica, ethyl acetate : methanol = 4:1) of the mixture gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-cyano-2-dimethylamino)ethen-1-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (254 mg).

[01046] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 427 (M<sup>+</sup>).

#### EXAMPLE 148

[01047] N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-Amino-1H-pyrazol-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

WO 03/027083

149

PCT/US02/11921

[01048] A solution of N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-cyano-2-dimethylamino)ethen-1-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (107 mg), hydrazine hydrate (37.5 mg) and acetic acid (14  $\mu$ L) in ethanol (1 mL) was stirred at 80 °C for 7 hours, and then concentrated in vacuo. Preparative thin layer chromatography (silica, dichloromethane : methanol = 5:1) of the residue gave N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-amino-1H-pyrazole-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (35.0 mg).

[01049] MS (FAB<sup>+</sup>)  $m/z$ : 415 (MH<sup>+</sup>).

[01050] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 415.1894; found, 415.1919.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 1

[01051] 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-Butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluoronitrobenzene.

[01052] To a suspension of (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (2.97 g) and ethyldiisopropylamine (2.87 mL) in acetonitrile (17 mL) was added 3,4-difluoronitrobenzene (1.66 mL), and the mixture was stirred at 50 °C for 4.5 hours. After cooling, the resulting precipitates were collected by filtration, and then dried in vacuo to give 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluoronitrobenzene (2.81 g). The filtrate was concentrated in vacuo, the residue was dissolved in ethyl acetate, washed with 1N hydrochloric acid, water, aqueous sodium hydrogencarbonate solution and brine, successively. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated in vacuo. The residue was treated with hexane and ethyl acetate, and the resulting precipitates were collected by filtration, and then dried in vacuo to give the additional product (1.38 g). The filtrate was concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 10:7) of the residue gave the additional product (228 mg).

[01053] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.46 (s, 9H), 1.90 (s, 2H), 2.41 (s, 1H), 3.63 (d, J=9.5Hz, 2H), 3.92 (d, J=9.5Hz, 2H), 6.52 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.85 (dd, J=14.2, 2.4Hz, 1H), 7.91 (dd, J=9.0, 2.4Hz, 1H).

WO 03/027083

150

PCT/US02/11921

[01054] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 338 (MH<sup>+</sup>).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 2

[01055] 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluoronitrobenzene.

[01056] To a solution of 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluoronitrobenzene in N,N-dimethylformamide (89 mL) was added sodium hydride (689 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 20 min, and then at 40 °C for 5 min. To the resulting solution were added benzyl chloride (1.75 mL) and tetrabutylammonium bromide (42.7 mg), and the mixture was stirred at 50 °C for 1 hour, and then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 5:2) of the residue gave 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluoronitrobenzene (5.19 g).

[01057] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.49 (s, 9H), 2.01 (s, 2H), 2.27 (s, 1H), 3.62 (d, J=9.3Hz, 2H), 3.80-3.90 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 6.46 (t, J=9.0Hz, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.83 (dd, J=14.4, 2.7Hz, 1H), 7.89 (dd, J=9.0, 2.7Hz, 1H).

[01058] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 428 (MH<sup>+</sup>).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 3

[01059] 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-1-benzoyloxycarbonylamino-3-fluorobenzene.

[01060] A suspension of 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluoronitrobenzene (5.19 g) and palladium catalyst (10% on charcoal, 519 mg) in ethyl acetate (52 mL) was hydrogenated at 1 atm for 2 hours at room temperature. After filtration of the catalyst, the filtrate was concentrated in vacuo to give 1-amino-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorobenzene. This was used in the next step without further purification. To a solution of crude 1-amino-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorobenzene thus obtained in acetone (48 mL) were

WO 03/027083

151

PCT/US02/11921

successively added sodium hydrogencarbonate (1.12 g), water (11 mL) and benzyl chloroformate (2.01 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 15 min. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with brine. The organic extracts were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane: ethyl acetate = 5:2) of the residue gave 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-1-benzyloxycarbonylamino-3-fluorobenzene (6.73 g).

[01061] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.49 (s, 9H), 1.80-1.90 (m, 2H), 2.40-2.60 (m, 1H), 3.24 (d, J=8.5Hz, 2H), 3.50-3.80 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 6.40-6.60 (m, 1H), 6.80-6.90 (m, 1H), 7.10-7.50 (m, 11H).

[01062] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 531 (M<sup>+</sup>).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 4

[01063] Benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-Tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate.

[01064] To a solution of benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate (1.00 g) and 3,4-dihydro-2H-pyran (0.37 mL) in dichloromethane (10 mL) was added p-toluenesulfonic acid (10.0 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 3.5 hours. The mixture was washed with saturated sodium hydrogencarbonate solution and water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 1:1) of the residue gave benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo [3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate (1.24 g).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 5

[01065] Benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate.

[01066] To a suspension of sodium hydride (178 mg, 60% oil dispersion) in tetrahydrofuran (7 mL) was added a solution of benzyl(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate (1.00 g) in tetrahydrofuran (3 mL) at 0 °C. After

WO 03/027083

152

PCT/US02/11921

stirring the mixture at the same temperature for 10 min, the mixture was treated with methyl iodide (0.28 mL) and stirred at room temperature for 2 hours, and then concentrated in vacuo. The residue was dissolved in ethyl acetate, the resulting solution was washed with water, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 1:1) of the residue gave benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate (909 mg).

[01067]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91-0.96 (m, 1H), 1.44-1.49 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.67 (d,  $J=10.7\text{Hz}$ , 1H), 3.70 (d,  $J=10.7\text{Hz}$ , 1H), 5.10 (s, 2H), 7.29-7.36 (m, 5H).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 6

[01068] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-Tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

[01069] A suspension of benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate (1.22 g) and palladium catalyst (10% on charcoal, 120 mg) in ethanol (12 mL) was hydrogenated at 1 atm for 2 hours at room temperature. After filtration of the catalyst, the filtrate was concentrated in vacuo to give (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (699 mg).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 7

[01070] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

[01071] The title compound (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (238 mg) was prepared from benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate (900 mg) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 6.

[01072]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86-0.91 (m, 1H), 1.33-1.37 (m, 2H), 2.88 (d,  $J=11.2\text{Hz}$ , 2H), 3.01 (d,  $J=11.7\text{Hz}$ , 2H), 3.28 (d,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 3.34 (s, 3H).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 8

[01073] 3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]nitrobenzene.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

153

[01074] The title compound 3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]nitrobenzene (1.03 g) was prepared from (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (690 mg) and 3,4-difluoronitrobenzene (0.39 mL) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 1.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 9

[01075] 3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]nitrobenzene.

[01076] The title compound 3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]nitrobenzene (421 mg) was prepared from (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (230 mg) and 3,4-difluoronitrobenzene (0.20 mL) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 1.

[01077] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.06-1.11 (m, 1H), 1.65-1.69 (m, 2H), 3.32 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.58-3.61 (m, 2H), 3.87 (dd, J=10.3, 3.4Hz, 2H), 6.53 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.85 (dd, J=14.2, 2.2Hz, 1H), 7.91 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 10

[01078] 1-Amino-3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]benzene.

[01079] The title compound 1-amino-3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]benzene (926 mg) was prepared from 3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]nitrobenzene (1.03 g) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 3.

[01080] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 306 (M<sup>+</sup>).

[01081] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 306.1744; found, 306.1738.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 11

[01082] 1-Amino-3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]benzene.

WO 03/027083

154

PCT/US02/11921

[01083] The title compound 1-amino-3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]benzene (360 mg) was prepared from 3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]nitrobenzene (416 mg) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 3.

[01084] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.36-1.41 (m, 1H), 1.45-1.50 (m, 2H), 3.09 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.29 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.33-3.47 (br, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.61 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 2H), 6.35-6.43 (m, 2H), 6.53 (t, J=8.3Hz, 1H).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 12

[01085] 1-Benzylloxycarbonylamino-3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]benzene.

[01086] The title compound 1-benzylloxycarbonylamino-3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]benzene (1.12 g) was prepared from 1-amino-3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]benzene (915 mg) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 3.

[01087] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 440 (M<sup>+</sup>).

[01088] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 440.2111; found, 440.2097.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 13

[01089] 1-Benzylloxycarbonylamino-3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]benzene.

