



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0021076

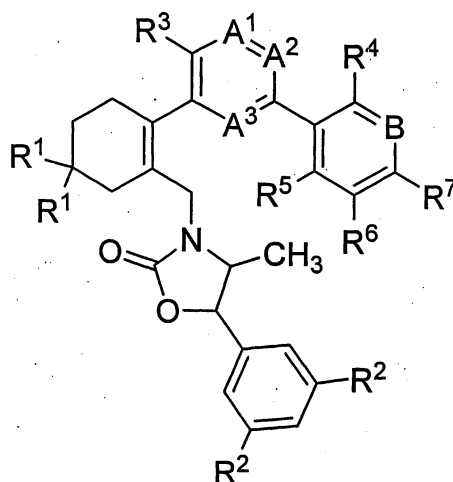
(51)⁷ C07D 263/18, A61K 31/421, A61P 9/00, (13) B
C07D 263/08, 413/10

-
- | | | | | | |
|------|---|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2015-01910 | (22) | 29.01.2014 | | |
| (86) | PCT/KR2014/000889 | 29.01.2014 | (87) | WO2014/119947 | 07.08.2014 |
| (30) | 10-2013-0011206 | 31.01.2013 | KR | | |
| | 10-2014-0011555 | 29.01.2014 | KR | | |
| (45) | 25.06.2019 | 375 | (43) | 25.11.2015 | 332 |
| (73) | CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP. (KR)
8, Chungjeong-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-756, Republic of Korea | | | | |
| (72) | LEE, Jae Kwang (KR), OH, Jung Taek (KR), LEE, Jae Won (KR), LEE, Seo Hee (KR), KIM, Il-Hyang (KR), LEE, Jae Young (KR), BAE, Su Yeal (KR), LEE, Se Ra (KR), KIM, Yun Tae (KR) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD) | | | | |
-

(54) HỢP CHẤT XYCLOHEXEN ĐƯỢC THẾ Ở VỊ TRÍ BIARYL HOẶC BIARYL DỊ VÒNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN VẬN CHUYỂN CHOLESTERYLESTE (CETP) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất xyclohexen được thế ở vị trí biaryl hoặc biaryl dị vòng có công thức I, chất đồng phân lập thể, muối dược dụng của chúng. Hợp chất theo sáng chế thể hiện hiệu quả ức chế protein vận chuyển cholesteryleste (CETP) do đó làm tăng mức cholesterol lipoprotein mật độ cao (HDL) và làm giảm mức cholesterol lipoprotein mật độ thấp (LDL). Dược phẩm có chứa hợp chất trên dùng để phòng và điều trị bệnh rối loạn lipid máu hoặc bệnh liên quan đến rối loạn lipid máu.

Công thức hóa học I



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất xyclohexen được thế ở vị trí biaryl hoặc biaryl dị vòng, và cụ thể hơn là hợp chất xyclohexen được thế ở vị trí biaryl hoặc biaryl dị vòng có hoạt tính ức chế protein vận chuyển cholesteryleste (CETP), đồng phân của hợp chất này, muối được dụng của hợp chất này, được phẩm chứa các chất này, và phương pháp điều chế hợp chất xyclohexen được thế ở vị trí biaryl hoặc biaryl dị vòng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Rối loạn lipid máu thường là tình trạng mức độ cholesterol trong máu cao, không kèm triệu chứng biểu hiện. Tuy nhiên, rối loạn lipid máu là tình trạng rất nghiêm trọng, bởi vì nó gây đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim và xơ cứng động mạch. Statin, loại thuốc thường được sử dụng để điều trị tăng lipid máu, có tác dụng điều trị chủ yếu làm giảm cholesterol lipoprotein mật độ thấp (LDL-C), nhưng lại không có hiệu quả trong ngăn ngừa bệnh tim mạch. Một nghiên cứu gần đây cho thấy không chỉ sự hạ thấp mức LDL-C, mà sự gia tăng mức cholesterol lipoprotein mật độ cao (HDL-C) đều có hiệu quả trong việc ngăn ngừa bệnh tim mạch (theo Goldbourt và cộng sự, 1997, 17, 107-113). Trong số các loại thuốc được sử dụng để làm tăng mức HDL-C thì niacin có hiệu quả nhất. Tuy nhiên, loại thuốc này cần phải được dùng với liều lượng tương đối lớn và gây ra những tác dụng phụ như đỏ mặt (theo Taylor và cộng sự, Circulation, 2004, 110, 3512-3517).

Trong khi đó, CETP là một protein tham gia vận chuyển cholesteryleste (vận chuyển cholesterol từ mô ngoại biên tới gan). Khi CETP bị ức chế, mức HDL-C có thể tăng lên một cách hiệu quả, do đó ngăn ngừa bệnh tim mạch. Do vậy, việc phát triển các hợp chất có khả năng ức chế hoạt động của CETP là rất quan trọng (theo Barter và cộng sự, Arterioscler Thromb Vase Biol, 2003, 23, 160-167).

Các chất ức chế CETP được phát triển đến nay bao gồm torcetrapib (đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 02/088085), anacetrapib (đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2006/014357) và evacetrapib (đơn sáng chế công bố tại Mỹ số 2010/0331309), các

chất này có cấu trúc tương tự nhau. Ngoài ra còn có dalcetrapib (đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 98/35937), là dẫn xuất benzenethiol, được biết đến như một chất ức chế CETP.

Tuy nhiên, trong số các chất ức chế CETP, torcetrapib (Pfizer) làm tăng huyết áp và tăng tỷ lệ tử vong, và do đó bị ngừng thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III. Torcetrapib được báo cáo có tác dụng phụ như trên vì nó làm tăng hormon như aldosteron và corticosteron, kèm theo huyết áp cao, và tăng độ dày của các thành mạch máu gây ra viêm, do đó làm tăng tỷ lệ tử vong (theo Forrest và cộng sự, *British Journal of Pharmacology*, 2008, 1-9).

Chất ức chế CETP khác là dalcetrapib (Roche) cũng đã bị dừng thử nghiệm lâm sàng ở giai đoạn III do không đủ hiệu quả, dù nó không có tác dụng phụ giống như torcetrapib (theo Alyse S Goldberg và cộng sự, *Drug Design Development and Therapy*, 2012, 6, 251-259).

Gần đây, các kết quả thử nghiệm giai đoạn III DEFINE (xác định khả năng dung nạp và tính hiệu quả của anacetrapib trong việc ức chế CETP) đối với anacetrapib (Merck) đã chỉ ra rằng trong trường hợp bệnh nhân được sử dụng anacetrapib, mức HDL-C tăng 138% và mức LDL-C giảm 40% (theo Philip Barter và cộng sự, *The New England Journal of Medicine*, 2010, 363, 2406-2415). Dựa trên kết quả này, Merck đã thực hiện các thử nghiệm lâm sàng trên khoảng 30.000 người để kiểm tra xem việc sử dụng anacetrapib có cải thiện bệnh tim mạch hay không (ClinicalTrials.gov, NCT01252953).

Thêm vào đó, kết quả thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II với evacetrapib (Lilly) cho thấy evacetrapib làm tăng mức HDL-C phụ thuộc liều sử dụng và không gây tác dụng phụ như cao huyết áp. Gần đây, evacetrapib bước vào thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III trên 10.000 người (ClinicalTrials.gov, NCT01687998).

Những nỗ lực đã được thực hiện nhằm tạo ra chất ức chế CETP có nhiều ưu điểm hơn so với các chất ức chế CETP đã hoặc đang được phát triển. Những ưu điểm này có thể là hiệu quả xuất sắc, làm giảm tác dụng phụ, tăng tính khả dụng sinh học, làm giảm hiệu ứng thực phẩm, v.v...

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất xyclohexen được thế ở vị trí biaryl hoặc biaryl dị vòng, đồng phân của nó, hoặc muối được dụng của nó.

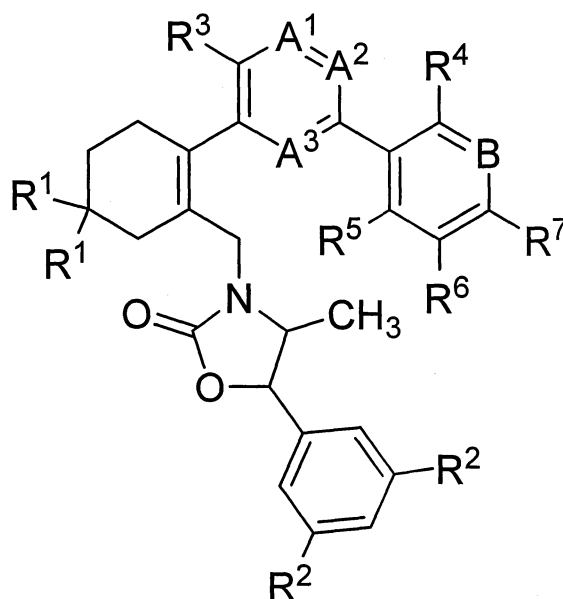
Mục đích tiếp theo của sáng chế là đề xuất được phẩm có chứa hợp chất xyclohexen được thế ở vị trí biaryl hoặc biaryl dị vòng vốn có ít tác dụng phụ và có thể ức chế hiệu quả CETP, đồng phân của hợp chất trên, hoặc muối được dụng của hợp chất trên.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất hợp chất trên, đồng phân hoặc muối được dụng của hợp chất trên dùng để điều chế được phẩm, và phương pháp điều chế hợp chất, đồng phân hoặc muối được dụng của hợp chất trên.

Hợp chất ức chế CETP

Theo phương án thực hiện thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất xyclohexen được thế ở vị trí biaryl hoặc biaryl dị vòng như ở công thức hóa học I, đồng phân của nó, hoặc muối được dụng của nó.

Công thức hóa học I:



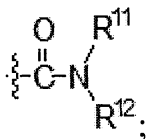
Trong đó:

R¹ là -H hoặc -C₁-C₃ alkyl;

R^2 là -H, halogen hoặc $-C_1-C_3$ alkyl;

R^3, R^4, R^5 và R^6 độc lập với nhau, là -H, halogen, $-\text{NO}_2$, $-C_1-C_3$ alkyl, hoặc $-\text{OC}_1-C_3$ alkyl;

R^7 là -H, $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^8$, hoặc



R^8 là -H hoặc $-C_1-C_3$ alkyl;

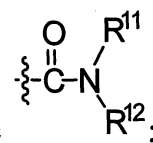
R^{11} và R^{12} độc lập với nhau, là -H hoặc $-C_1-C_3$ alkyl, hoặc có thể tạo thành vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh, trong đó vòng không thơm có thể chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại N hoặc O, và một hoặc nhiều -H trong vòng không thơm có thể được thế bởi halogen hoặc -OH;

A^1, A^2 và A^3 độc lập với nhau, là N hoặc CR^9 , trong đó nếu A^2 hoặc A^3 là N thì A^1 là CR^9 ;

R^9 là -H, halogen, $-C_1-C_3$ alkyl hoặc $-\text{OC}_1-C_3$ alkyl;

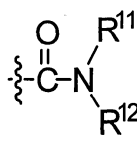
B là N hoặc CR^{10} ;

R^{10} là -H, halogen, $-C_1-C_3$ alkyl; $-\text{OC}_1-C_3$ alkyl, $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^8$, hoặc



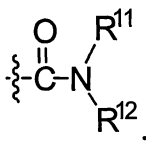
được tạo thành với một hoặc nhiều nguyên tử -H trong $-C_1-C_3$ alkyl hoặc $-C_1-C_3$ alkyl có thể được thế bởi -F hoặc $-\text{CH}_3$, và nếu R^7 là -H, thì B là CR^{10} , và R^{10} là -

$(\text{C}=\text{O})\text{OR}^8$ hoặc



, còn nếu R^7 không phải là -H, thì R^{10} không thể là $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^8$

hoặc



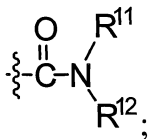
Theo phương án thực hiện thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất của công thức hóa học I, đồng phân của nó, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là -H hoặc $-\text{CH}_3$;

R^2 là -F hoặc $-\text{CF}_3$;

R^3 , R^4 , R^5 và R^6 độc lập với nhau, là -H, -F, -Cl, $-\text{NO}_2$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_3$ hoặc $-\text{OCH}_3$;

R^7 là -H, $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}^8$, hoặc



R^8 là -H, $-\text{CH}_3$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

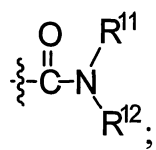
R^{11} và R^{12} độc lập với nhau, là -H, $-\text{CH}_3$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ hoặc có thể tạo thành vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh, trong đó vòng không thơm có thể chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại N hoặc O, và một hoặc nhiều nguyên tử -H trong vòng không thơm có thể được thế bởi -F hoặc -OH;

A^1 , A^2 và A^3 độc lập với nhau, là N hoặc CR^9 , trong đó nếu A^2 hoặc A^3 là N, thì A^1 là CR^9 ;

R^9 là -H, -F, -Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$ hoặc $-\text{OCH}_3$;

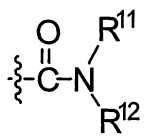
B là N hoặc CR^{10} ;

R^{10} là -H, -F, -Cl, $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, hoặc



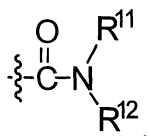
với điều kiện nếu R^7 là -H, thì B là CR^{10} , và R^{10} là $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$,

$-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, hoặc



và nếu R^7 không là -H, thì R^{10} không phải là $-\text{CO}_2\text{H}$, -

CO_2CH_3 , $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, hoặc



Theo phương án thực hiện thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất của công thức hóa học I, đồng phân của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^1 là $-CH_3$;

R^2 là $-CF_3$;

R^3 là $-H$, $-F$, $-Cl$ hoặc $-OCH_3$;

R^4 là $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$ hoặc $-OCH_3$;

R^5 là $-H$, $-F$ hoặc $-Cl$;

R^6 là $-H$;

R^7 là $-H$, $-(C=O)OH$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-OCH_3$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-NH-CH_2CH_3$, hoặc $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-N$  ;

A^1 , A^2 và A^3 độc lập với nhau, là N hoặc CR^9 , trong đó nếu A^2 hoặc A^3 là N, thì A^1 là CR^9 ;

R^9 là $-H$, $-F$, $-CH_3$, $-CF_3$ hoặc $-OCH_3$;

B là CR^{10} ;

R^{10} là $-H$, $-F$ hoặc $-CO_2CH_3$;

với điều kiện nếu R^7 là $-H$, thì B là CR^{10} , và R^{10} là $-CO_2CH_3$, và nếu R^7 không là $-H$, thì R^{10} không phải là $-CO_2CH_3$.