[01090] The title compound 1-benzylloxycarbonylamino-3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]benzene (539 mg) was prepared from 1-amino-3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]benzene (350 mg) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 3.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 14

[01091] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(*t*-Butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-ene.

[01092] To a solution of (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-bicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-methanol (11.0 mg) in dichloromethane (0.4 mL) was added *t*-butyldiphenylsilyl chloride (32  $\mu$ L),

WO 03/027083

PCT/US02/11921

155

triethylamine (35  $\mu$ L), and 4-(dimethylamino)pyridine (24.4 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After quenching the reaction by the addition of 1 N hydrochloric acid, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with water, sodium hydrogencarbonate solution, and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate  $\approx$  50:1) of the residue gave (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-ene (28.3 mg).

[01093]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.47-0.52 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.40-1.43 (m, 1H), 1.67-1.69 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 5.37-5.39 (m, 1H), 5.80-5.90 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 6H), 7.67-7.69 (m, 4H).

[01094] MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 348 ( $\text{M}^+$ ).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 15

[01095] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-Butylidiphenylsilyl)oxy]methyl-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexane Isomer A and B.

[01096] To a solution of (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-ene (2.79 g) in tetrahydrofuran (28 mL) was added borane-methyl sulfide complex (927  $\mu$ L) at 0  $^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The resulting solution was added water (22 mL), 2.5 N sodium hydroxide solution (4.8 mL), and hydrogen peroxide solution (30%, 1.36 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After dilution the mixture with water, the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 2:1) of the residue gave the two isomers of (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methyl-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexane (2.38 g).

#### Isomer A

[01097]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.70-0.75 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), 1.00-1.70 (m, 4H), 2.11 (dd,  $J=12.7$ , 6.8Hz, 2H), 3.43 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.90-4.00 (m, 1H), 7.36-7.44 (m, 6H), 7.65-7.70 (m, 4H).



WO 03/027083

156

PCT/US02/11921

[01098] MS ( $\text{Cl}^-$ )  $m/z$ : 367 ( $\text{MH}^+$ ).

Isomer B

[01099]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04 (s, 9H), 1.00-1.10 (m, 2H), 1.26-1.31 (m, 1H), 1.68 (d,  $J=14.2\text{Hz}$ , 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 3.51 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 2H), 4.35 (t,  $J=6.4\text{Hz}$ , 1H), 7.35-7.44 (m, 6H), 7.66-7.70 (m, 4H).

[01100] MS ( $\text{Cl}^-$ )  $m/z$ : 367 ( $\text{MH}^+$ ).

PREPARATIVE EXAMPLE 16

[01101] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butyl)diphenylsilyl]oxy)methyl-3-oxobicyclo[3.1.0]hexane.

[01102] To a solution of (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butyl)diphenylsilyl]oxy)methyl-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexane (2.38 g) in dimethyl sulfoxide (24 mL) was added 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one 1-oxide (2.73 g), and the mixture was stirred at room temperature for 5.5 hours. After addition of ethyl acetate and water, insoluble materials were filtered off. The organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 5:1) of the mixture gave (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butyl)diphenylsilyl]oxy)methyl-3-oxobicyclo[3.1.0]hexane (1.82 g).

[01103]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.60-0.65 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 1.38-1.40 (m, 2H), 2.14 (dd,  $J=18.6$ , 2.0Hz, 2H), 2.50-2.60 (m, 2H), 3.62 (d,  $J=5.9\text{Hz}$ , 2H), 7.40-7.50 (m, 6H), 7.65-7.68 (m, 4H).

[01104] MS ( $\text{Et}^+$ )  $m/z$ : 364 ( $\text{M}^+$ ).

PREPARATIVE EXAMPLE 17

[01105] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butyl)diphenylsilyl]oxy)methyl-3-[(trifluoromethanesulfonyl)-oxy]bicyclo[3.1.0]hex-2-ene.

[01106] To a solution of (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butyl)diphenylsilyl]oxy)methyl-3-oxobicyclo[3.1.0]hexane (365 mg) in tetrahydrofuran (2 mL) was added a solution of lithium diisopropylamide (2M, 650  $\mu\text{L}$ ) at  $-78^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. The resulting mixture was added a solution of N-

WO 03/027083

157

PCT/US02/11921

phenylbis(trifluoromethanesulfonimide) (393 mg) in tetrahydrofuran (2 mL) at -78 °C, the mixture was stirred at room temperature for 17 hours, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 25:1) of the residue gave (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methyl-3-

[(trifluoromethanesulfonyl)oxy]bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (313 mg).

[01107] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.77-0.82 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 1.30-1.50 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 1H), 2.48-2.53 (m, 1H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.50-3.60 (m, 2H), 5.78-5.79 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 6H), 7.60-7.70 (m, 4H).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 18

[01108] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-Butoxycarbonyl)amino]bicyclo[3.1.0]hex-2-ene.

[01109] To a solution of (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-bicyclo[3.1.0]hex-2-en-6-carboxylic acid (1.52 g) in dichloromethane (30 mL) were added triethylamine (1.87 mL) and ethyl chloroformate (1.32 mL) at 0 °C, the mixture was stirred at the same temperature for 10 minutes, and then concentrated in vacuo. After dilution the resulting residue with acetone (15 mL), a solution of sodium azide (1.59 g) in water (8 mL) was added at 0 °C, and the mixture was stirred at the same temperature for 10 minutes. After dilution the mixture with ice water, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated in vacuo. The resulting residue was diluted with toluene (30 mL) and t-butanol (4.5 mL), the mixture was heated at reflux for 28 hours, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 10:3) of the residue gave (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butoxycarbonyl)amino]bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (1.61 g).

[01110] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.66 (t, J=6.9Hz, 1H), 1.86 (brs, 1H), 2.01-2.04 (m, 1H), 2.42 (d, J=17.6Hz, 1H), 2.59 (dd, J=17.6, 6.9Hz, 1H), 5.46-5.49 (m, 1H), 5.80-5.90 (m, 1H).

[01111] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 195 (M<sup>+</sup>).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 19

[01112] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-Butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hex-2-ene.

WO 03/027083

158

PCT/US02/11921

[01113] To a solution of (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butoxycarbonyl)amino]bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (335 mg) in tetrahydrofuran (5 mL) was added borane-methyl sulfide complex (199  $\mu$ L) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The resulting solution was added water (3 mL), 2.5 N sodium hydroxide solution (1.03 mL), and hydrogen peroxide solution (30%, 292  $\mu$ L) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. After dilution the mixture with ice water, the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated in vacuo. Recrystallization with acetonitrile of the residue gave (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hex-2-ene (146 mg). Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 2:1) of the residue gave further amount of (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butyldiphenylsilyl)oxy]methyl-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hexane (128 mg).

[01114] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.43 (s, 9H), 1.30-1.80 (m, 4H), 2.10-2.20 (m, 3H), 3.90-4.00 (m, 1H)

[01115] MS (CI<sup>+</sup>) *m/z*: 214 (MH<sup>+</sup>).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 20

[01116] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-Butoxycarbonyl)amino]-3-oxobicyclo[3.1.0]hexane.

[01117] To a solution of (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxybicyclo[3.1.0]hex-2-ene (265 mg) in dimethyl sulfoxide (3 mL) was added 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3(1H)-one 1-oxide (521 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 9 hours. After addition of ethyl acetate and water, insoluble materials were filtered off. The organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 5:1) of the residue gave (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butoxycarbonyl)amino]-3-oxobicyclo[3.1.0]hexane (209 mg).

[01118] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.45 (s, 9H), 1.72 (m, 2H), 2.09 (brs, 1H), 2.29 (d, J=20.1Hz, 2H), 2.58-2.65 (m, 2H).

[01119] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 212 (MH<sup>+</sup>).

WO 03/027083

159

PCT/US02/11921

**PREPARATIVE EXAMPLE 21**

[01120] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[Bis(t-butoxycarbonyl)amino]-3-oxobicyclo[3.1.0]hexane.

[01121] To a solution of (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butoxycarbonyl)amino]-3-oxobicyclo[3.1.0]hexane (917 mg) and di-t-butyl dicarbonate (1.89 g) in dichloromethane (4 mL) and acetonitrile (4 mL) was added 4-(dimethylamino)pyridine (212 mg), the mixture was stirred at room temperature for overnight, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 2:1) of the residue gave (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[bis(t-butoxycarbonyl)amino]-3-oxobicyclo[3.1.0]hexane (1.10 g).

[01122]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.51 (s, 18H), 1.82-1.84 (m, 2H), 2.09-2.10 (m, 1H), 2.29-2.34 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 2H).

[01123] MS ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$ : 312 ( $\text{MH}^+$ ).

**PREPARATIVE EXAMPLE 22**

[01124] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[Bis(t-butoxycarbonyl)amino]-3-[(trifluoromethanesulfonyl)-oxy]bicyclo[3.1.0]hex-2-ene.

[01125] To a solution of (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[bis(t-butoxycarbonyl)amino]-3-oxobicyclo[3.1.0] hexane (1.10 g) in tetrahydrofuran (6 mL) was added a solution of lithium diisopropylamide (2M, 2.30 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ , and the mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. The resulting mixture was added a solution of N-phenylbis(trifluoromethanesulfonimide) (1.33 g) in tetrahydrofuran (7 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ , the mixture was stirred at room temperature for 17 hours, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : acetone = 5:1) of the residue gave (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[bis(t-butoxycarbonyl)amino]-3-[(trifluoromethane sulfonyl)oxy]-bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (1.30 g).

[01126]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52 (s, 18H), 1.76-1.80 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 1H), 2.19-2.20 (m, 1H), 2.68-2.72 (m, 1H), 2.90-3.00 (m, 1H), 5.04 (m, 1H).

[01127] MS ( $\text{FAB}^+$ )  $m/z$ : 444 ( $\text{MH}^+$ ).

**PREPARATIVE EXAMPLE 23**

[01128] Benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate.

WO 03/027083

160

PCT/US02/11921

[01129] The title compound benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate (168 mg) was prepared from benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate (196 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 22.

[01130] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 245 (M<sup>+</sup>).

[01131] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 245.1052; found, 245.1034.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 24

[01132] Benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Acetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate.

##### Step 1.

[01133] Benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-hydroxy)ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate.

[01134] To a solution of benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate (45 mg) in tetrahydrofuran (2 mL) was added methyl magnesiumbromide (3 M solution in diethylether, 122  $\mu$ L) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After quenching the reaction by the addition of saturated ammonium chloride solution, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated in vacuo to give benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-hydroxy)ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate.

##### Step 2.

[01135] Benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-acetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate

[01136] The title compound benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-acetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate (34.0 mg) was prepared from the above crude benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-hydroxy)ethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate in the same manner as described for EXAMPLE 22.

[01137] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 259 (M<sup>+</sup>).

[01138] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 259.1208; found, 259.1199.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 25

WO 03/027083

161

PCT/US02/11921

[01139] Benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate, Step 1.

[01140] Benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-acetoxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate.

[01141] To a solution of benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-acetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate (23.0 mg) in dichloromethane (1 mL) was added urea-hydrogen peroxide complex (83.0 mg) and trifluoroacetic anhydride (100  $\mu$ L) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 18 hours. After quenching the reaction by the addition of saturated sodium hydrogencarbonate solution and 5 % sodium thiosulfate solution, the mixture was extracted with dichloromethane. The organic extracts were dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated in vacuo to give benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-acetoxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate.

Step 2.

[01142] Benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate.

[01143] To a solution of the above crude benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-acetoxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate in methanol (2 mL) was added potassium carbonate (13.8 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 10 min, and then concentrated in vacuo. After addition of water to the residue, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 1:1) of the residue gave benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate (6.3 mg).

[01144] MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$ : 233 (M<sup>+</sup>).

[01145] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 233.1052; found, 233.1067.

PREPARATIVE EXAMPLE 26

[01146] Benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyldimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate.

[01147] To a solution of benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate (610 mg) in dichloromethane was added imidazole (267 mg) and t-butyldimethylsilyl chloride (434 mg) at 0 °C, and the mixture was stirred at room

WO 03/027083

162

PCT/US02/11921

temperature for 1 hour. The mixture was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane: ethyl acetate = 85:15) of the residue gave benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyltrimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate (800 mg).

[01148] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 348 (MH<sup>+</sup>).

[01149] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>2</sub>Si (MH<sup>+</sup>): calcd, 348.1995; found, 348.1989.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 27

[01150] 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-Butyltrimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluoronitrobenzene.

##### Step 1.

[01151] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyltrimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexane.

[01152] The title compound (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyltrimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexane was prepared from benzyl (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyltrimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ylcarboxylate (780 mg) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 6.

[01153] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 214 (MH<sup>+</sup>).

[01154] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>11</sub>H<sub>24</sub>NOSi (MH<sup>+</sup>): calcd, 214.1627; found, 214.1628.

##### Step 2.

[01155] 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-Butyltrimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluoronitrobenzene and 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluoronitrobenzene.

[01156] The title compounds 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyltrimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluoronitrobenzene (87 mg) and 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluoronitrobenzene (270 mg) were prepared from the above crude (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyltrimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexane and 3,4-difluoronitrobenzene (392 mg) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 1.

##### Step 3.

WO 03/027083

163

PCT/US02/11921

[01157] 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-Butyldimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluoronitrobenzene.

[01158] The title compound 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyldimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluoronitrobenzene (379 mg) was prepared from 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluoronitrobenzene (270 mg) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 26.

[01159] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 353 (MH<sup>+</sup>).

[01160] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si (MH<sup>+</sup>): calcd, 353.1697; found, 353.1669.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 28

[01161] 1-Benzoyloxycarbonylamino-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyldimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorobenzene.

[01162] The title compound 1-benzoyloxycarbonylamino-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyldimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorobenzene (342 mg) was prepared from 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-t-butyldimethylsilyloxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluoronitrobenzene (379 mg) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 3.

[01163] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 322 (M<sup>+</sup>).

[01164] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Si (M<sup>+</sup>): calcd, 322.1877; found, 322.1869.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 29

[01165] 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-Butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluoronitrobenzene.

[01166] The title compound 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluoronitrobenzene (4.59 g) was prepared from (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (3.50 g) and 3,4,5-trifluoronitrobenzene (3.20 g) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 1.

[01167] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 355 (M<sup>+</sup>).

[01168] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 355.1344; found, 355.1357.



PREPARATIVE EXAMPLE 30

[01169] 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluoronitrobenzene.

[01170] The title compound 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluoronitrobenzene (4.40 g) was prepared from 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluoronitrobenzene (4.11 g) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 2.

[01171] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.49 (s, 9H), 1.92 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 3.73-3.90 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 7.23-7.68 (m, 7H).

PREPARATIVE EXAMPLE 31

[01172] 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-1-benzylloxycarbonylamino-3,5-difluorobenzene.

[01173] The title compound 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-1-benzylloxycarbonylamino-3,5-difluorobenzene (4.72 g) was prepared from 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluoronitrobenzene (4.40 g) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 3.

[01174] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 550 (MH<sup>+</sup>).

[01175] HRMS (FAB<sup>+</sup>) for C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (MH<sup>+</sup>): calcd, 550.2517; found, 550.2507.

PREPARATIVE EXAMPLE 32

[01176] 3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]nitrobenzene.

[01177] The title compound 3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]nitrobenzene (5.82 g) was prepared from (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (6.50 g) and

WO 03/027083

165

PCT/US02/11921

3,4,5-trifluoronitrobenzene (3.92 g) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 1.

[01178] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 354 (M<sup>+</sup>).

[01179] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 354.1391; found, 354.1422.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 33

[01180] 1-Benzylloxycarbonylamino-3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyloxy)methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]benzene.

[01181] The title compound 1-benzylloxycarbonylamino-3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyloxy)methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]benzene (7.50 g) was prepared from 3,5-difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyloxy)methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]nitrobenzene (5.79 g) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 3.

[01182] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 424 (M<sup>+</sup>).

[01183] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 424.1810; found, 424.1848.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 34

[01184] 5(R)-3-(3-Fluoro-4-iodophenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one.

##### Step 1.

[01185] 5(R)-Acetoxymethyl-3-(3-fluorophenyl)oxazolidin-2-one.

[01186] To a solution of 5(R)-3-(3-fluorophenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (5.28 g) in tetrahydrofuran (53 mL) was added triethylamine (3.83 mL), acetic anhydride (2.55 mL) and (4-dimethylamino)pyridine (152 mg), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. After quenching the reaction by the addition of 1 N hydrochloric acid, the mixture was extracted with ethyl acetate. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo to give crude 5(R)-acetoxymethyl-3-(3-fluorophenyl)oxazolidin-2-one (6.33 g).