Theo phương án thực hiện thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất của công thức hóa học I, đồng phân của nó, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R^3 là $-H$, $-F$ hoặc $-OCH_3$;

R^4 là $-H$, $-F$, $-Cl$, $-CH_3$ hoặc $-CF_3$;

R^5 là $-H$ hoặc $-F$;

R^7 là $-(C=O)OH$;

A^1 là N hoặc CR^9 ;

A^2 và A^3 độc lập với nhau, là CR^9 ;

R⁹ là -H hoặc -F; và

B là CH.

Các ví dụ được ưu tiên của hợp chất có công thức hóa học I có dạng như sau:

Số	Tên hợp chất
553	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbi-phenyl-4-carboxylat
554	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbi-phenyl-4-carboxylic
555	metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-metylbenzoat
556	metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)benzoat
557	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-metylbenzoic
558	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)benzoic
559	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxybi-phenyl-4-carboxylat
560	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxybi-phenyl-4-carboxylat
561	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-

	3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
564	metyl 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4-metoxypyphenyl)picolinat
565	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
567	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxybiphenyl-3-carboxylat
568	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxybiphenyl-3-carboxylic
569	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-nitrobiphenyl-4-carboxylat
572	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylat
573	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
574	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylic
575	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
577	metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-isopropylbenzoat
578	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-

	oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-isopropylbenzoic
579	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)xcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metyl biphenyl-4-carboxylat
580	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)xcyclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
581	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)xcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metyl biphenyl-4-carboxylic
582	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)xcyclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic axit
583	metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-clobenzoat
584	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-clobenzoic
585	metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-flobenzoat
586	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-flobenzoic
587	metyl 3-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)benzoat
588	axit 3-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)benzoic

590	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,3-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
591	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,6-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
592	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,3-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
593	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,6-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
594	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,4'-dimetoxibiphenyl-4-carboxylat
595	metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-2,3-diflobenzoat
596	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-2,3-diflobenzoic
597	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,4'-dimetoxibiphenyl-4-carboxylic
599	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3,4'-dimetoxibiphenyl-4-carboxylat
600	metyl 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxyphenyl)-3-metylpicolinat
601	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3,4'-dimetoxibiphenyl-4-carboxylic

602	axit	5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxyphe-nyl)-3-metylpicolinic
603	metyl	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoat
604	axit	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic
605	metyl	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
606	metyl	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
607	etyl	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-flo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
608	metyl	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
609	metyl	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metyl-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
610	metyl	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-3-flobenzoat
611	axit	5-(5-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)-3-flopicolinic
612	axit	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-

	3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
613	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
614	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-3-flo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
615	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
616	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metyl-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
617	axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-3-flobenzoic
618	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
619	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2'-metyl biphenyl-4-carboxylat
620	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2'-metyl biphenyl-4-carboxylic
621	metyl 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-metylbenzoat
622	axit 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-

	yl)-3-methylbenzoic
625	metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)benzoat
626	etyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-2-flobenzoat
628	axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)benzoic
629	axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-2-flobenzoic
630	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-2'-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
631	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-2'-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
632	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-clo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
633	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3,4'-dimetoxo-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
636	axit 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-clobenzoic
637	axit 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-flobenzoic

638	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-clo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
639	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3,4'-dimetoxo-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
642	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
643	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
644	axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)benzoic
645	axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-metylbenzoic
646	axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-flobenzoic
647	axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-clobenzoic
648	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-metyl biphenyl-4-carboxylat
649	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metyl biphenyl-4-carboxylat
650	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-

	3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-metylbi phenyl-4-carboxylic
651	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metylbi phenyl-4-carboxylic
652	metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)benzoat
653	metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-metylbenzoat
654	metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-flobenzoat
655	metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-clobenzoat
656	metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-2,3-điflobenzoat
657	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-điflo-4'-metoxybi phenyl-4-carboxylat
658	etyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2',3-điflo-4'-metoxybi phenyl-4-carboxylat
659	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-3,4'-đimetoxybi phenyl-4-carboxylat
660	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,2',3-triflo-4'-metoxybi phenyl-4-carboxylat

661	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
662	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2',3-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
663	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-3,4'-dimetoxibiphenyl-4-carboxylic
664	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2',3-triflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
665	metyl 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxyphe-6-metylpicolinat
666	axit 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxyphe-6-metylpicolinic
667	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
668	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
670	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flobiphenyl-4-carboxylat
671	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-diflobiphenyl-4-carboxylat

672	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-2-metyl biphenyl-4-carboxylat
673	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-metyl biphenyl-4-carboxylat
674	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-dimetyl biphenyl-4-carboxylat
675	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-2'-metyl biphenyl-4-carboxylat
676	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-metyl biphenyl-4-carboxylic
677	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-dimetyl biphenyl-4-carboxylic
678	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-2'-metyl biphenyl-4-carboxylic
679	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flobiphenyl-4-carboxylic
680	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-diflobiphenyl-4-carboxylic
681	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-2-metyl biphenyl-4-carboxylic
682	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metyl biphenyl-4-carboxamit

683	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2,2'-dimetylbiiphenyl-4-carboxylat
684	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2,2'-dimetylbiiphenyl-4-carboxylic
686	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-metoxybiiphenyl-4-carboxylat
687	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-metoxybiiphenyl-4-carboxylic
688	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-metoxy-2-metylbiiphenyl-4-carboxylat
689	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-metoxy-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic
690	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-5'-metoxybiiphenyl-4-carboxylat
691	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-5'-metoxybiiphenyl-4-carboxylic
692	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-flo-2-metylbiiphenyl-4-carboxylat
693	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-flo-2-(triflometyl)biiphenyl-4-carboxylat

694	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-flo-2-metyl biphenyl-4-carboxylic
695	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
696	metyl 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-flobenzoat
697	metyl 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-clobenzoat
699	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,5'-diflobiphenyl-4-carboxylat
700	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-flobiphenyl-4-carboxylat
701	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flobiphenyl-4-carboxylat
702	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,5'-diflobiphenyl-4-carboxylic
703	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-flobiphenyl-4-carboxylic
704	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flobiphenyl-4-carboxylic
705	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-diflophenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metyl biphenyl-4-carboxylat

706	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-diflophenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic
708	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-flobiiphenyl-4-carboxylat
709	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-flobiiphenyl-4-carboxylic
714	metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)pyridin-2-yl)-3-metylbenzoat
716	axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)pyridin-2-yl)-3-metylbenzoic
718	axit 3'-(2-(((4S,5S)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic
719	axit 3'-(2-(((4R,5S)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic
720	axit 3'-(2-(((4R,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic
722	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,4'-diflobiiphenyl-4-carboxylic
723	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-2-(triflometyl)biiphenyl-4-carboxylic
724	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,4'-diflobiiphenyl-4-carboxylat

725	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
726	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-clo-2-metylbiphenyl-4-carboxylat
727	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-clo-2-metylbiphenyl-4-carboxylic
728	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-clo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
729	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-clo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
738	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-flobiphenyl-4-carboxylat
739	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-flobiphenyl-4-carboxylic
740	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxamit
741	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-2-metylbiphenyl-4-carboxamit
742	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxamit
743	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metyl-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

744	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metyl-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
745	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
746	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
747	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
748	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
754	(4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(4'-(3,3-difloazetidín-1-cacbonyl)-4-flo-2'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidín-2-on
755	(4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(4-flo-4'-(3-hydroxyazetidín-1-cacbonyl)-2'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidín-2-on
756	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidín-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-N-etyl-4'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxamit
757	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidín-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-N-etyl-4'-flo-N-metyl-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxamit
758	(4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(4-flo-4'-(morpholin-4-cacbonyl)-2'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidín-2-on

763	metyl	4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-(triflometyl)benzoat
764	axit	4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-(triflometyl)benzoic

Dược phẩm chứa hợp chất ức chế CETP

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất của công thức hóa học I, đồng phân của nó, muối dược dụng của nó, cùng với chất mang dược dụng.

Chất mang được sử dụng theo sáng chế có thể là chất mang thường được sử dụng trong cùng lĩnh vực kỹ thuật. Mặc dù không bị giới hạn, chất mang theo sáng chế có thể được chọn từ nhóm gồm: đường, tinh bột, xenluloza vi tinh thể, lactoza (lactoza hydrat), glucoza, di-manitol, alginat, muối kim loại kiềm thổ, đất sét, polyetylen glycol, canxi phosphat khan, hoặc hỗn hợp của chúng.

Hơn nữa, theo phương án thực hiện khác của sáng chế, dược phẩm có thể chứa tá dược như chất kết dính, chất làm tan, chất bôi trơn, chất điều chỉnh pH, chất chống oxy hóa, và các chất khác.

Mặc dù không bị giới hạn, chất kết dính cụ thể có thể được sử dụng theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm: tinh bột, xenluloza vi tinh thể, silic phân tán cao, manitol, di-manitol, sacaroza, lactoza hydrat, polyetylen glycol, polyvinyl pyrrolidon (povidon), đồng copolyme polyvinyl pyrrolidon (copovidon), hydroxypropyl xenluloza, cao su tự nhiên, cao su tổng hợp, gelatin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Mặc dù không bị giới hạn, chất làm tan cụ thể có thể được sử dụng theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm: tinh bột hoặc tinh bột biến tính như tinh bột natri glycolat, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột hồ hóa sơ bộ; đất sét như bentonit, montmorillonit, hoặc veegum; xenluloza dưới dạng xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza hoặc xenluloza metyl carboxy; các algin như natri alginat hoặc axit alginic; xenluloza liên kết ngang như natri croscarmeloza; cao su như chất làm dày guar gum hoặc xanthan gum; polyme liên kết ngang như polyvinyl pyrrolidon liên kết ngang

(crospovidon); các chế phẩm sủi bọt như natri bicacbonat hoặc axit xitric; hoặc hỗn hợp của chúng.

Mặc dù không bị giới hạn, chất bôi trơn cụ thể có thể được sử dụng theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm: bột talc, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, natri lauryl sulfat, dầu thực vật hydro hóa, natri benzoat, natri stearyl fumarat, glyxeryl behenat, glyxeryl monooleat, glyxeryl monostearat, glyxeryl panmitostearat, silic đioxit dạng keo, hoặc hỗn hợp của chúng.

Mặc dù không bị giới hạn, chất điều chỉnh pH cụ thể có thể được sử dụng theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm: axit axetic, axit adipic, axit ascorbic, natri ascorbat, natri etherat, axit malic, axit succinic, axit tartaric, axit fumaric hoặc axit xitric, và các yếu tố bazơ hóa như canxi cacbonat kết tủa, nước amoniac, meglumine, natri cacbonat, magie oxit, magie cacbonat, natri xitrat, hoặc canxi phosphat $[Ca_3(PO_4)_2]$.

Mặc dù không bị giới hạn, chất chống oxy hóa cụ thể có thể được sử dụng theo sáng chế được chọn từ nhóm gồm: dibutyl hydroxytoluen, hydroxylanisol butylat, tocopherol axetat, tocopherol, propyl galat, natri hydro sulfit, natri pyrosulfite, và các chất khác.

Hợp chất của công thức hóa học I theo sáng chế thể hiện hiệu quả ức chế hoạt tính CETP làm gia tăng mức HDL-C và làm giảm mức LDL-C. Như vậy, dược phẩm chứa hợp chất của công thức hóa học I theo sáng chế, đồng phân của nó, hoặc muối được dùng của nó, có thể được sử dụng để phòng hoặc điều trị bệnh rối loạn lipid máu hoặc bệnh mạch máu liên quan đến rối loạn lipid máu.

Bệnh mạch máu liên quan đến rối loạn lipid máu có thể gồm chứng đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, và xơ vữa động mạch.

Sáng chế mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh rối loạn lipid máu hoặc bệnh mạch máu liên quan đến rối loạn lipid máu, phương pháp bao gồm việc sử dụng hỗn hợp có chứa hợp chất của công thức hóa học I dưới dạng thành phần hoạt tính cho đối tượng cần thiết.

Hỗn hợp được sử dụng theo phương pháp được mô tả của sáng chế để phòng và điều trị bệnh rối loạn lipid máu hoặc bệnh mạch máu liên quan đến rối loạn lipid máu bao gồm dược phẩm đã được mô tả về đặc điểm kỹ thuật.

Ngoài ra, đối tượng theo sáng chế hoặc theo phương pháp điều trị được mô tả của sáng chế bao gồm động vật có vú, cụ thể là con người.

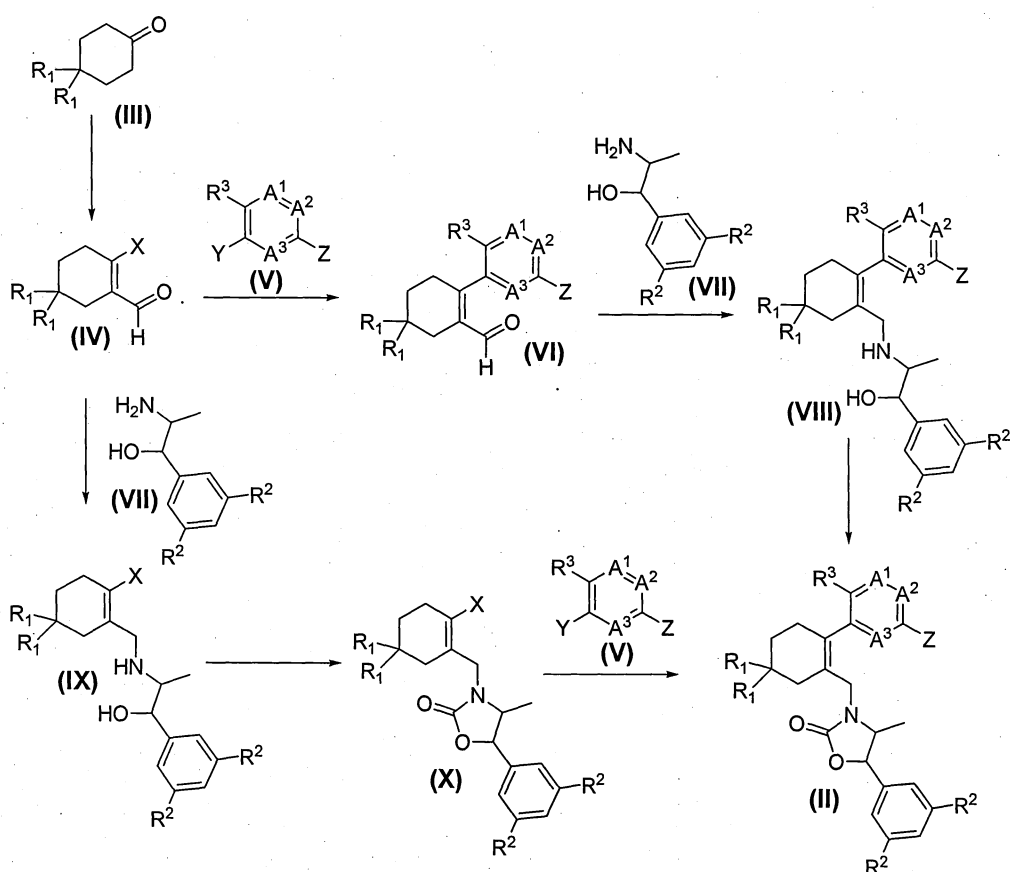
Phương pháp điều chế hợp chất ức chế CETP

Hợp chất của công thức hóa học I theo sáng chế có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trong nhiều tài liệu khác nhau, nhưng không bị giới hạn bởi các phương pháp đó.