WO 03/027083

166

PCT/US02/11921

Step 2.

[01187] 5(R)-Acetoxymethyl-3-(3-fluoro-4-iodophenyl)oxazolidin-2-one.

[01188] To a solution of 5(R)-acetoxymethyl-3-(3-fluorophenyl)oxazolidin-2-one (6.33 g) in acetic acid (40 mL) was added iodine monochloride (1.91 mL), the mixture was stirred at room temperature for 18 hours, and then concentrated in vacuo. The resulting residue was dissolved with ethyl acetate, the mixture was washed with aqueous sodium hydrogencarbonate solution, 20 % sodium sulfite solution and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo to give crude 5(R)-acetoxymethyl-3-(3-fluoro-4-iodophenyl)oxazolidin-2-one (9.48 g).

Step 3.

[01189] 5(R)-3-(3-Fluoro-4-iodophenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one.

[01190] To a solution of crude 5(R)-acetoxymethyl-3-(3-fluoro-4-iodophenyl)oxazolidin-2-one (9.48 g) in methanol (95 mL) was added potassium carbonate (6.91 g), and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. After insoluble materials were filtered off, the filtrate was concentrated in vacuo. The residue was dissolved with ethyl acetate, the mixture was washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. After treating of the residue with isopropanol, the resulting precipitates were collected by filtration to give 5(R)-3-(3-fluoro-4-iodophenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one, and the filtrate was concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, ethyl acetate) of the residue gave further amount of the product (total 6.24 g).

[01191] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 337 (M<sup>+</sup>).

[01192] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.15 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.74-4.80 (m, 5H), 7.07 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.48 (dd, J=10.3, 2.4Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.8, 6.8Hz, 1H).

PREPARATIVE EXAMPLE 35

[01193] ~~5(R)-3-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)phenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one.~~

[01194] A suspension of 5(R)-3-(3-fluoro-4-iodophenyl)-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (674 mg), pinacoldiboron (570 mg), potassium acetate

WO 03/027083

167

PCT/US02/11921

(982 mg), and [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium(II) dichloride-dichloromethane adduct (163 mg) in dimethyl sulfoxide (13 mL) was heated at 80 °C for 2 hours. After dilution the mixture with aqueous ammonium chloride solution, the mixture was extracted ethyl acetate. The organic extracts were washed with water and brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane: ethyl acetate = 1:5) of the residue gave 5(R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)phenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (529 mg).

[01195] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 337 (M<sup>+</sup>).

[01196] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.36 (s, 12H), 2.22 (br, 1H), 3.76-4.79 (m, 5H), 7.29-7.74 (m, 3H).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 36

[01197] 5(R)-Acetoxymethyl-3-[4-[(1α,5α,6α)-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methyl bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one.

##### Step 1.

[01198] 5(R)-3-[4-[(1α,5α,6α)-6-[(*t*-Butyldiphenylsilyl)oxy]methyl bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one.

[01199] The title compound 5(R)-3-[4-[(1α,5α,6α)-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methyl bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxy methyloxazolidin-2-one (523 mg) was prepared from 5(R)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)phenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one (344 mg) and (1α,5α,6α)-6-[(*t*-butyldiphenylsilyl)oxy]methyl-3-[(trifluoromethanesulfonyl)oxy]bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (507 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 88.

[01200] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 557 (M<sup>+</sup>).

[01201] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.74 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.52-2.09 (m, 3H), 2.69-4.78 (m, 9H), 6.46 (s, 1H), 7.15-7.70 (m, 13H).

Step 2.

[01202] 5(R)-Acetoxymethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one.

[01203] The title compound 5(R)-acetoxymethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one (939 mg) was prepared from 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one (959 mg) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 34.

[01204] MS (FAB<sup>+</sup>) *m/z*: 600 (MH<sup>+</sup>).

[01205] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.75 (m, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.53-2.05 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.69-4.89 (m, 9H), 6.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.15-7.70 (m, 13H).

PREPARATIVE EXAMPLE 37

[01206] 5(R)-Acetoxymethyl-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one.

[01207] The title compound 5(R)-acetoxymethyl-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (444 mg) was prepared from 5(R)-acetoxymethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one (878 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 48.

[01208] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 361 (M<sup>+</sup>).

[01209] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.82 (m, 1H), 1.28-1.99 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.76-4.90 (m, 9H), 6.50 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.16-7.41 (m, 3H).

PREPARATIVE EXAMPLE 38

[01210] 5(R)-Acetoxymethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one.

[01211] The title compound 5(R)-acetoxymethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]oxazolidin-2-one (436 mg) was prepared from 5(R)-acetoxymethyl-3-[3-fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (442 mg) in the same manner as described for EXAMPLE 49.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

169

[01212] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 356 (M<sup>+</sup>).

[01213] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.29 (t, J=3.4Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.39-3.12 (m, 4H), 3.80-4.96 (m, 5H), 6.14 (s, 1H), 7.27-7.52 (m, 3H).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 39

[01214] 5(R)-3-[4-[(1α,5α,6α)-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one.

[01215] The title compound 5(R)-3-[4-[(1α,5α,6α)-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one (178 mg) was prepared from 5(R)-acetoxymethyl-3-[4-[(1α,5α,6α)-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl] oxazolidin-2-one (436 mg) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 34.

[01216] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 314 (M<sup>+</sup>).

[01217] <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.30 (t, J=3.4Hz, 1H), 2.38-3.13 (m, 4H), 3.51-5.23 (m, 6H), 6.41 (s, 1H), 7.28-7.54 (m, 3H).

#### PREPARATIVE EXAMPLE 40

[01218] 4-[(1α,5α,6α)-6-(N-t-Butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]nitrobenzene.

[01219] The title compound 4-[(1α,5α,6α)-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]nitrobenzene (10.04 g) was prepared from (1α,5α,6α)-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane (9.76 g) and 4-fluoronitrobenzene (5.7 mL) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 1.

[01220] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 319 (M<sup>+</sup>).

[01221] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 319.1532; found, 319.1501.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 41

[01222] 4-[(1α,5α,6α)-6-(N-t-Butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-1-benzyloxycarbonylaminobenzene.

[01223] The title compound 4-[(1α,5α,6α)-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-1-benzyloxycarbonylaminobenzene (10.60 g) was prepared

WO 03/027083

170

PCT/US02/11921

from 4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]nitrobenzene (8.88 g) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 3.

[01224] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 423 (M<sup>+</sup>).

[01225] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 423.2158; found, 423.2139.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 42

[01226] 5(R)-5-Acetoxyethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one.

[01227] The title compound 5(R)-5-acetoxyethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (2.81 g) was prepared from 5(R)-5-acetoxyethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-butylidiphenylsilyl)oxy methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (5.10 g) in the same manner as described for EXAMPLE 48.

[01228] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 343 (M<sup>+</sup>).

[01229] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 343.1420; found, 343.1404.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 43

[01230] 5(R)-5-Acetoxyethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one.

[01231] The title compound 5(R)-5-acetoxyethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyano bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (2.20 g) was prepared from 5(R)-5-acetoxyethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl] oxazolidin-2-one (2.60 g) in the same manner as described for EXAMPLE 49.

[01232] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 338 (M<sup>+</sup>).

[01233] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 338.1267; found, 338.1260.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 44

[01234] 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethyloxazolidin-2-one.

WO 03/027083

PCT/US02/11921

171

[01235] To a suspension of 5(R)-5-acetoxymethyl-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]oxazolidin-2-one (1.93 g) in methanol was added potassium carbonate (788 mg), the mixture was stirred at room temperature for 10 min, and then concentrated in vacuo. After addition of water and 5 % hydrochloric acid to the residue, the resulting mixture extracted with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Treatment of the residue with ethyl acetate gave 5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-hydroxymethylloxazolidin-2-one (1.60 g).

[01236] MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*: 296 (M<sup>+</sup>).

[01237] HRMS (EI<sup>+</sup>) for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): calcd, 296.1161; found, 296.1148.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 45

[01238] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-Butyldiphenylsilyl)oxy]methyl-2-oxobicyclo[3.1.0]hexane.

[01239] To a solution of (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-butylidiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-ene (10.00 g) in tetrahydrofuran (80 mL) was added borane-methyl sulfide complex (3.33 mL) under ice water cooling, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The resulting solution was added water (58 mL), 2.5 N sodium hydroxide solution (17.2 mL), and hydrogen peroxide solution (30%, 4.88 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After dilution the mixture with ice water, the resulting mixture was extracted with ether. The organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous sodium sulfate, and then concentrated in vacuo. To a solution of chromium oxide (5.74 g) in pyridine (57 mL) was added a solution of the above residue in pyridine (10 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 12 hours. After addition of ethyl acetate to the mixture, insoluble materials were filtered off, and then concentrated in vacuo. The ethereal solution of the residue was washed with 1 N hydrochloric acid, water, aqueous sodium hydrogencarbonate and brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo. Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 4:1) of the



WO 03/027083

172

PCT/US02/11921

precipitates gave (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methyl-2-oxobicyclo[3.1.0]hexane (935 mg).

[01240] MS (CI)  $m/z$ : 365 ( $MH^+$ ).

[01241] HRMS (CI) for  $C_{23}H_{29}O_2Si$  ( $MH^+$ ): calcd, 365.1937; found, 365.1947.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 46

[01242] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-Butylidiphenylsilyl)oxy]methyl-2-

[(trifluoromethanesulfonyl)oxy]bicyclo[3.1.0]hex-2-ene.

[01243] The title compound (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methyl-2-[(trifluoromethanesulfonyl)oxy]bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (5.20 g) was prepared from (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methyl-2-oxobicyclo[3.1.0]hexane (4.65 g) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 17.

[01244] MS (CI)  $m/z$ : 497 ( $MH^+$ ).

[01245] HRMS (CI) for  $C_{24}H_{28}F_3O_4Si$  ( $MH^+$ ): calcd, 497.1430; found, 497.1441.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 47

[01246] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-Butylidiphenylsilyl)oxy]methyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-

1,3,2-dioxaboroly)bicyclo[3.1.0]hex-2-ene.

[01247] The mixture of (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methyl-2-[(trifluoromethanesulfonyl)oxy]bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (5.20 g), pinacoldiboron (2.93 g), potassium phenoxide (2.08 g), bis(triphenylphosphine)dichloropalladium (367 mg) and triphenylphosphine (275 mg) in toluene (100 mL) was stirred at 50 °C for 12 hours, and then concentrated in vacuo after insoluble materials were filtered off. Flash chromatography (silica, hexane: ether = 9:1) of the precipitates gave (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaboroly)bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (3.15 g).

[01248] MS (CI)  $m/z$ : 475 ( $MH^+$ ).

[01249] HRMS (CI) for  $C_{29}H_{40}BO_3Si$  ( $MH^+$ ): calcd, 475.2840; found, 475.2842.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 48

[01250] N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

[01251] The title compound N-[5(S)-3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (758 mg) was prepared from N-[5(S)-3-(3-fluoro-4-iodophenyl)-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (1.13 g) and pinacoldiboron (855 mg) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 35.

[01252] MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 378 ( $\text{M}^+$ ).

[01253] HRMS ( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{BFN}_2\text{O}_5$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 378.1762; found, 378.1786.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 49

[01254] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-[(t-Butyldiphenylsilyl)oxy]methyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)bicyclo[3.1.0]hex-2-ene.

[01255] The title compound (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)bicyclo[3.1.0]hex-2-ene was prepared from (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methyl-2-[(trifluoromethanesulfonyl)oxy]bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (124 mg) in the same manner as described for PREPARATIVE EXAMPLE 47.

[01256] MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$ : 474 ( $\text{M}^+$ ).

[01257] HRMS ( $\text{EI}^+$ ) for  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{BO}_3\text{Si}$  ( $\text{M}^+$ ): calcd, 474.2762; found, 474.2799.

#### PREPARATIVE EXAMPLE 50

[01258] (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)bicyclo[3.1.0]hex-2-ene.

[01259] To a solution of (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-butylidiphenylsilyl)oxy]methyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (4.00 g) in methanol (50 mL) was added a solution of 2 M HCl in ether, the mixture was stirred at 60 °C for 20 min, and then concentrated in vacuo. The mixture of the above residue, anhydrous magnesium sulfate (10.10 g) and pinacol (1.99 g) in toluene (50 mL) was stirred at 80 °C for 30 min. After the insoluble materials were filtered off, the mixture was washed with water, dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and then concentrated in vacuo.

WO 03/027083

174

PCT/US02/11921

Flash chromatography (silica, hexane : ethyl acetate = 2:1) of the residue gave (1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolyl)bicyclo[3.1.0]hex-2-ene (1.40 g). Optical resolution of this compound was performed by HPLC using CHIRALPAK AS (hexane : 2-propanol = 50:1, RT= 24.2 min and 26.7 min).

[01260] MS (CI)  $m/z$ : 237 ( $MH^+$ ).

[01261] HRMS (CI) for  $C_{13}H_{22}BO_3$  ( $MH^+$ ): calcd, 237.1662; found, 237.1682.

[01262] The invention has been described herein with reference to certain preferred embodiments. However, as obvious variations thereon will become apparent to those of skill in the art, the invention is not to be considered as limited thereto.

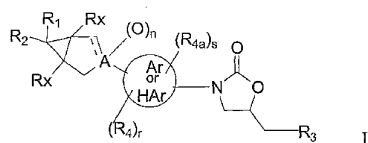
WO 03/027083

175

PCT/US02/11921

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of the following formula I:



its enantiomer, diastereomer, or pharmaceutically acceptable salt, hydrate or prodrug thereof wherein:

A represents C (when --- is present), CH, or N (when --- is not present);

--- represents a bond;

R represents hydrogen, or C<sub>1-6</sub> alkyl;

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> independently represent

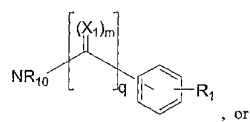
- i) hydrogen,
- ii) NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>,
- iii) CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, C(R)<sub>2</sub>OR<sub>14</sub>, CH<sub>2</sub>NHR<sub>14</sub>,
- iv) C(=O)R<sub>13</sub>, C(=NOH)H, C(=NOR<sub>13</sub>)H, C(=NOR<sub>13</sub>)R<sub>13</sub>, C(=NOH)R<sub>13</sub>,  
C(=O)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, C(=NOH)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, NHC(=X<sub>1</sub>)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, (C=NH)R<sub>7</sub>,  
N(R<sub>13</sub>)C(=X<sub>1</sub>)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, COOR<sub>13</sub>, SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, N(R<sub>13</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>, N(R<sub>13</sub>)COR<sub>14</sub>, or (C<sub>1-6</sub>alkyl)CN, CN, CH=C(R)<sub>2</sub>, OH, C(=O)CHR<sub>13</sub>, C(=NR<sub>13</sub>)R<sub>13</sub>, NHC(=X<sub>1</sub>)R<sub>13</sub>;

WO 03/027083

176

PCT/US02/11921

v)



vi) C<sub>5-10</sub> heterocycle optionally substituted with 1-3 groups of R<sub>7</sub>, which may be attached through either a carbon or a heteroatom;



represents aryl or heteroaryl, heterocycle, heterocyclyl or heterocyclic,

R<sub>x</sub> represents hydrogen or C<sub>1-6</sub> alkyl;

R<sub>3</sub> represent

- i) NH(C=X<sub>2</sub>)R<sub>12</sub>,
- ii) NHSO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>,
- iii) NH(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>aryl,
- iv) NH(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>heteroaryl,
- v) S(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>aryl,
- vi) S(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>heteroaryl,
- vii) O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>aryl, or
- viii) O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>heteroaryl;

R<sub>4</sub> and R<sub>4a</sub> independently represent

- i) hydrogen,
- ii) halogen,
- iii) C<sub>1-6</sub> alkoxy, or
- iv) C<sub>1-6</sub> alkyl

r and s independently are 1-3, with the provision that when (R<sub>4a</sub>)<sub>s</sub> and (R<sub>4</sub>)<sub>r</sub> are attached to an Ar or HAr ring the sum of r and s is less than or equal to 4;