Mô tả chi tiết sáng chế

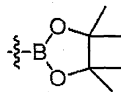
Sau đây, phương pháp điều chế hợp chất của công thức hóa học I sẽ được mô tả chi tiết cùng với các sơ đồ phản ứng 1 và 2 kèm theo sau đây.

Sơ đồ phản ứng 1



trong đó $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, A^1, A^2, A^3$ và B là từng nhóm được định nghĩa trong

công thức hóa học I. Ngoài ra, X, Y, Z và Q có thể độc lập với nhau, là halogen, ,

hoặc , và halogen tốt nhất là clorua (-Cl) hoặc bromua (-Br).

Đầu tiên, hợp chất của công thức hóa học III là nguyên liệu có thể được cho phản ứng với phospho tribromua (PBr_3) hoặc phospho oxyclorea ($POCl_3$) trong dimetylformamit (DMF) (phản ứng Vilsmeier) để điều chế hợp chất halogenat của công thức hóa học IV.

Trong phản ứng Vilsmeier, metylen clorua có thể được sử dụng làm dung môi, và nhiệt độ phản ứng là $0\sim 70^\circ C$, và tốt nhất là $0\sim 45^\circ C$.

Hợp chất của công thức hóa học IV được điều chế có thể được cho phản ứng với hợp chất của công thức hóa học V theo phản ứng Suzuki (theo Morris, G. A., và cộng sự, *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 2093) hoặc phản ứng Ullman (theo Martin G. Banwell và cộng sự *Org. Lett.*, 2004, 6, 2741) để điều chế hợp chất của công thức hóa học VI.

Dung môi được sử dụng trong phản ứng Suzuki hoặc phản ứng Ullman là dimetoxietan (DME), dimetyl sulfoxit (DMSO), nước, hoặc hỗn hợp của chúng, và nhiệt độ phản ứng là $80\sim 150^\circ C$, và tốt nhất là $80\sim 100^\circ C$.

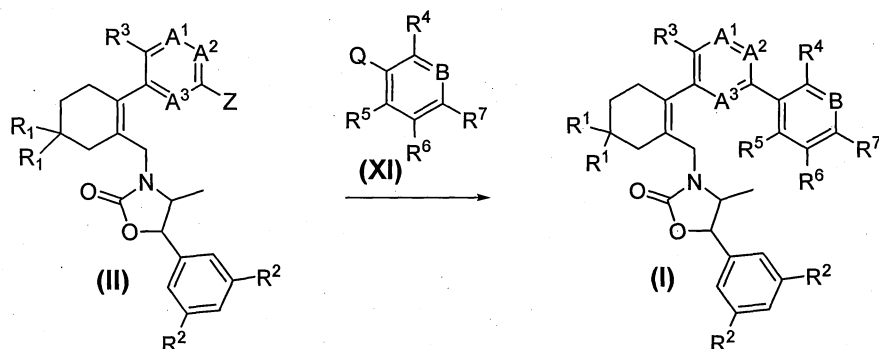
Hợp chất của công thức hóa học VI được điều chế có thể được đưa vào phản ứng amin hóa khử với hợp chất của công thức hóa học VII để điều chế hợp chất của công thức hóa học VIII. Hợp chất của công thức hóa học VII được sử dụng trong phản ứng amin hóa khử có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu (đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2006/014357; Jingjun Yin và cộng sự, *J. Org. Chem.* 2006, 840).

Hợp chất của công thức hóa học VIII được điều chế có thể được đưa vào phản ứng tạo vòng với triphosgen để điều chế hợp chất của công thức hóa học II mong muốn.

Bước phản ứng Suzuki hoặc Ullman và bước phản ứng amin hóa khử/vòng hóa không bị giới hạn bởi trình tự được mô tả trên, và có thể được thực hiện theo trình tự đảo ngược.

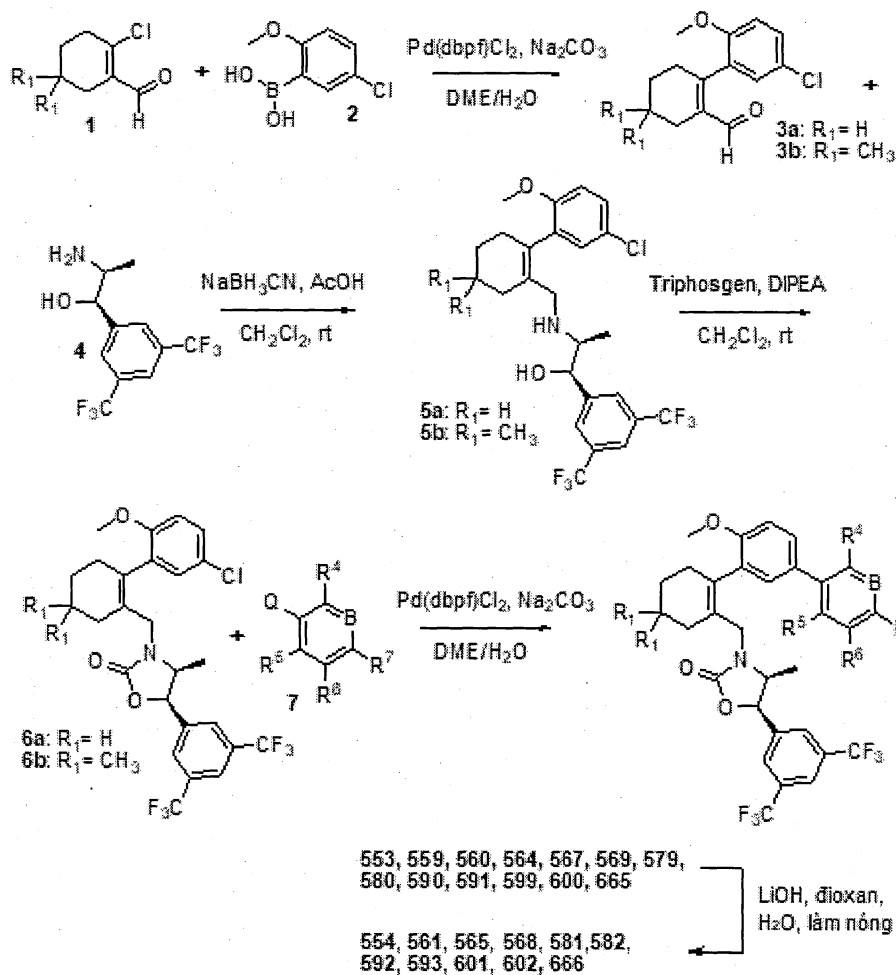
Hợp chất của công thức hóa học II được điều chế có thể được đưa vào phản ứng Suzuki theo sơ đồ phản ứng 2 sau đây để điều chế hợp chất của công thức hóa học I.

Sơ đồ phản ứng 2



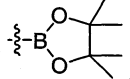
Hợp chất của công thức hóa học I theo sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 1 và 2 ở trên, và các chất của các mẫu cụ thể theo sáng chế có thể được điều chế theo các sơ đồ phản ứng 3-18.

Sơ đồ phản ứng 3



Hợp chất	R ¹	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	B
553	CH ₃	CH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	CH
554	CH ₃	CH ₃	H	H	CO ₂ H	CH
559	CH ₃	H	H	H	CO ₂ CH ₃	CH
565	CH ₃	H	H	H	CO ₂ H	CH
560	CH ₃	F	H	H	CO ₂ CH ₃	CH
561	CH ₃	F	H	H	CO ₂ H	CH
564	CH ₃	H	H	H	CO ₂ CH ₃	N
567	CH ₃	H	H	H	H	CCO ₂ CH ₃
568	CH ₃	H	H	H	H	CCO ₂ H
569	CH ₃	NO ₂	H	H	CO ₂ CH ₃	CH
579	H	CH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	CH
581	H	CH ₃	H	H	CO ₂ H	CH
580	H	F	H	H	CO ₂ CH ₃	CH
582	H	F	H	H	CO ₂ H	CH
590	CH ₃	F	H	H	CO ₂ CH ₃	CF
592	CH ₃	F	H	H	CO ₂ H	CF
591	CH ₃	F	F	H	CO ₂ CH ₃	CH
593	CH ₃	F	F	H	CO ₂ H	CH
599	CH ₃	H	H	H	CO ₂ CH ₃	COCH ₃
601	CH ₃	H	H	H	CO ₂ H	COCH ₃
600	CH ₃	H	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	N
602	CH ₃	H	H	CH ₃	CO ₂ H	N
665	CH ₃	CH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	N
666	CH ₃	CH ₃	H	H	CO ₂ H	N

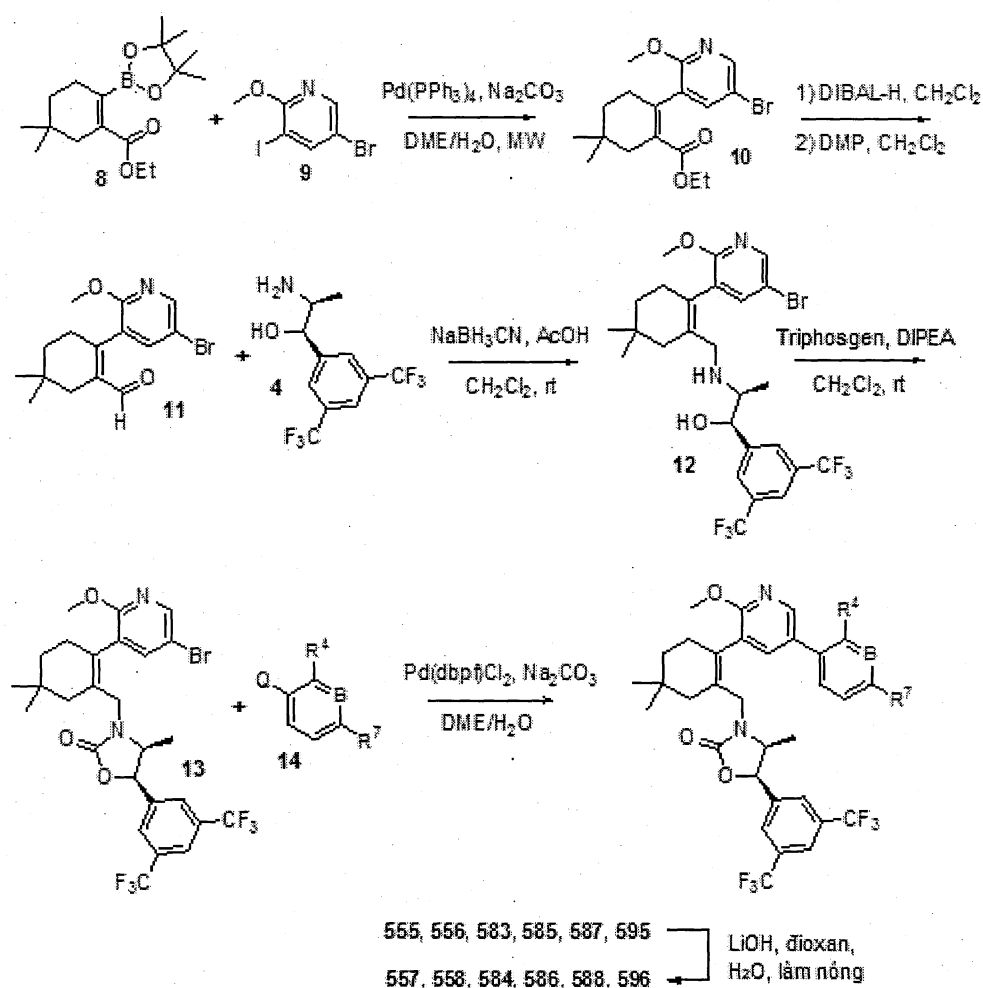
Sơ đồ phản ứng 3 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp các chất 553, 554, 559, 560, 561, 564, 565, 567, 568, 569, 579, 580, 581, 582, 590, 591, 592, 593, 599, 600, 601, 602, 665 và 666 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 3 trên đây. Trong sơ đồ phản ứng ở trên, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ và B lần

lượt được định nghĩa ở trên, và Q có thể là  hoặc .

Chất 1 được đưa vào phản ứng Suzuki với axit 5-clo-2-metoxypheylboronic dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp chất 3a và 3b, các chất mà được cho phản ứng với chất 4 được điều chế theo phương pháp được mô tả trong tài liệu (đơn sáng chế có số công bố

quốc tế No. WO 2006/014357 A1; Jingjun Yin và cộng sự, *J. Org. Chem.* 2006, 840), theo đó điều chế chất 5a và 5b. Các chất 5a và 5b đã điều chế được cho phản ứng với triphosgen để tổng hợp chất 6a và 6b, các chất mà tiếp đó được đưa vào phản ứng Suzuki với các dẫn xuất axit boronic khác nhau dưới sự xúc tác của paladi, qua đó tổng hợp các este 553, 559, 560, 564, 567, 569, 579, 580, 590, 591, 599, 600 và 665. Ngoài ra, các este có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để thu được các axit carboxylic mong muốn 554, 561, 565, 568, 581, 582, 592, 593, 601, 602 và 666.