R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> independently represent

- i) hydrogen,
- ii) C<sub>1-6</sub> alkyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, amino, imino, hydroxyamino, alkoxyamino, C<sub>1-6</sub> acyloxy, C<sub>1-6</sub> alkylsulfenyl, C<sub>1-6</sub> alkylsulfinyl, C<sub>1-6</sub> alkylsulfonyl, aminosulfonyl, C<sub>1-6</sub> alkylaminosulfonyl, C<sub>1-6</sub> dialkylaminosulfonyl, 4-morpholinylsulfonyl, phenyl, pyridine, 5-isoxazolyl, ethylenyloxy, or ethynyl, said phenyl and pyridine optionally substituted with 1-3 halogen, CN, OH, CF<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub> alkyl or C<sub>1-6</sub> alkoxy;
- iii) C<sub>1-6</sub> acyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, SH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, naphthalenoxy, phenoxy, amino, C<sub>1-6</sub> acylamino, hydroxylamino, alkoxyamino, C<sub>1-6</sub> acyloxy, aralkyloxy, phenyl, pyridine, C<sub>1-6</sub> alkylcarbonyl, C<sub>1-6</sub> alkylamino, C<sub>1-6</sub> dialkylamino, C<sub>1-6</sub> hydroxyacyloxy, C<sub>1-6</sub> alkylsulfenyl, phthalimido, maleimido, succinimido, said phenoxy, phenyl and pyridine optionally substituted with 1-3 groups of halo, OH, CN, C<sub>1-6</sub> alkoxy, amino, C<sub>1-6</sub> acylamino, CF<sub>3</sub> or C<sub>1-6</sub> alkyl;
- iv) C<sub>1-6</sub> alkylsulfonyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, amino, hydroxylamino, alkoxyamino, C<sub>1-6</sub> acyloxy, or phenyl; said phenyl optionally substituted with 1-3 groups of halo, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, amino, C<sub>1-6</sub> acylamino, CF<sub>3</sub> or C<sub>1-6</sub> alkyl;
- v) arylsulfonyl optionally substituted with 1-3 of halogen, C<sub>1-6</sub> alkoxy, OH or C<sub>1-6</sub> alkyl;
- vi) C<sub>1-6</sub> alkoxy carbonyl optionally substituted with 1-3 of halogen, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> acyloxy, or phenyl, said phenyl optionally substituted with 1-3 groups of halo, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, amino, C<sub>1-6</sub> acylamino, CF<sub>3</sub> or C<sub>1-6</sub> alkyl;

- vii) aminocarbonyl, C1-6 alkylaminocarbonyl or C1-6 dialkylaminocarbonyl, said alkyl groups optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, C1-6 alkoxy or phenyl
- viii) five to six membered heterocycles optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, CN, amino, C1-6 acylamino, C1-6 alkylsulfonylamino, C1-6 alkoxycarbonylamino, C1-6 alkoxy, C1-6 acyloxy or C1-6 alkyl, said alkyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, or C1-6 alkoxy;
- ix) C3-6 cycloalkylcarbonyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, C1-6 alkoxy or CN;
- x) benzoyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, C1-6 alkoxy, C1-6 alkyl, CF<sub>3</sub>, C1-6 alkanoyl, amino or C1-6 acylamino;
- xi) pyrrolylcarbonyl optionally substituted with 1-3 of C1-6 alkyl;
- xii) C1-2 acyloxyacetyl where the acyl is optionally substituted with amino, C1-6 alkylamino, C1-6 dialkylamino, 4-morpholino, 4-aminophenyl, 4-(dialkylamino)phenyl, 4-(glycylamino)phenyl; or

R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> taken together with any intervening atoms can form a 3 to 7 membered heterocyclic ring containing 1-2 heteroatoms independently chosen from O, S, SO, SO<sub>2</sub>, N, or NR<sub>8</sub>;

R<sub>7</sub> represent

- i) hydrogen, halogen, OH, C1-6 alkoxy, C1-6 alkyl, alkenyl,
- ii) amino, C1-6 alkylamino, C1-6 dialkylamino, hydroxylamino or C1-2 alkoxyamino all of which can be optionally substituted on the nitrogen with C1-6 acyl, C1-6 alkylsulfonyl or C1-6 alkoxycarbonyl, said acyl and alkylsulfonyl optionally substituted with 1-2 of halogen or OH;

R<sub>8</sub> and R<sub>9</sub> independently represents

- i) H, CN,

WO 03/027083

PCT/US02/11921

179

- ii) C<sub>1-6</sub> alkyl optionally substituted with 1-3 halogen, CN, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> acyloxy, or amino,
- iii) phenyl optionally substituted with 1-3 groups of halogen, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy; or

R<sub>7</sub> and R<sub>8</sub> taken together can form a 3-7 membered ring optionally interrupted with 1-2 heteroatoms chosen from O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, and NR<sub>8</sub>;

X<sub>1</sub> represents O, S or NR<sub>13</sub>, NCN, or NSO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>

X<sub>2</sub> represents O, S, NH or NSO<sub>2</sub>R<sub>14</sub>;

R<sub>10</sub> represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl or CO<sub>2</sub>R<sub>15</sub>;

R<sub>11</sub> represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> alkanoyl, halogen, amino, C<sub>1-6</sub> acylamino, C<sub>1-6</sub> alkoxy, OH or CF<sub>3</sub>, NHC<sub>1-6</sub> alkyl, or N(C<sub>1-6</sub> alkyl)<sub>2</sub>, where said alkyl may be substituted with 1-3 groups of halo, OH or C<sub>1-6</sub> alkoxy;

R<sub>12</sub> represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> alkylamino, C<sub>1-6</sub> alkoxy or C<sub>1-6</sub> dialkylamino, where said alkyl may be substituted with 1-3 groups of halo, OH or C<sub>1-6</sub> alkoxy;

Each R<sub>13</sub> represents independently hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, SR<sub>8</sub>, S(O)R<sub>8</sub>, S(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub>, CN, C<sub>1-6</sub> alkylS(O)R, C<sub>1-6</sub> alkoxy carbonyl, hydroxycarbonyl, C<sub>1-6</sub> acyl,

C<sub>3-7</sub> membered carbon ring optionally interrupted with 1-4 heteroatoms chosen from O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH and NR<sub>8</sub> where said C<sub>1-6</sub> alkyl or C<sub>1-6</sub> acyl groups may be independently substituted with 0-3 halogens, hydroxy, N(R)<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R, C<sub>6-10</sub> aryl, C<sub>5-10</sub> heteroaryl, or C<sub>1-6</sub> alkoxy groups;



WO 03/027083

180


PCT/US02/11921

When two R<sub>13</sub> groups are attached to the same atom or two adjacent atoms they may be taken together to form a 3-7 membered ring optionally interrupted with 1-2 heteroatoms chosen from O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NH, and NR<sub>8</sub>;

R<sub>14</sub> represents amino, C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>1-6</sub> haloalkyl, five to six membered heterocycles or phenyl, said phenyl and heterocycles optionally substituted with 1-3 group of halo, C<sub>1-6</sub> alkoxy, C<sub>1-6</sub> acylamino, or C<sub>1-6</sub> alkyl, hydroxy and/or amino, said amino and hydroxy optionally protected with an amino or hydroxy protecting group;

R<sub>15</sub> is C<sub>1-6</sub> alkyl or benzyl said benzyl optionally substituted with 1-3 groups of halo, OH, C<sub>1-6</sub> alkoxy, amino, C<sub>1-6</sub> acylamino, or C<sub>1-6</sub> alkyl; and

m, n, and q represents 0-1.

2. A compound according to claim 1 wherein A is CH.
3. A compound according to claim 1 wherein A is C and --- is present.
4. A compound according to claim 1 wherein A is N.
5. A compound according to claim 1 wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> independently represent H, NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, CN, OH, C(R)<sub>2</sub>OR<sub>14</sub>, NHC(=X1)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, C(=NOH)N(R<sub>13</sub>)<sub>2</sub>, or CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>.
6. A compound according to claim 1 wherein  is phenyl, pyridine, pyrimidine, or piperidine.
7. A compound according to claim 5 wherein one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is H and the other is NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

- $$\text{NR}_{10} - \left[ \text{C} \begin{array}{l} \text{= (X}_1\text{)}_m \\ \text{---} \end{array} \right]_q - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{R}_{11}$$

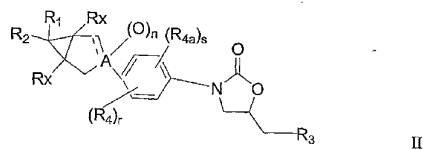
WO 03/027083

PCT/US02/11921

182

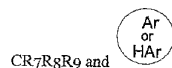
wherein  $R_{10}$ ,  $X_1$ ,  $m$ ,  $q$ , and  $R_{11}$  are as described in claim 1.