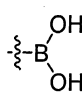
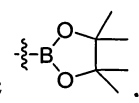
Sơ đồ phản ứng 4



Hợp chất	R ⁴	R ⁷	B
555	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH
557	CH ₃	CO ₂ H	CH
556	H	CO ₂ CH ₃	CH
558	H	CO ₂ H	CH

583	Cl	CO ₂ CH ₃	CH
584	Cl	CO ₂ H	CH
585	F	CO ₂ CH ₃	CH
586	F	CO ₂ H	CH
587	H	H	CCO ₂ CH ₃
588	H	H	CCO ₂ H
595	F	CO ₂ CH ₃	CF
596	F	CO ₂ H	CF

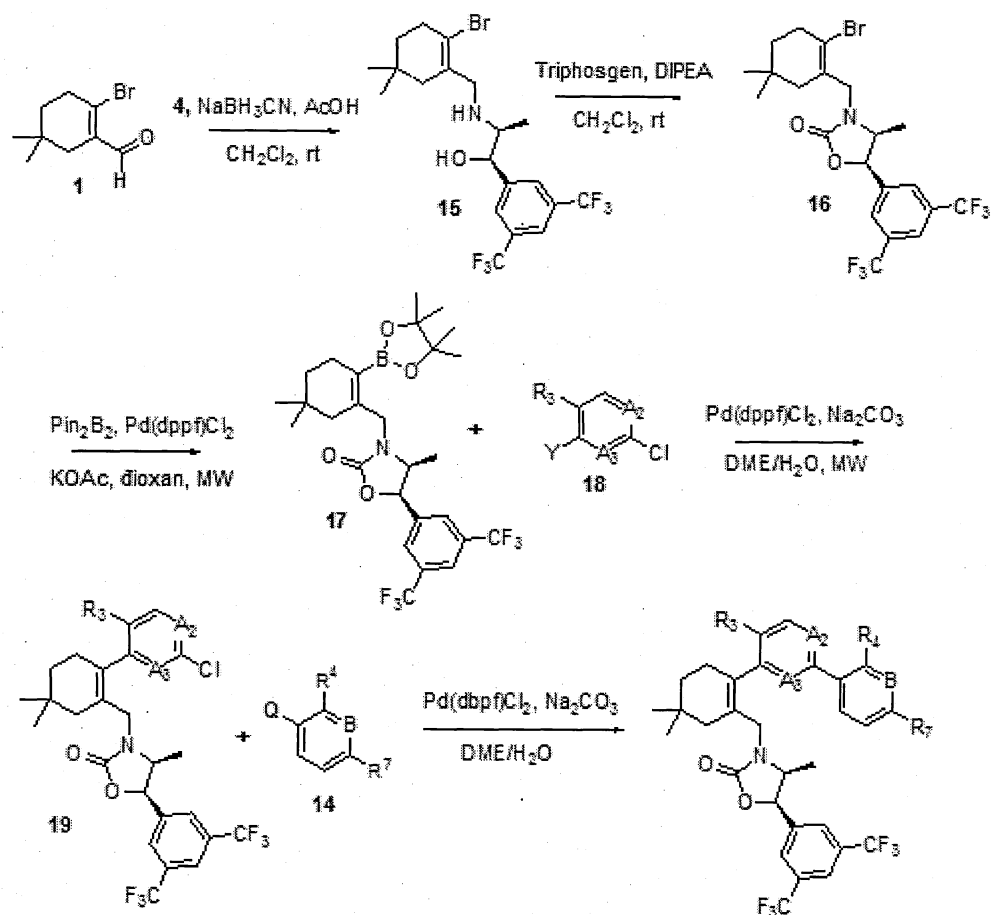
Sơ đồ phản ứng 4 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp các chất 555, 556, 557, 558, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 595 và 596 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 4. Trong sơ đồ phản ứng 4, R⁴, R⁷

và B lần lượt được định nghĩa ở trên, và Q có thể là  hoặc .

Chất 8 được đưa vào phản ứng Suzuki với 5-brom-3-iod-2-metoxypyridin (9) dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp chất 10, chất mà sau đó được đưa vào phản ứng oxy hóa/khử để tổng hợp chất 11.

Chất 11 thu được được cho phản ứng với chất 4 để điều chế chất 12. Chất 12 đã điều chế được cho phản ứng với triphosgen để tổng hợp chất 13, chất mà sau đó được đưa vào phản ứng Suzuki với các dẫn xuất axit boronic khác nhau dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp các este 555, 556, 583, 585, 587 và 595. Các este có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để thu được các axit carboxylic mong muốn 557, 558, 584, 586, 588 và 596.

Sơ đồ phản ứng 5



603, 610, 625, 626, 673, 674, 675, 763

604, 617, 628, 629, 676, 677, 678, 764

LiOH, dioxan,
H₂O, làm nóng

Hợp chất	R ³	R ⁴	R ⁷	B	A ²	A ³
603	OCH ₃	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH	N	N
604	OCH ₃	CH ₃	CO ₂ H	CH	N	N
610	OCH ₃	F	CO ₂ CH ₃	CH	N	N
617	OCH ₃	F	CO ₂ H	CH	N	N
625	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₃	CH	N	N
628	OCH ₃	H	CO ₂ H	CH	N	N
626	OCH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CF	N	N
629	OCH ₃	H	CO ₂ H	CF	N	N
673	H	H	CO ₂ CH ₃	CH	CCH ₃	CH
676	H	H	CO ₂ H	CH	CCH ₃	CH
674	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH	CCH ₃	CH
677	H	CH ₃	CO ₂ H	CH	CCH ₃	CH
675	H	F	CO ₂ CH ₃	CH	CCH ₃	CH
678	H	F	CO ₂ H	CH	CCH ₃	CH

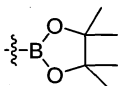
763	OCH ₃	CF ₃	CO ₂ CH ₃	CH	CH	N
764	OCH ₃	CF ₃	CO ₂ H	CH	CH	N

Sơ đồ phản ứng 5 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp các chất 603, 604, 610, 617, 625, 626, 628, 629, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 763 và 764 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 5. Trong sơ đồ

phản ứng 5, R³, R⁴, R⁷, B, A² và A³ lần lượt được định nghĩa ở trên, và Q có thể là

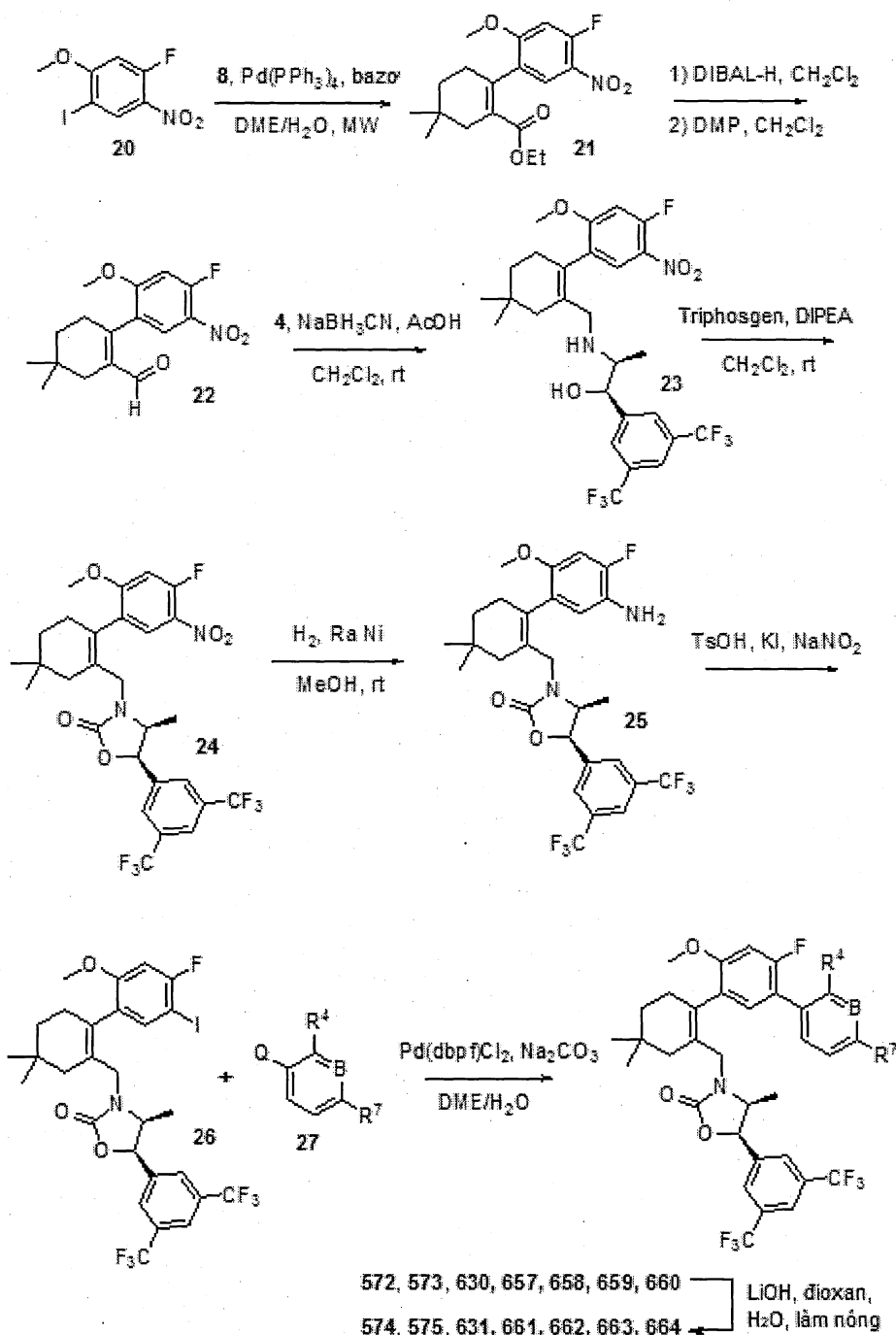


hoặc



Chất 1 được cho phản ứng với chất 4 để tổng hợp chất 15, chất mà sau đó được cho phản ứng với triphosgen để tổng hợp chất 16. Chất 16 được đưa vào phản ứng Suzuki với các dẫn xuất axit boronic khác nhau dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp chất pinaconat 17, chất mà sau đó được đưa vào phản ứng Suzuki với các dẫn xuất axit boronic khác nhau dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp các este 603, 610, 625, 626, 673, 674, 675 và 763. Các este có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để thu được các axit carboxylic mong muốn 604, 617, 628, 629, 676, 677, 678 và 764.

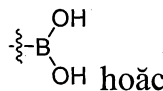
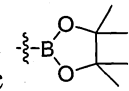
Sơ đồ phản ứng 6



Hợp chất	R ⁴	R ⁷	B
572	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH
574	CH ₃	CO ₂ H	CH
573	H	CO ₂ CH ₃	CH
575	H	CO ₂ H	CH
630	Cl	CO ₂ CH ₃	CH
631	Cl	CO ₂ H	CH
657	F	CO ₂ CH ₃	CH
661	F	CO ₂ H	CH

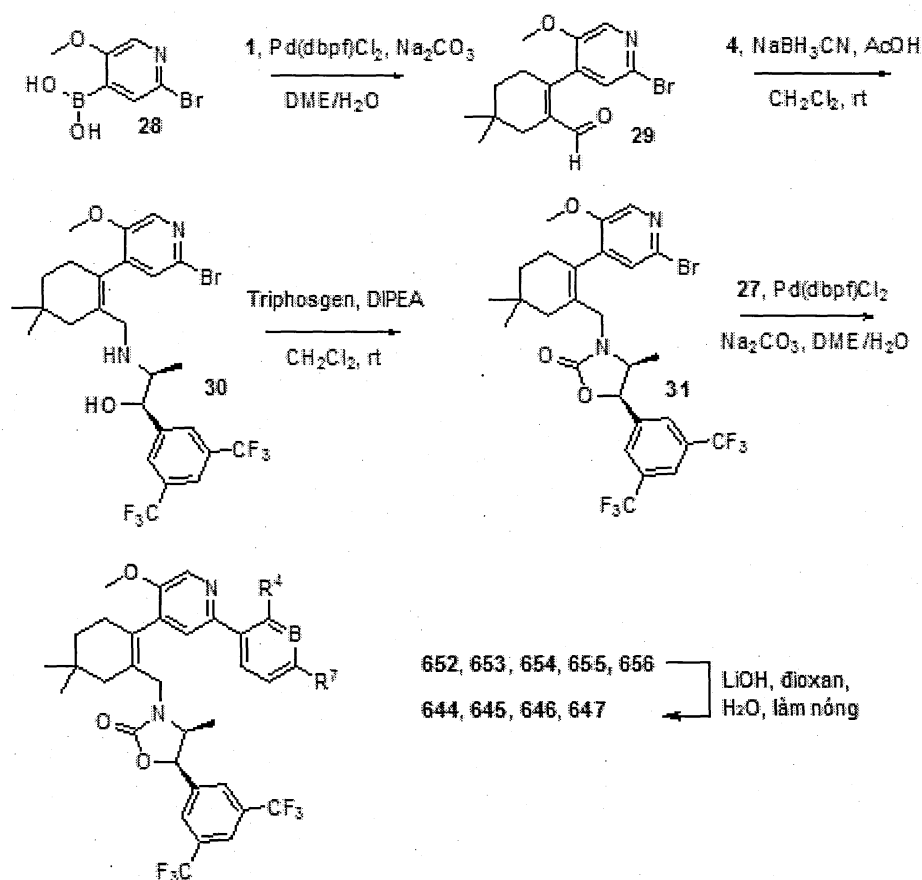
658	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	CF
662	H	CO ₂ H	CF
659	H	CO ₂ CH ₃	COCH ₃
663	H	CO ₂ H	COCH ₃
660	F	CO ₂ CH ₃	CF
664	F	CO ₂ H	CF

Sơ đồ phản ứng 6 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp các chất 572, 573, 574, 575, 630, 631, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663 và 664 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 6. Trong sơ đồ phản ứng

6, R⁴, R⁷ và B lần lượt được định nghĩa ở trên, và Q có thể là  hoặc .

Chất 20 là nguyên liệu được đưa vào phản ứng Suzuki với chất 8 để điều chế chất 21, chất mà sau đó được đưa vào phản ứng oxy hóa/khử để tổng hợp chất 22. Chất 22 thu được cho phản ứng với chất 4 để điều chế chất 23. Chất 23 được cho phản ứng với triphosgen để tổng hợp chất 24, chất mà sau đó được hydro hóa dưới sự xúc tác của niken để tổng hợp chất 25. Chất 25 được đưa vào phản ứng Sandmeyer để tổng hợp chất 26 chứa iot. Chất 26 đã tổng hợp được đưa vào phản ứng Suzuki với các dẫn xuất axit boronic khác nhau dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp các este 572, 573, 630, 657, 658, 659 và 660. Các este có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để thu được các axit carboxylic mong muốn 574, 575, 631, 661, 662, 663 và 664.

Sơ đồ phản ứng 7



Hợp chất	R ⁴	R ⁷	B
652	H	CO ₂ CH ₃	CH
644	H	CO ₂ H	CH
653	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH
645	CH ₃	CO ₂ H	CH
654	F	CO ₂ CH ₃	CH
646	F	CO ₂ H	CH
655	Cl	CO ₂ CH ₃	CH
647	Cl	CO ₂ H	CH
656	F	CO ₂ CH ₃	CF

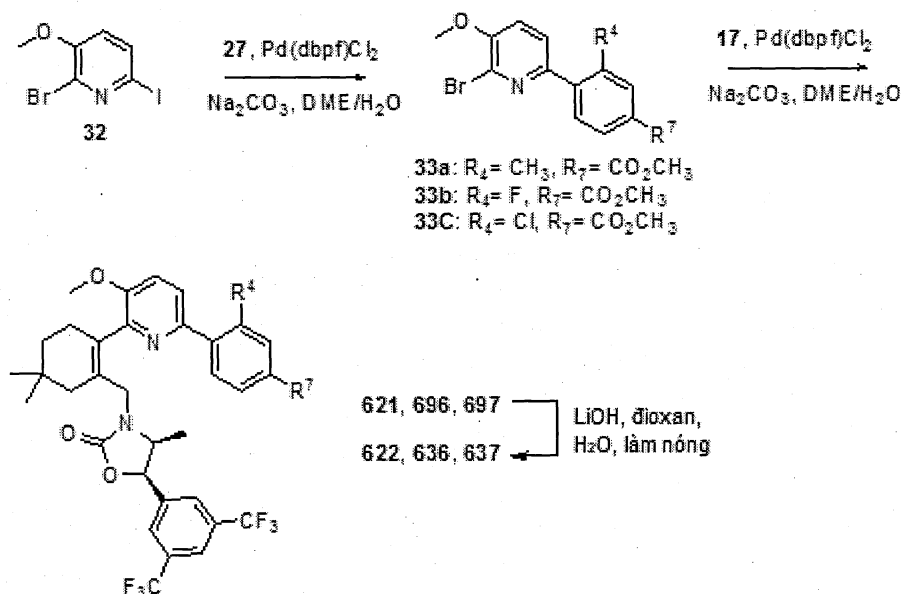
Sơ đồ phản ứng 7 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp các chất 644, 645, 646, 647, 652, 653, 654, 655 và 656 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 7. Trong sơ đồ phản ứng 7, R⁴, R⁷ và B lần lượt

được định nghĩa ở trên, và Q có thể là hoặc .

Chất 1 được đưa vào phản ứng Suzuki với axit 2-brom-5-metoxypyridin-4-ylboronic dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp chất 29, chất mà sau đó được cho phản

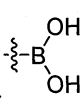
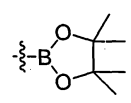
ứng với chất 4 để điều chế chất 30. Chất 30 đã điều chế được cho phản ứng với triphosgen để tổng hợp chất 31, chất mà sau đó được đưa vào phản ứng Suzuki với các dẫn xuất axit boronic khác nhau dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp các este 652, 653, 654, 655 và 656. Các este có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để thu được các axit carboxylic mong muốn 644, 645, 646 và 647.

Sơ đồ phản ứng 8



Hợp chất	R ⁴	R ⁷
621	CH ₃	CO ₂ CH ₃
622	CH ₃	CO ₂ H
696	F	CO ₂ CH ₃
637	F	CO ₂ H
697	Cl	CO ₂ CH ₃
636	Cl	CO ₂ H

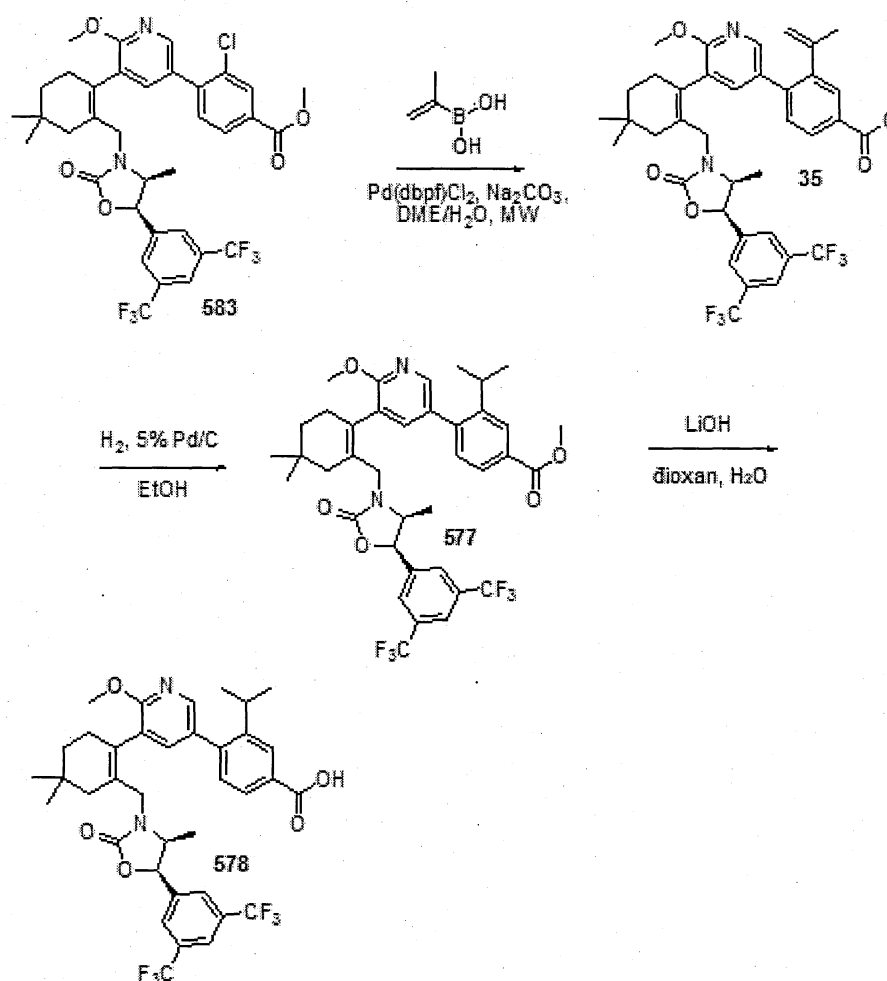
Sơ đồ phản ứng 8 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp các chất 621, 622, 636, 637, 696 và 697 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 8. Trong sơ đồ phản ứng 8, R⁴ và R⁷ lần lượt được định nghĩa ở

trên, và Q có thể là  hoặc .

2-brom-6-iod-3-metoxypyridin là nguyên liệu được đưa vào phản ứng Suzuki với các dẫn xuất axit boronic khác nhau để tổng hợp các chất 33a-33c. Chất đã tổng hợp được

đưa vào phản ứng Suzuki với chất 17 được tổng hợp như minh họa trên sơ đồ phản ứng 5 dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp các este 621, 696 và 697. Tiếp đó các este có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để thu được các axit carboxylic mong muốn 622, 636 và 637.

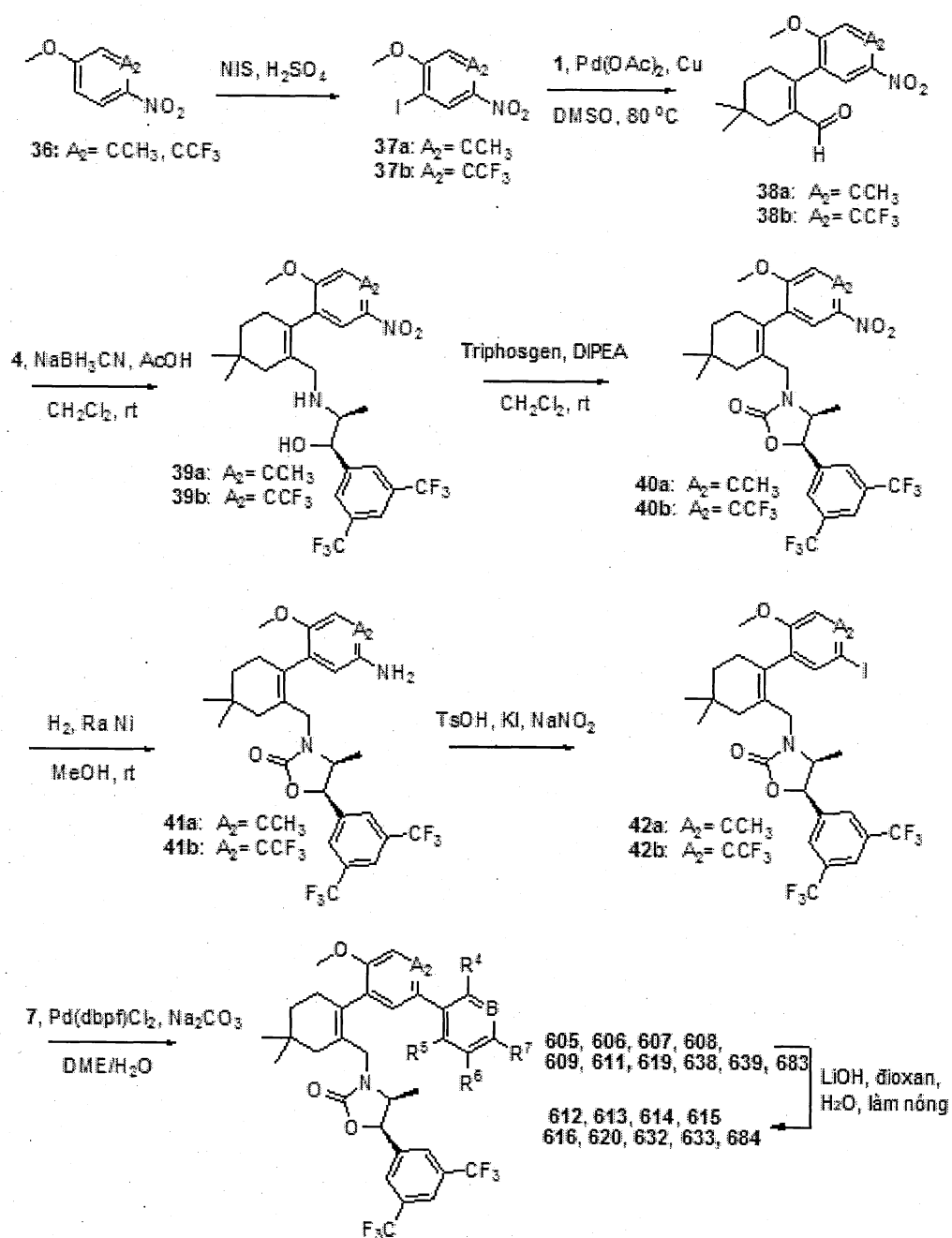
Sơ đồ phản ứng 9



Sơ đồ phản ứng 9 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp các chất 577 và 578 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 9.

Chất 583 là nguyên liệu được đưa vào phản ứng Suzuki với axit propen-2-ylboronic dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp chất 35. Chất đã tổng hợp được hydro hóa dưới sự xúc tác của paladi để thu được este 577, chất mà sau đó có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để thu được axit carboxylic mong muốn 578.

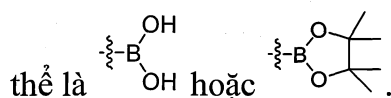
Sơ đồ phản ứng 10



Hợp chất	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	A ²	B
605	H	H	H	CO ₂ CH ₃	CCF ₃	CH
612	H	H	H	CO ₂ H	CCF ₃	CH
606	F	H	H	CO ₂ CH ₃	CCF ₃	CH
613	F	H	H	CO ₂ H	CCF ₃	CH
607	H	H	H	CO ₂ Et	CCF ₃	CF
614	H	H	H	CO ₂ H	CCF ₃	CF
608	Cl	H	H	CO ₂ CH ₃	CCF ₃	CH
615	Cl	H	H	CO ₂ H	CCF ₃	CH
609	CH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	CCF ₃	CH

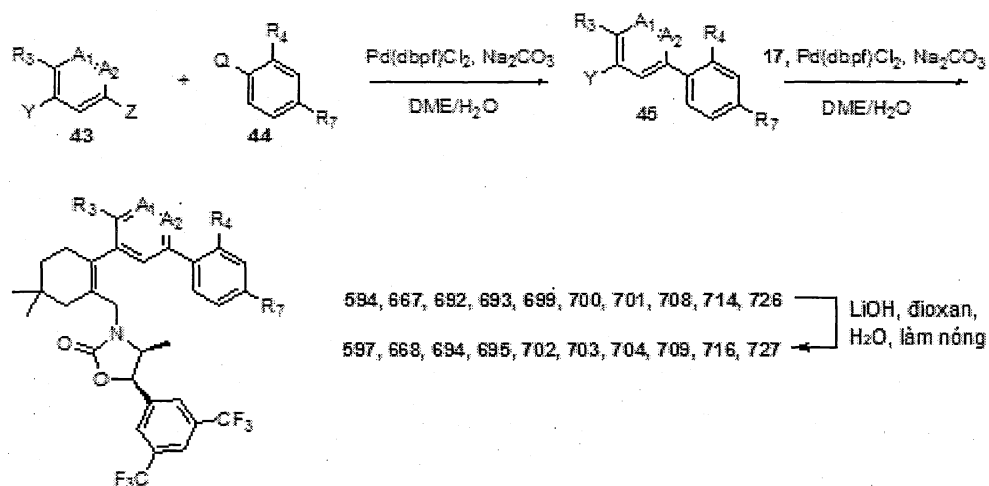
616	CH ₃	H	H	CO ₂ H	CCF ₃	CH
611	H	H	F	CO ₂ H	CCF ₃	N
619	H	H	H	CO ₂ CH ₃	CCH ₃	CH
620	H	H	H	CO ₂ H	CCH ₃	CH
638	H	H	H	CO ₂ CH ₃	CCF ₃	CCl
632	H	H	H	CO ₂ H	CCF ₃	CCl
639	H	H	H	CO ₂ CH ₃	CCF ₃	COCH ₃
633	H	H	H	CO ₂ H	CCF ₃	COCH ₃
683	CH ₃	H	H	CO ₂ CH ₃	CCH ₃	CH
684	CH ₃	H	H	CO ₂ H	CCH ₃	CH

Sơ đồ phản ứng 10 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp các chất 605, 606, 607, 608, 609, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 619, 620, 632, 633, 638, 639, 683 và 684 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 10. Trong sơ đồ phản ứng 10, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, B và A² lần lượt được định nghĩa ở trên, và Q có thể là



Chất 36 là nguyên liệu được cho phản ứng với N-iodosuccinimide trong dung môi axit sulfuric để tổng hợp các chất 37a và 37b, các chất mà sau đó được đưa vào phản ứng Ullman (theo Martin G. Banwell và cộng sự *Org. Lett.* 2004, 6, 2741) với chất 1 để tổng hợp các chất 38a và 38b. Các chất đã tổng hợp 38a và 38b được đưa vào phản ứng amin hóa khử với chất 4 để tổng hợp các chất 39a và 39b. Các chất đã tổng hợp 39a và 39b được cho phản ứng với triphosgen để tổng hợp các chất 40a và 40b. Các chất 40a và 40b được hydro hóa dưới sự xúc tác của niken để tổng hợp các chất 41a và 41b, các chất mà sau đó được đưa vào phản ứng Sandmeyer để tổng hợp các chất chứa iot 42a và 42b. Các chất đã tổng hợp 42a và 42b được đưa vào phản ứng Suzuki với các dẫn xuất axit boronic khác nhau dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp các este 605, 606, 607, 608, 609, 619, 638, 639 and 683. Các este có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để thu được các axit carboxylic mong muốn 612, 613, 614, 615, 616, 620, 632, 633 và 684. Chất 611 có thể được chuyển hóa thành axit carboxylic mong muốn nhờ phản ứng Suzuki.