12. A compound according to claim 1, of the structural formula II:



wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{4a}$ , and  $R_x$  are as described in claim 1 and  $A$  is  $N$ .

13. A compound according to claim 12 wherein  $R_1$  and  $R_2$  independently represent  $H$ ,  $NR_5R_6$ ,  $CN$ ,  $OH$ ,  $C(R)_2OR_{14}$ ,  $NHC(=X_1)N(R_{13})_2$ ,  $C(=NOH)N(R_{13})_2$ , or

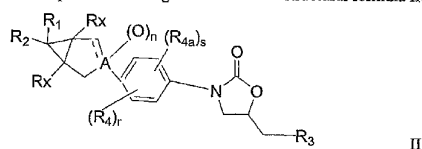


is phenyl, pyridine, pyrimidine, or piperidine.

14. A compound according to claim 13 wherein one of  $R_1$  and  $R_2$  is  $H$  and the other is  $NR_5R_6$ .

15. A compound according to claim 13 wherein one of  $R_1$  and  $R_2$  is  $H$  and the other is  $CN$ .

16. A compound according to claim 1 of the structural formula II:



WO 03/027083

PCT/US02/11921

183

wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{4a}$ , and  $R_x$  are as described herein and A is C wherein --- is present.

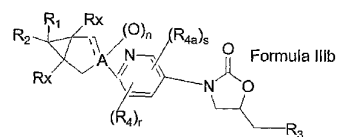
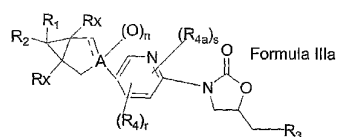
17. A compound according to claim 16 wherein  $R_1$  and  $R_2$  independently represent H,  $NR_5R_6$ , CN, OH,  $C(R)_2OR_{14}$ ,  $NHC(=X1)N(R_{13})_2$ ,  $C(=NOH)N(R_{13})_2$ , or

$CR_7R_8R_9$  and  $\begin{array}{c} \text{Ar} \\ \text{or} \\ \text{HAr} \end{array}$  is phenyl, pyridine, pyrimidine, or piperidine.

18. A compound according to claim 17 wherein one of  $R_1$  and  $R_2$  is H and the other is  $NR_5R_6$ .

19. A compound according to claim 17 wherein one of  $R_1$  and  $R_2$  is H and the other is CN.

20. A compound according to claim 1 of the structural formula IIIa or IIIb:



wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{4a}$ , and  $R_x$  are as described herein and A is N.

WO 03/027083

184

PCT/US02/11921

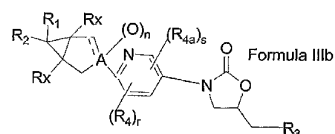
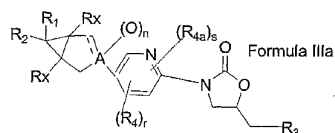
21. A compound according to claim 20 wherein  $R_1$  and  $R_2$  independently represent H,  $NR_5R_6$ , CN, OH,  $C(R)_2OR_{14}$ ,  $NHC(=X)N(R_{13})_2$ ,  $C(=NOH)N(R_{13})_2$ , or

$CR_7R_8R_9$  and  $\begin{array}{c} \text{Ar} \\ \text{or} \\ \text{HAr} \end{array}$  is phenyl, pyridine, pyrimidine, or piperidine.

22. A compound according to claim 21 wherein one of  $R_1$  and  $R_2$  is H and the other is  $NR_5R_6$ .

23. A compound according to claim 21 wherein one of  $R_1$  and  $R_2$  is H and the other is CN.

24. A compound according to claim 1 of the structural formula IIIa or IIIb:



wherein  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_{4a}$ , and  $R_x$  are as described herein and A is C wherein --- is present.

25. A compound according to claim 24 wherein  $R_1$  and  $R_2$  independently represent H,  $NR_5R_6$ , CN, OH,  $C(R)_2OR_{14}$ ,  $NHC(=X)N(R_{13})_2$ ,  $C(=NOH)N(R_{13})_2$ , or

$CR_7R_8R_9$  and  $\begin{array}{c} \text{Ar} \\ \text{or} \\ \text{HAr} \end{array}$  is phenyl, pyridine, pyrimidine, or piperidine.

26. A compound according to claim 25 wherein one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is H and the other is NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>.

27. A compound according to claim 25 wherein one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is H and the other is CN.

28. A compound which is:

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzylloxyacetyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-hydroxyacetyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzylloxyacetyl-N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-hydroxyacetyl-N-methyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

186

PCT/US02/11921

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(N-Benzyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thiourea,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-isoxazolyl)oxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Acetylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

PCT/US02/11921

187

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Benzoylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-phenylsulfonylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methanesulfonylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-carbamoylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Carboxyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-Iminoethyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Bromomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[4-[1-(5(S)-Acetylaminomethyl-2-oxooxazolidin-3-yl)-3-fluoro]phenyl-(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-yl]methylpyridinium bromide,



N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-succinimidoyloxycarbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Carbamoyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxycarbonyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N',N''-Bis(benzoyloxycarbonyl)guanigino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-guanidino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methylcarbamoyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Dimethylcarbamoyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(piperidin-1-yl)carbonyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(morpholin-4-yl)carbonyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[N-(2-hydroxyethyl)carbamoyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

PCT/US02/11921

189

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(2-Aminoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-hydroxyethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Acetyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

(E)-N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

(Z)-N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(methoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(t-Butoxycarbonylmethyloxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(Carboxymethyloxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

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

N-[[5(S)-3-{4-[(1R,5R,6S)-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]acetamide,

WO 03/027083

190

PCT/US02/11921

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Aminobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide hydrochloride,

N-[[5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-Aminobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-Aminobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-Aminobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-Aminobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1R,5R,6S)-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1S,5S,6R)-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

PCT/US02/11921

191

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1R,5R,6S)-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1S,5S,6R)-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

192

PCT/US02/11921

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,4 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

(E)-N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)aminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

(Z)-N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)aminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(methoxy)ethoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(Dimethylamino)ethoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(3-(Dimethylamino)propoxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(N-(4-morpholinyl)imino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

193

PCT/US02/11921

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(1-t-Butoxycarboxyl-1-methyl)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(1-Carboxyl-1-methyl)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-hydroxyethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(5-tetrazolylmethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide N-Oxide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Ethenyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-Butyldimethylsilyloxy)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(2-hydroxyethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1,2-Dihydroxyethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

PCT/US02/11921

194

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(2-(*t*-Buthyldimethylsilyl)oxy)-1-hydroxyethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(*t*-Buthyldimethylsilyl)oxy)acetyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxyacetyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2,3-Dihydroxy)propyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(1,3-Dihydroxy)propyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-(2-hydroxyethoxy))ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(Cyanomethyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-methylthio)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-methylsulfinyl)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-methylsulfonyl)ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

195

PCT/US02/11921

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Aminomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(hydroxyethyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(2-Aminoethyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(pyridin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-Cyanopyridin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(5-Cyanopyridin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-Cyanopyrazin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(pyrimidin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(4-Aminopyrimidin-2-yl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,



WO 03/027083

196

PCT/US02/11921

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanomethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2,3-dihydroxy)propyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(1,3-dihydroxy)propyloxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-(2-(2-hydroxyethoxy))ethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-hydroxyethoxy)iminomethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]difluoroacetamide,

WO 03/027083

197

PCT/US02/11921

5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-(methoxythiocarbonyl)aminomethyloxazolidin-2-one,

5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-(isoxazol-3-yl)oxymethyloxazolidin-2-one,

5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-(isoxazol-3-yl)aminomethyloxazolidin-2-one,

5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-(isoxazol-3-yl)aminomethyloxazolidin-2-one,

5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)aminomethyloxazolidin-2-one,

5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-(1,2,4-oxadiazol-3-yl)aminomethyloxazolidin-2-one, or

5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-(pyridin-2-yl)aminomethyloxazolidin-2-one.