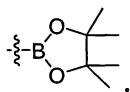
Sơ đồ phản ứng 11



Hợp chất	R ³	R ⁴	R ⁷	A ¹	A ²
594	OCH ₃	OCH ₃	CO ₂ CH ₃	CH	CH
597	OCH ₃	OCH ₃	CO ₂ H	CH	CH
667	H	CF ₃	CO ₂ CH ₃	CF	CH
668	H	CF ₃	CO ₂ H	CF	CH
692	F	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH	CH
694	F	CH ₃	CO ₂ H	CH	CH
693	F	CF ₃	CO ₂ CH ₃	CH	CH
695	F	CF ₃	CO ₂ H	CH	CH
699	H	F	CO ₂ CH ₃	CF	CH
702	H	F	CO ₂ H	CF	CH
700	H	H	CO ₂ CH ₃	CF	CH
703	H	H	CO ₂ H	CF	CH
701	H	F	CO ₂ CH ₃	CH	CH
704	H	F	CO ₂ H	CH	CH
708	F	H	CO ₂ CH ₃	CH	CH
709	F	H	CO ₂ H	CH	CH
714	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH	N
716	H	CH ₃	CO ₂ H	CH	N
726	Cl	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH	CH
727	Cl	CH ₃	CO ₂ H	CH	CH

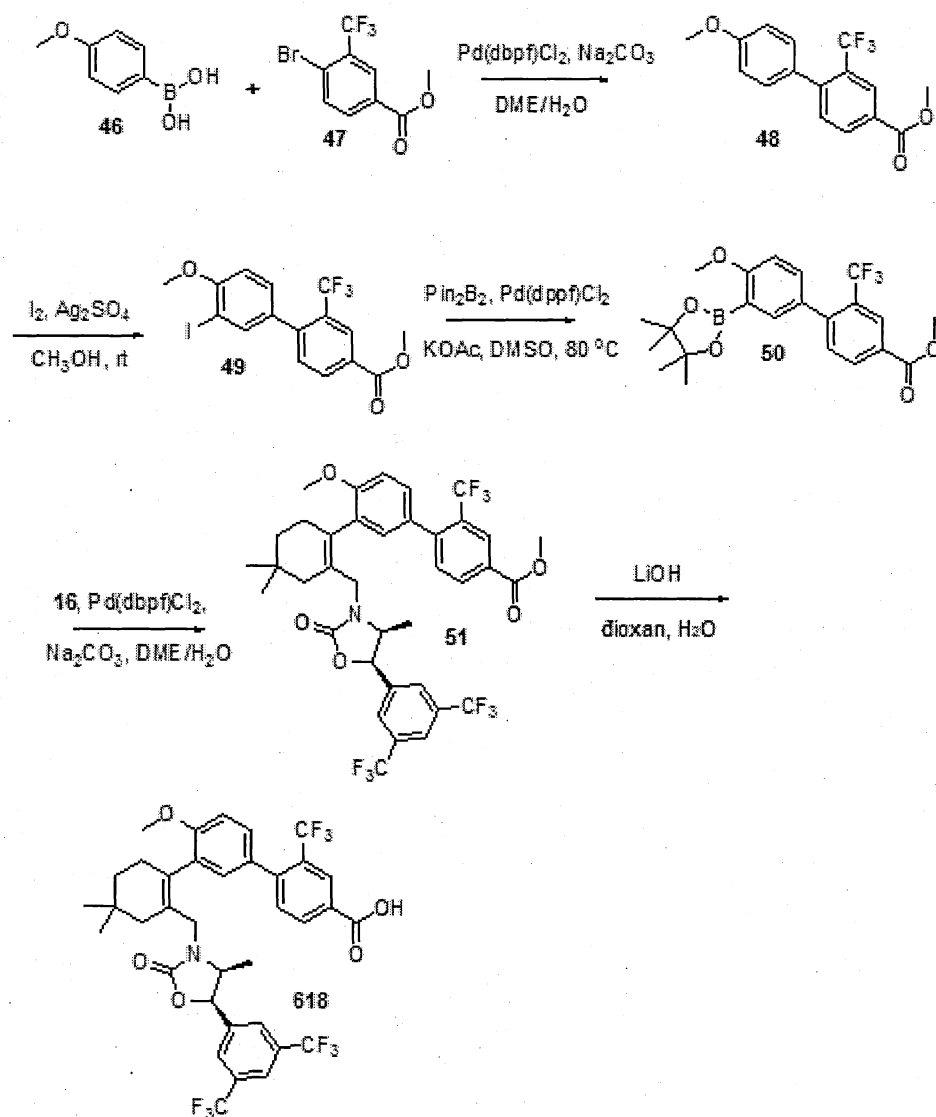
Sơ đồ phản ứng 11 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp các chất 594, 597, 667, 668, 692, 693, 694, 695, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 708, 709, 714, 716, 726 và 727 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản

ứng 11. Trong sơ đồ phản ứng 11, R^3 , R^4 , R^7 , A^1 và A^2 lần lượt được định nghĩa ở trên, và

YZ, Z, Q có thể độc lập với nhau, là $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{---B} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ hoặc .

Chất 43 là nguyên liệu được đưa vào phản ứng Suzuki với chất 44 dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp chất 45, chất mà sau đó được đưa vào phản ứng Suzuki với chất 17 để tổng hợp các este 594, 667, 692, 693, 699, 700, 701, 708, 714 và 726. Các este có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để thu được các axit carboxylic mong muốn 597, 668, 694, 695, 702, 703, 704, 709, 716 và 727.

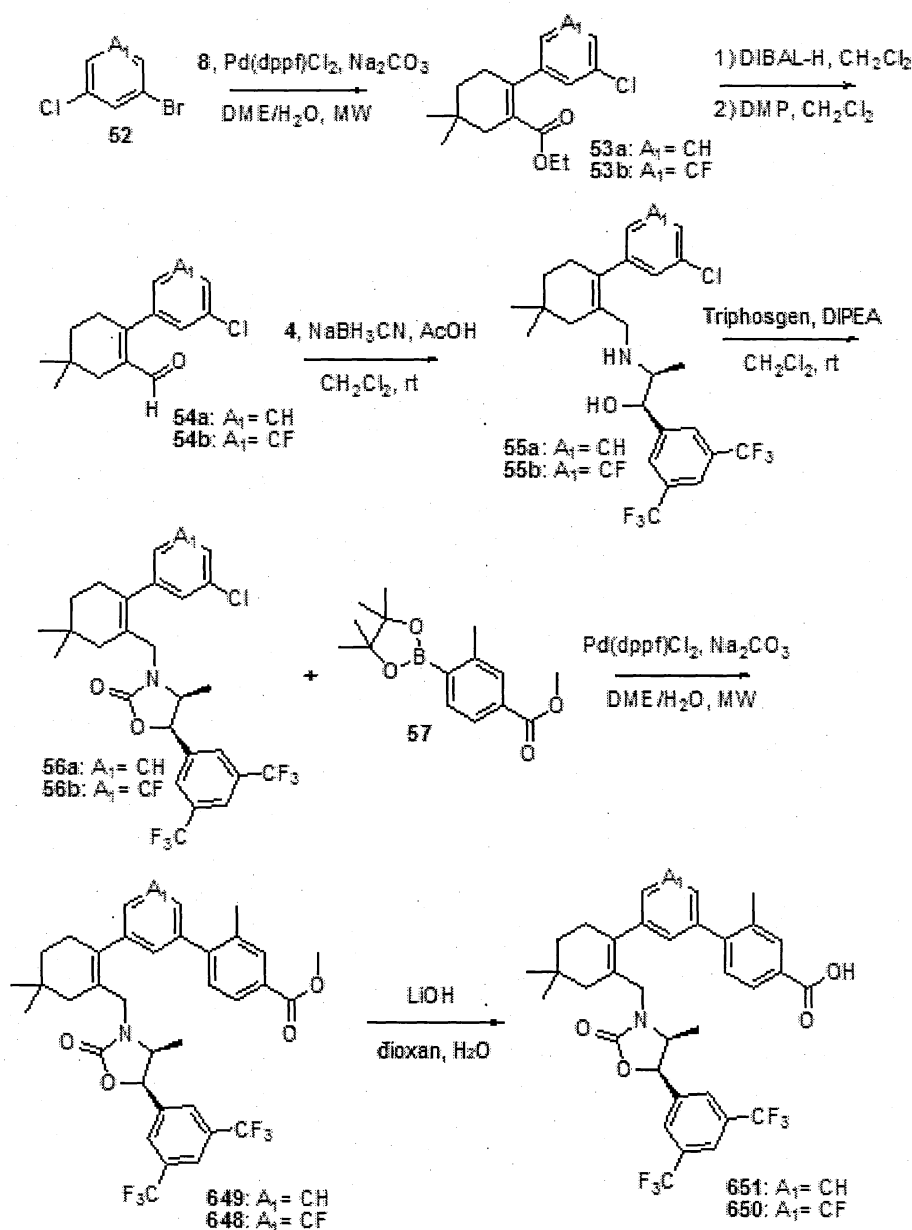
Sơ đồ phản ứng 12



Sơ đồ phản ứng 12 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp chất 618 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 12.

Axit 4-metoxyphenylboronic là nguyên liệu được đưa vào phản ứng Suzuki với methyl 4-brom-3-(triflormetyl) benzoat dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp chất 48, chất mà sau đó được cho phản ứng với iot và bạc sulfat để tổng hợp chất 49. Chất 49 đã tổng hợp được đưa vào phản ứng Suzuki dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp chất pinacolat 50, chất mà sau đó được đưa vào phản ứng Suzuki với chất 16 dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp este 51. Este có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để thu được axit carboxylic mong muốn 618.

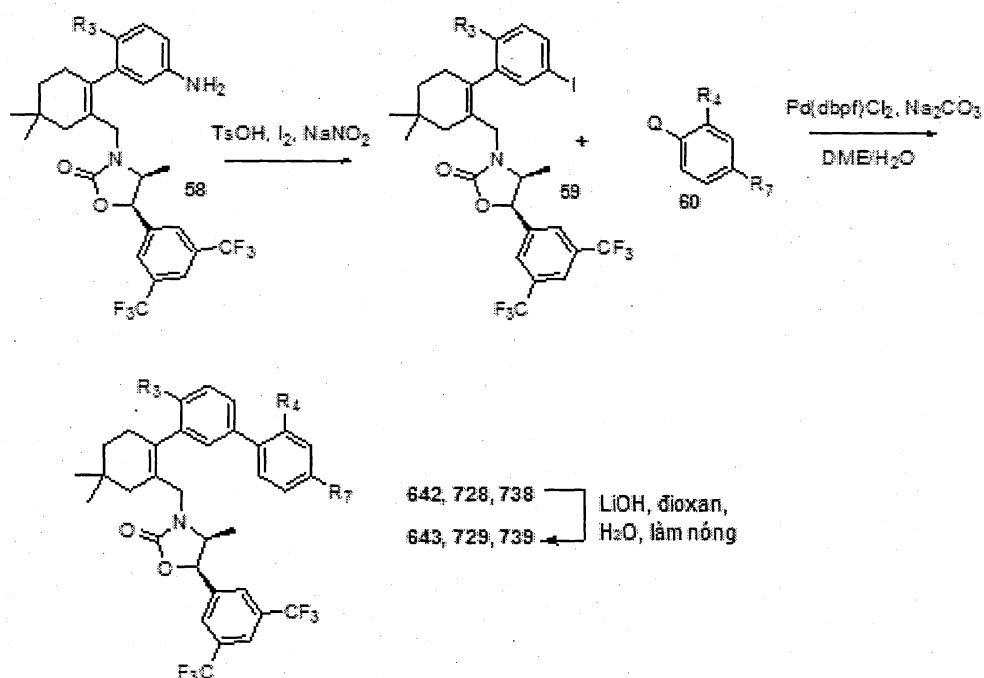
Sơ đồ phản ứng 13



Sơ đồ phản ứng 13 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp các chất 648, 649, 650 và 651 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 13.

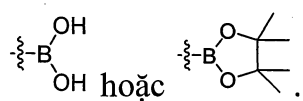
Chất 52 là nguyên liệu được đưa vào phản ứng Suzuki với chất 8 dưới sự xúc tác của paladi để tổng các chất 53a và 53b, các chất mà sau đó được đưa vào phản ứng oxy hóa/khử để tổng hợp các chất aldehyt 54a và 54b. Các chất 54a và 54b đã tổng hợp được cho phản ứng với chất 4 để điều chế các chất 55a và 55b. Các chất 55a và 55b đã tổng hợp được cho phản ứng với triphosgen để tổng hợp các chất 56a và 56b, các chất mà sau đó được đưa vào phản ứng Suzuki với axit boronic để tổng hợp các este 648 và 649. Các este có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để thu được các axit carboxylic mong muốn 650 và 651.

Sơ đồ phản ứng 14



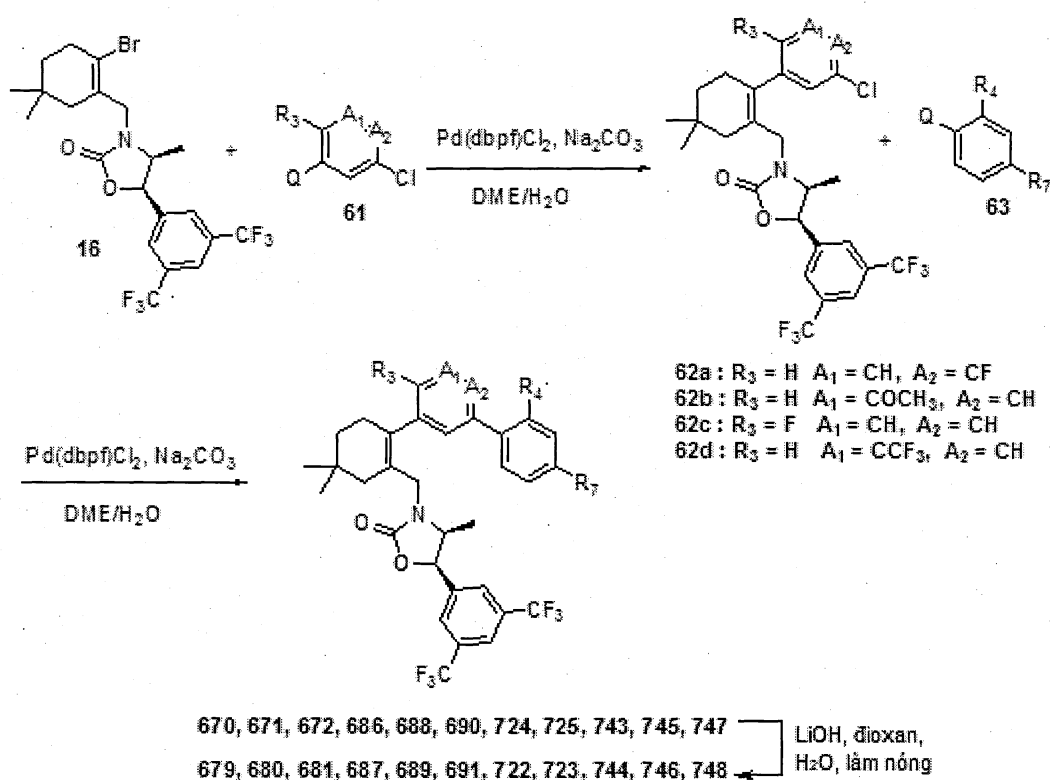
Hợp chất	R ³	R ⁴	R ⁷
642	OCH ₃	Cl	CO ₂ CH ₃
643	OCH ₃	Cl	CO ₂ H
728	Cl	CF ₃	CO ₂ CH ₃
729	Cl	CF ₃	CO ₂ H
738	F	Cl	CO ₂ CH ₃
739	F	Cl	CO ₂ H

Sơ đồ phản ứng 14 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp các chất 642, 643, 728, 729, 738 và 739 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 14. Trong sơ đồ phản ứng 14, R³, R⁴ và R⁷ lần lượt được định

nghĩa ở trên, và Q có thể là .

Chất 58 là nguyên liệu được đưa vào phản ứng Sandmeyer để tổng hợp chất 59 có chứa iot, chất mà sau đó được đưa vào phản ứng Suzuki với axit boronic dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp các este 642, 728 và 738. Các este có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để thu được các axit carboxylic mong muốn 643, 729 và 739.

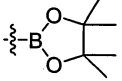
Sơ đồ phản ứng 15



Hợp chất	R ³	R ⁴	R ⁷	A ¹	A ²
670	H	H	CO ₂ CH ₃	CH	CF
679	H	H	CO ₂ H	CH	CF
671	H	F	CO ₂ CH ₃	CH	CF
680	H	F	CO ₂ H	CH	CF
672	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CH	CF
681	H	CH ₃	CO ₂ H	CH	CF
686	H	H	CO ₂ CH ₃	COCH ₃	CH

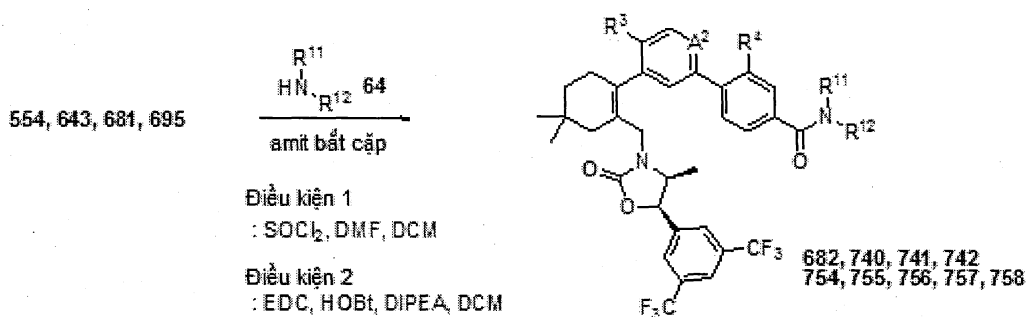
687	H	H	CO ₂ H	COCH ₃	CH
688	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	COCH ₃	CH
689	H	CH ₃	CO ₂ H	COCH ₃	CH
690	H	F	CO ₂ CH ₃	COCH ₃	CH
691	H	F	CO ₂ H	COCH ₃	CH
724	F	F	CO ₂ CH ₃	CH	CH
722	F	F	CO ₂ H	CH	CH
725	H	CF ₃	CO ₂ CH ₃	CH	CF
723	H	CF ₃	CO ₂ H	CH	CF
743	H	CH ₃	CO ₂ CH ₃	CCF ₃	CH
744	H	CH ₃	CO ₂ H	CCF ₃	CH
745	H	H	CO ₂ CH ₃	CCF ₃	CH
746	H	H	CO ₂ H	CCF ₃	CH
747	H	F	CO ₂ CH ₃	CCF ₃	CH
748	H	F	CO ₂ H	CCF ₃	CH

Sơ đồ phản ứng 15 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp các chất 670, 671, 672, 679, 680, 681, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 722, 723, 724, 725, 743, 744, 745, 746, 747 và 748 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 15. Trong sơ đồ phản ứng R³, R⁴, R⁷, A¹ và A² lần lượt được định nghĩa ở

trên, và Q có thể là  hoặc .

Chất 16 được đưa vào phản ứng Suzuki với các dẫn xuất axit boronic khác nhau (61) dưới sự xúc tác của paladi để tổng các chất 62a và 62d, các chất mà sau đó được đưa vào phản ứng Suzuki với các dẫn xuất axit boronic khác nhau (63) dưới sự xúc tác của paladi để tổng các este 670, 671, 672, 686, 688, 690, 724, 725, 743, 745 và 747. Các este có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để thu được các axit carboxylic mong muốn 679, 680, 681, 687, 689, 691, 722, 723, 744, 746 và 748.

Sơ đồ phản ứng 16



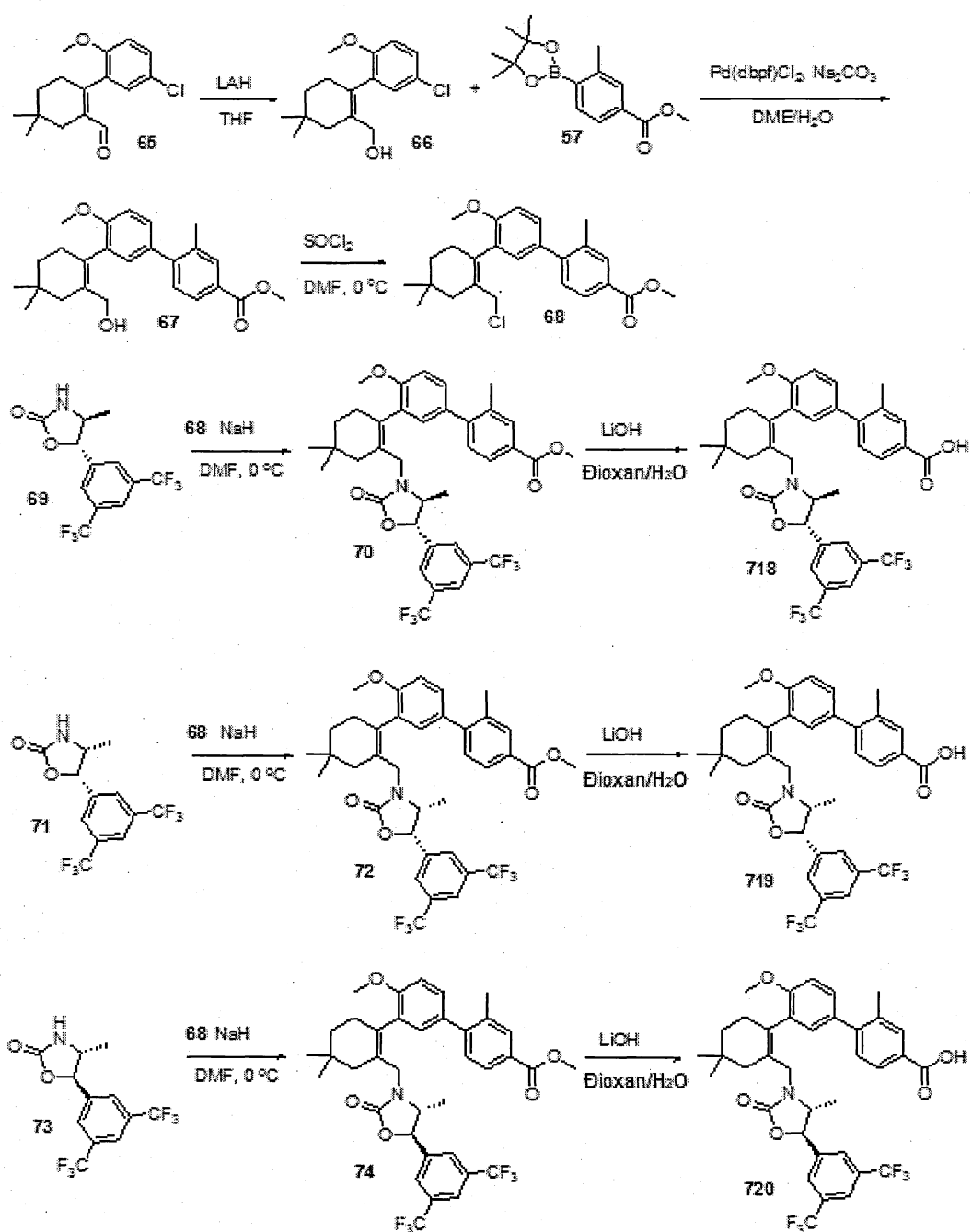
Hợp chất	Nguyên liệu	Điều kiện	R ³	R ⁴	A ²	$\begin{smallmatrix} \text{R}^{11} \\ \text{N} \\ \text{R}^{12} \end{smallmatrix}$
682	554	1	OCH ₃	CH ₃	CH	NH ₂
740	643	1	OCH ₃	Cl	CH	NH ₂
741	681	1	H	CH ₃	CF	NH ₂
742	695	1	F	CF ₃	CH	NH ₂
754	695	2	F	CF ₃	CH	
755	695	2	F	CF ₃	CH	
756	695	2	F	CF ₃	CH	
757	695	2	F	CF ₃	CH	
758	695	2	F	CF ₃	CH	

Sơ đồ phản ứng 16 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp các chất 682, 740, 741, 742, 754, 755, 756, 757 và 758 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 16. Trong sơ đồ phản ứng 16, nguyên liệu, điều

kiện phản ứng, R³, R⁴, A² và $\begin{smallmatrix} \text{R}^{11} \\ \text{N} \\ \text{R}^{12} \end{smallmatrix}$ được định nghĩa như ở trên.

Các chất 554, 643, 681 và 695 là nguyên liệu được chuyển hóa thành các chất 682, 740, 741 và 742 bằng cách sử dụng thionyl clorua, dimethylformamit, và nước amoniac. Ngoài ra, chất 695 là nguyên liệu được cho phản ứng với chất 64 và etylen điclorua (EDC) để tổng hợp 754, 755, 756, 757 và 758.

Sơ đồ phản ứng 17

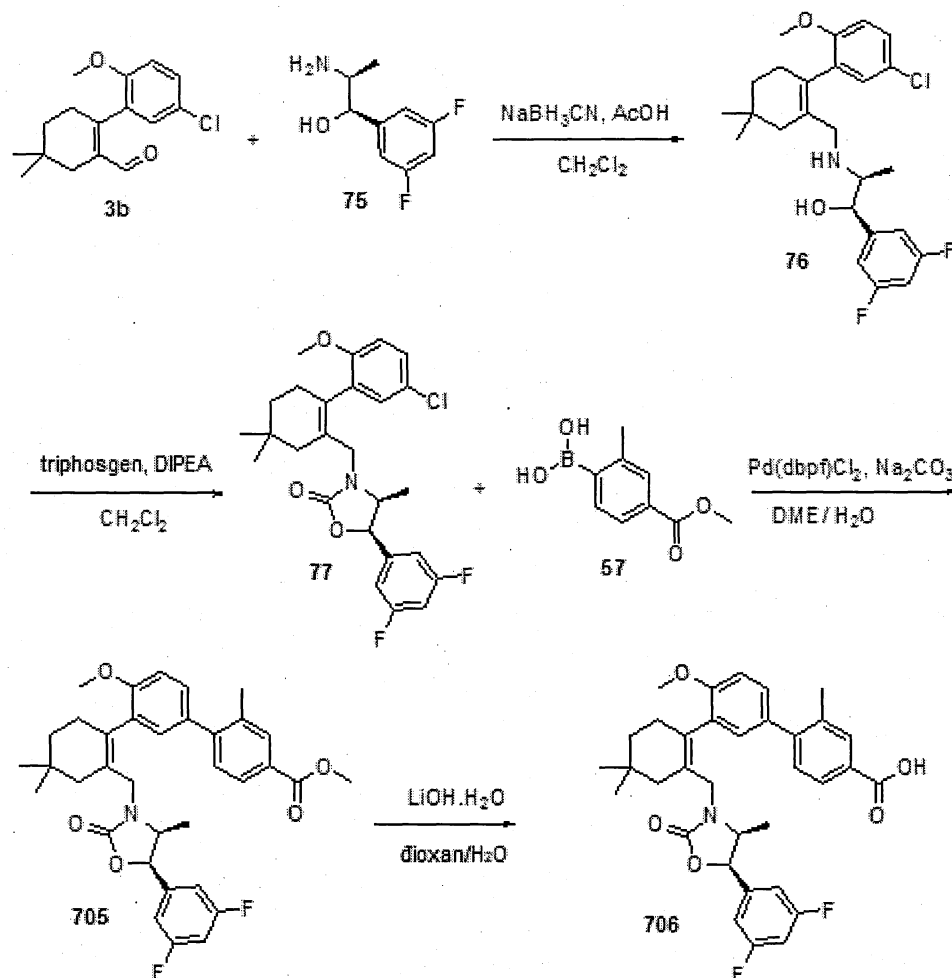


Sơ đồ phản ứng 17 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp các chất 718, 719 và 720 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 17.

Chất 65 là nguyên liệu được đưa vào phản ứng khử để tổng hợp hợp chất rượu 66. Chất 66 thu được đưa vào phản ứng Suzuki với axit boronic để tổng hợp este 67, chất mà sau đó được cho phản ứng với thionyl clorua để tổng hợp chất clorinat 68. Chất 68 đã tổng hợp được cho phản ứng với các chất 69, 71, 73 (đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2007/081571) với sự có mặt của natri hydrua để tổng hợp các chất 70, 72 và 74. Các chất

70, 72 và 74 đã tổng hợp có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để thu được các axit carboxylic mong muốn 718, 719 và 720.

Sơ đồ phản ứng 18



Sơ đồ phản ứng 18 ở trên minh họa quy trình chung để tổng hợp các chất 705 và 706 theo sáng chế, và các chất khác của sáng chế cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 18.

Chất 3b được cho phản ứng với chất 75 (đơn sáng chế có số công bố quốc tế WO 2010/056849) để điều chế chất 76. Chất 76 đã điều chế được cho phản ứng với triphosgen để tổng hợp chất 77, chất mà sau đó được đưa vào phản ứng Suzuki với axit boronic 57 dưới sự xúc tác của paladi để tổng hợp este 705. Este có thể được thủy phân bằng lithi hydroxit để thu được axit carboxylic mong muốn 706.

Các hợp chất xyclohexen được thế ở vị trí biaryl hoặc biaryl dị vòng của công thức hóa học I có thể gồm một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối xứng, và có thể hiện diện

dưới dạng chất triệt quang, hỗn hợp chất triệt quang, đồng phân đối hình đơn nhất, hỗn hợp đồng phân phi đối hình, và đồng phân phi đối hình đơn nhất. Đồng phân cụ thể như hợp chất xyclohexen được thể ở vị trí biaryl hoặc biaryl dị vòng có thể được phân tích bằng sắc kí cột hoặc sắc kí lỏng hiệu năng cao (HPLC). Ngoài ra, các chất đồng phân lập thể của hợp chất của công thức hóa học I có thể là chất đồng phân lập thể cụ thể được tổng hợp bằng cách sử dụng nguyên liệu tinh khiết quang học hoặc chất phản ứng có cấu trúc đã biết.