29. A compound selected from the group consisting of:

5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one,

5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one,

5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one,

WO 03/027083

198

PCT/US02/11921

5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-[N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one,

5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one,

5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(N-Cyano-1-iminoethyl)amino]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(5-Amino-4-cyano-1,3-oxazol-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(5-Amino-4-cyano-1,3-oxazol-2-yl)bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(Hydroxyimino)methyl]bicyclo[3.1.0]hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-2-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

WO 03/027083

199

PCT/US02/11921

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer A),

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer A),

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer B),

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide (diastereomer B),

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(1-Cyano-2-dimethylamino)ethen-1-yl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, or

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(3-Amino-1H-pyrazol-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide.

30. A compound selected from the group consisting of:

(E)-N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[Amino (hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

(Z)-N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[Amino (hydroxyimino)methyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[1-(2-*t*-Butyldiphenylsilyloxy-1-hydroxy)ethyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-(*t*-Butyldiphenylsilyl)oxy)acetyl]-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[5-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-2-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[5-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(*t*-Butyldiphenylsilyl)oxy]methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-2-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[5-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-2-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(hydroxyimino)methyl]bicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[3,5-Difluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-formylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-Cyanoethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(1-Cyano-1-methylethyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one,

5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)amino]methyloxazolidin-2-one,

N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Hydroxymethylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(Hydroxyimino)methylbicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide,

N-[5(S)-3-[6-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]pyridin-3-yl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide,

WO 03/027083

202

PCT/US02/11921

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide,

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-(N-Benzyl-N-t-butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3,5-difluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide, or

N-[5(S)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]thioacetamide.

31. A compound selected from the group consisting of:

N-[5(S)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-thiocarbamoylbicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-2-oxooxazolidin-5-ylmethyl]acetamide,

5(R)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(2-tetrahydropyranyl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin,

5(R)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-hydroxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one,

5(R)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one,

5(R)-3-[3-Fluoro-4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-methoxymethyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]phenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one,

5(R)-3-[4-[(1 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-6-(t-Butoxycarbonyl)amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[(isoxazolyl-3-yl)oxy]methyloxazolidin-2-one,

5(S)-3-[4-[(1R,5R,6S)-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one, or

5(S)-3-[4-[(1S,5S,6R)-6-Cyanobicyclo[3.1.0]hex-2-en-3-yl]-3-fluorophenyl]-5-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-(1,2,4-oxadiazolyl-3-yl)]aminomethyloxazolidin-2-one.

32. A pharmaceutical composition comprised of a compound in accordance with claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

32. A pharmaceutical composition comprised of a compound in accordance with claim 1 in combination with a pharmaceutically acceptable carrier.

33. A pharmaceutical composition produced by combining a compound in accordance with claim 1 with a pharmaceutically acceptable carrier.

34. A method of treating or preventing a bacterial infection in a mammalian patient in need thereof, comprising administering to said patient an effective amount of a compound of claim 1.

35. A method for the preparation of a compound of claim 1, wherein A is a nitrogen atom and the 3-azabicyclo[3.1.0]hexane has a 6-amino substituent, the method comprising:

1) reacting a 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane having a protected 6-amino substituent with an aryl or heteroaryl compound bearing a nitro group and a leaving group;

2) reducing the product from step 1) to the corresponding amino compound, and protecting the resulting amino group;

3) reacting the protected amino aryl or heteroaryl product from step 2) with a strong base and then condensing with a glycidyl ester to form a 5-hydroxymethyloxazolidinone as a product;

4) converting the 5-hydroxymethyloxazolidinone from step 3) to a 5-aminomethyloxazolidinone by first converting the hydroxy group to an activated leaving group, displacing the leaving group with sodium azide, and then reducing the resulting 5-azidomethyloxazolidinone to the amine; and



5) acylating the 5-aminooxazolidinone from step 4) and converting the amino substituent to R<sub>3</sub>.

36. A method according to claim 35, wherein the product from step 5) is further subjected to reductive alkylation, alkylation, or acylation.

37. A method according to claim 35, wherein the protected amino aryl or heteroaryl product from step 2), after reaction with a strong base, is reacted with a racemic glycidyl ester to prepare a racemic oxazolidinone.

38. A method according to claim 37, wherein the protected amino aryl or heteroaryl product from step 2), after reaction with a strong base, is reacted with a chiral glycidyl ester to prepare chiral oxazolidinone.

39. A method according to claim 38, wherein the chiral glycidylester is an R-glycidylester.

40. A method according to claim 38, wherein the chiral glycidylester is an S-glycidylester.

41. A method for the preparation of a compound of claim 1, wherein A is a nitrogen atom and the 3-azabicyclo[3.1.0]hexane has a 6-carbon substituent, the method comprising:

1) reacting a 6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane having a protected 6-hydroxyl or 6-alkyl substituent with an aryl or heteroaryl compound bearing a nitro group and a leaving group;

2) reducing the product from step 1) to the corresponding amino compound, and protecting the resulting amino group;

3) reacting the protected amino aryl or heteroaryl product from step 2) with a strong base and then condensing with a glycidyl ester to form a 5-hydroxymethyloxazolidinone as a product;

4) converting the 5-hydroxymethyloxazolidinone from step 3) to a 5-aminomethyloxazolidinone by first converting the hydroxy group to an activated leaving group, displacing the leaving group with sodium azide, and then reducing the resulting 5-azidomethyloxazolidinone to the amine; and

5) acylating the 5-aminomethyloxazolidinone from step 4) and converting the amino substituent to  $R_3$ .

42. A method according to claim 41, wherein the protected aminoaryl or heteroaryl product from step 2), after reaction with a strong base, is reacted with a racemic glycidyl ester to prepare a racemic oxazolidinone.

43. A method according to claim 41, wherein the protected aminoaryl or heteroaryl product from step 2), after reaction with strong base, is reacted with a chiral glycidyl ester to prepare a chiral oxazolidinone.

44. A method according to claim 43, wherein the chiral glycidylester is an R-glycidylester.

45. A method according to claim 43, wherein the chiral glycidylester is an S-glycidylester.

46. A method for preparation of a compound of claim 1, wherein the 3-azabicyclo[3.1.0] hexane has a protected hydroxyl group in the 6-position, the method comprising:

- 1) removing the protecting group to provide the free hydroxyl group;
- 2) activating the hydroxy group displacement with a nucleophilic substituent by converting the hydroxyl group to a leaving group; and
- 3) reacting the product from step 2) to replace the leaving group with a nucleophilic group.

WO 03/027083

206

PCT/US02/11921

47. A method for preparation of a compound of claim 1, wherein the 3-azabicyclo-[3.1.0]hexane has a protected hydroxyl group in the 6-position, the method comprising:

- 1) removing the protecting group to provide the free hydroxyl group;
- 2) oxidizing the hydroxyl group to the aldehyde;
- 3) further oxidizing the aldehyde group to the carboxylic acid; and
- 4) converting the carboxylic acid to a leaving group and treating with a nucleophile to introduce a nucleophilic group into the 6-position.

48. A method for the preparation of a compound of claim 1, wherein A contains a carbon atom and the 3-azabicyclo[3.1.0]hexane has a 6-amino substituent, the method comprising:

- 1) reacting a protected 3-trifluoromethanesulfonyl-6-amino-bicyclo[3.1.0]hexene with a substituted 2-oxo-3-(4-trimethylstannylphenyl)-5-substituted oxazolidinone to produce a cross-coupled product; and
- 2) reducing the double bond by hydrogenation to produce the bicyclo[3.1.0]hexane.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/11921
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D263/24		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02 006278 A (RANBAXY LABORATORIES LIMITED, INDIA) 24 January 2002 (2002-01-24) example 2: core II, method A: i,j; core III, method A: i,j page 17, line 5 -page 70, line 24 -----	1,4-7,9, 12-14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not to conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 7 March 2003		Date of mailing of the international search report 19/03/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentstrasse NL - 2250 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 apo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Richter, H

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No.	
Information on patent family members		PCT/US 02/11921	
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02006278 8 A		NONE	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

C 0 7 D 413/14

F I

C 0 7 D 413/14

テーマコード(参考)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,P T,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ハモンド, ミルトン エル.

アメリカ合衆国 0 8 8 7 6 ニュージャージー州, ブランチバーグ, ストニー ブルック ロ  
ード 5 0

F ターム(参考) 4C056 AA02 AB01 AC02 AD01 AE02 BA11 BB04 BC03

4C063 AA01 AA03 BB06 CC52 DD03 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC69 GA09 GA12 MA01 MA04 NA14

ZB35