Theo sáng chế, một số hợp chất được quan sát dưới dạng đồng phân atropisomer (đồng phân quay rotamer) trong phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR). Các atropisomer đơn nhất và hỗn hợp của chúng thuộc phạm vi các chất của sáng chế.

Hợp chất của công thức hóa học I theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng muối được dụng có nguồn gốc từ axit vô cơ hoặc hữu cơ, và các ion dương phù hợp cho muối này gồm natri, kali, magie, canxi, kẽm hoặc tetrabutyl amoni.

Hợp chất xyclohexen được thể ở vị trí biaryl hoặc biaryl dị vòng theo sáng chế, đồng phân của nó, hoặc muối được dụng của nó có ít tác dụng phụ và thể hiện hiệu quả ức chế CEPT.

Hợp chất xyclohexen được thể ở vị trí biaryl hoặc biaryl dị vòng theo sáng chế, đồng phân của nó, hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng theo sáng chế hoặc điều trị các bệnh rối loạn lipid máu hoặc các bệnh liên quan đến rối loạn lipid máu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn cùng với các ví dụ thực hiện ưu tiên, các bước điều chế và ví dụ thử nghiệm kèm theo. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng, các ví dụ được trình bày dưới đây chỉ nhằm mục đích minh họa phương án thực hiện của sáng chế mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Điều chế hợp chất mới theo sơ đồ phản ứng 3

Hợp chất trung gian 3b: 2-(5-clo-2-metoxypheyl)-5,5-dimetylxclohex-1-encarbaldehyt

Nguyên liệu 1 (3,5 g, 20,3 mmol), hợp chất 2 (4,2 g, 22,3 mmol), natri cacbonat (6,4 g, 60,8 mmol) và $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,7 g, 1,0 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan (3ml)/nước (1ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Sau đó, đổ nước vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng sắc kí lỏng áp suất trung bình (MPLC) (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 5%) để thu được hợp chất 3b (3,2 g, 56,6%) dưới dạng dầu màu vàng.

Hợp chất trung gian 5b: (1R,2S)-1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-((2-(5-clo-2-metoxiphenyl)-5,5-đimetylxclohex-1-enyl)metylamin)propan-1-ol

Nguyên liệu 3b (3,1 g, 11,1 mmol), hợp chất 4 (3,5 g, 12,2 mmol) và axit axetic (0,7 ml, 12,2 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (20 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi được bổ sung natri xyanoborohyđrua (NaBH_3CN) (0,8 g, 12,2 mmol) ở nhiệt độ phòng, sau đó được khuấy đều ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Sau đó, dung dịch bão hòa natri bicacbonat được đổ vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp phản ứng này sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan để loại bỏ nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ các dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 5b (3,5 g, 57,2%) dưới dạng dầu màu vàng.

Hợp chất trung gian 6a: (4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(5-clo-2-metoxiphenyl)xclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 5a (0,8 g, 1,65 mmol) và axit 5-clo-2-metoxiphenylboronic (0,37 g, 2,0 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1 ml), rồi được khử khí. Sau đó, $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (54 mg, 0,08 mmol) và natri cacbonat (0,35 g, 3,3 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 40 g, hexan/etyl axetat = 10% ~ 20%) để thu được hợp chất 6a (0,68 g, 75%) dưới dạng dầu màu nâu.

Hợp chất trung gian 6b: (4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(5-clo-2-metoxypheyl)-5,5-đimetylxclohex-1-enyl)metyl)-4-metylloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 5b (3,5 g, 6,4 mmol) và diisopropyletylamin (3,3ml, 19,1 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (200 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0°C, và triphosgen (1,9 g, 6,4 mmol) được cho vào từ từ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hoà, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 6b (3,0 g, 81,8%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

Mẫu 1: Hợp chất 553

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 6b (0,53 g, 0,92 mmol), axit boronic 7 (0,38 g, 1,38 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,03 g, 0,05 mmol) và natri cacbonat (0,29 g, 2,76 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1,2 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat rồi được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 10%) để thu được hợp chất 553 (0,3 g, 47,3%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ¹H (¹H NMR) (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer 1:1,3; δ 7,94-7,82 (m, 3H), 7,73 (d, 2H, *J* = 11,2 Hz), 7,27-7,17 (m, 2H), 6,96-6,89 (m, 2H), 5,62-5,59 (m, 1H), 4,05-3,91 (m, 5H), 3,83-3,79 (m, 3H), 3,67-3,50 (m, 1H), 2,60-2,10 (m, 5H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,51-1,47 (m, 2H), 1,07-0,89 (m, 6H), 0,44-0,35 (m, 3H)

Khối phổ (ion hóa tia điện) [MS (ESI)] *m/z* 690,2 (M⁺ + H).

Mẫu 2: Hợp chất 554

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-methyl-2-oxooxazolidin-3-yl)methyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 553 (2,4 g, 3,48 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,44 g, 10,44 mmol) được hòa tan trong đioxan (0,8 ml)/nước (0,2 ml), rồi khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Axit clohydric 1M đã được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 554 (1,8g, 76,6%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer 1:1,30; δ 8,02-7,75 (m, 3H), 7,75 (d, 2H, *J* = 10,8 Hz), 7,31-7,19 (m, 2H), 6,98-6,90 (m, 2H), 5,64-5,61 (m, 1H), 4,15 - 3,91 (m, 2H), 3,84 (d, 3H, *J* = 10,3 Hz), 3,68-3,52 (m, 1H), 2,60-2,01 (m, 5H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,07-0,88 (m, 6H), 0,45-0,37 (m, 3H)

MS (ESI) *m/z* 676,2 (*M*⁺ + H).

Mẫu 3: Hợp chất 559

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)methyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-enyl)-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 6b (0,15g, 0,26 mmol) và axit 4-(metoxycarbonyl)phenylboronic (94 mg, 0,52 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1 ml), rồi được khử khí. Pd(dbpf)Cl₂ (17 mg, 0,03 mmol) và natri cacbonat (55 mg, 0,52 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp sau đó được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 10% → CH₂Cl₂ 100%) để thu được hợp chất 559 (89 mg, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer 1:1,3; δ 8,08-8,02 (m, 2H), 7,84 (br s, 1H), 7,73 (br s, 2H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 2H), 7,25-7,24 (m, 1H), 6,97-6,90 (m, 1H), 5,60-5,56 (m, 1H), 4,09-3,98 (m, 2H), 3,93 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 3,81 (d, 3H,

$J = 7,0$ Hz), 3,64-3,47 (m, 1H), 2,60-2,04 (br m, 2H), 2,02-1,93 (br m, 2H), 1,54-1,47 (m, 2H), 1,27-1,24 (m, 6H), 0,42-0,34 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 676,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 4: Hợp chất 560

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-methyl-2-oxooxazolidin-3-yl)methyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 6b (0,1 g, 0,17 mmol) và axit 2-flo-4-(metoxycacbonyl) phenylboronic (69 mg, 0,35 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,8 ml), rồi được khử khí. $Pd(dbpf)Cl_2$ (11 mg, 0,02 mmol) và natri cacbonat (37 mg, 0,35 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở $120^\circ C$ trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 10% ~ 30%) để thu được hợp chất 560 (63 mg, 52%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); hỗn hợp atropisomer 1:1,3; δ 7,87-7,82 (m, 2H), 7,79-7,70 (m, 3H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 6,96, 6,92 (2d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 5,61, 5,54 (2d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,02-3,92 (m, 5H), 3,81 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 3,66-3,45 (m, 1H), 2,60-2,02 (br m, 2H), 2,01-1,92 (br m, 2H), 1,52-1,48 (m, 2H), 1,05-1,01 (m, 6H), 0,37 (2d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 694,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 5: Hợp chất 561

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)methyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 560 (60 mg, 0,09 mmol) được hòa tan trong đioxan (4 ml), và dung dịch lithi hydroxit monohydrat (18 mg, 0,43 mmol) trong nước (1 ml) được thêm vào từng giọt. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở $50^\circ C$. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi

được rửa bằng nước, amoni clorua và nước muối bão hoà. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 0\% \sim 10\%$) để thu được hợp chất 561 (27 mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7,95-7,90 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,74 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,98, 6,94 (2d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 5,62, 5,55 (2d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,05-3,92 (m, 2H), 3,83-3,80 (m, 3H), 3,71-3,46 (m, 1H), 2,28-2,03 (br m, 2H), 2,02-1,93 (br m, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 6H), 0,39, 0,37 (2d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 680,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 6: Hợp chất 564

Metyl 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxyphenyl)picolinat

Nguyên liệu 6b (0,1 g, 0,17 mmol) và metyl 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinat (78 mg, 0,3 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1 ml), rồi được khử khí. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (11 mg, 0,02 mmol) và natri cacbonat (37 mg, 0,35 mmol), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 20% ~ 50%) để thu được hợp chất 564 (14 mg, 12%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer 1:1,3; δ 8,89, 8,82 (2d, 1H, $J = 2,2\text{Hz}$), 8,17, 8,13 (2d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,01-6,95 (m, 1H), 5,61-5,58 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 5H), 3,82 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 3,61-3,43 (m, 1H), 2,60-1,96 (br m, 2H), 1,94-1,92 (br m, 2H), 1,53-1,48 (br m, 2H), 1,07-1,01 (m, 6H), 0,45-0,36 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 677,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 7: Hợp chất 565

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 559 (68 mg, 0,1 mmol) được hòa tan trong đioxan (4 ml), và dung dịch lithi hydroxit monohydrat (21 mg, 0,5 mmol) trong nước (1 ml) được bổ sung vào từng giọt, sau đó hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 50°C. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng dung dịch etyl axetat, rồi được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 30% ~ 50%) để thu được hợp chất 565 (34 mg, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer 1:1,4; δ 8,15, 8,11 (2d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 7,85 (br s, 1H), 7,72 (br s, 2H), 7,64 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,57 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 6,97, 6,93 (2d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 5,61-5,57 (m, 1H), 4,06-3,91 (m, 2H), 3,82 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 3,65-3,48 (m, 1H), 2,55-1,99 (br m, 2H), 1,96-1,90 (br m, 2H), 1,55-1,46 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 6H), 0,43-0,36 (m, 3H)

MS (ESI) *m/z* 662,2 (*M*⁺ + H).

Mẫu 8: Hợp chất 567

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxybiphenyl-3-carboxylat

Nguyên liệu 6b (80 mg, 0,14 mmol) và axit 3-(metoxycacbonyl)phenylboronic (38 mg, 0,21 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 0,5 ml), tiếp theo được khử khí. Pd(dbpf)Cl₂ (9 mg, 0,01 mmol) và natri cacbonat (29 mg, 0,28 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 10% ~ 15%) để thu được hợp chất 567 (75mg, 80%) dưới dạng chất dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer 1:1,4; δ 8,20-8,13 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,84 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H, $J = 5,4, 2,4$ Hz), 6,96, 6,91 (2d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 5,63-5,56 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 5H), 3,81, 3,79 (2s, 3H), 3,65-3,46 (m, 1H), 2,16-1,93 (br m, 2H), 1,98-1,63 (br m, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 6H), 0,42-0,35 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 676,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 9: Hợp chất 568

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxybiphenyl-3-carboxylic

Nguyên liệu 567 (50 mg, 0,07 mmol) được hòa tan trong dioxan (4 ml), và dung dịch lithi hydroxit monohydrat (16 mg, 0,37 mmol) trong nước (1 ml) được bổ sung từng giọt, sau đó được khuấy qua đêm ở 50°C . Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước, amoni clorua và nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 10% ~ 70%) để thu được hợp chất 568 (40mg, 82%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer 1:1,4; δ 8,27-8,21 (m, 1H), 8,06-8,01 (m, 1H), 7,84-7,72 (m, 4H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 6,97, 6,92 (2d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 5,63-5,56 (m, 1H), 4,06-3,93 (m, 2H), 3,82, 3,80 (2s, 3H), 3,66-3,47 (m, 1H), 2,56-2,04 (br m, 2H), 2,00-1,90 (br m, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H), 1,07-0,98 (m, 6H), 0,42-0,36 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 662,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 10: Hợp chất 569

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-nitrobiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 6b (0,13 g, 0,23 mmol) và axit 4-(metoxycarbonyl)-2-nitrophenylboronic (76 mg, 0,34 mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (tỉ lệ thể

tích = 3:1, 0,5 ml), rồi được khử khí. Pd(dbpf)Cl₂ (7 mg, 0,01 mmol) và natri cacbonat (48 mg, 0,45 mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 5% ~ 50%) để thu được hợp chất 569 (15 mg, 9%) dưới dạng dầu màu vàng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,45, 8,40 (2d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 8,24-8,17 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,53, 7,47 (2d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 5,59 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 4,02-3,97 (m, 4H), 3,85-3,71 (m, 4H), 3,69-3,49 (m, 1H), 2,55-2,20 (m, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,04-0,98 (m, 6H), 0,43 -0,39 (m, 3H)

MS (ESI) *m/z* 721,1 (M⁺ + H).

Mẫu 11: Hợp chất 579

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)xyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 6a (0,1 g, 0,18 mmol) và metyl 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (55 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 0,3 ml), rồi được khử khí. Pd(dbpf)Cl₂ (6 mg, 0,009 mmol) và natri cacbonat (39 mg, 0,37 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 15 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 10% ~ 20%) để thu được hợp chất 579 (50 mg, 41%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer 1:1,3; δ 7,90-7,81 (m, 3H), 7,72 (d, 2H, *J* = 13,4 Hz), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,97-6,87 (m, 2H), 5,62-5,57 (m, 1H), 4,09 -3,90

(m, 5H), 3,82, 3,79 (2s, 3H), 3,65-3,49 (m, 1H), 2,57-2,09 (m, 7H), 1,79-1,74 (br m, 4H), 0,43-0,36 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 662,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 12: Hợp chất 580

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)xylohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 6a (0,1 g, 0,18 mmol) và axit 2-flo-4-(metoxycacbonyl)phenylboronic (54 mg, 0,27 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 0,3 ml), tiếp theo được khử khí. Pd(dbpf)Cl₂ (6 mg, 0,009 mmol) và natri cacbonat (39 mg, 0,37 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 15 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 10% ~ 20%) để thu được hợp chất 580 (50 mg, 41%) dưới dạng dầu màu nâu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer 1:1,1; δ 7,87-7,73 (m, 5H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,27-7,23 (m, 1H), 6,98-6,91 (m, 1H), 5,61, 5,54 (2d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,03-3,90 (m, 5H), 3,83, 3,80 (2s, 3H), 3,66-3,45 (m, 1H), 2,42-2,11 (br m, 4H), 1,82-1,74 (br m, 4H), 0,41-0,34 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 666,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 13: Hợp chất 581

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)xylohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 579 (46 mg, 0,07 mmol) được hòa tan trong đioxan (4 ml), và dung dịch lithi hydroxit monohydrat (15 mg, 0,35 mmol) trong nước (1 ml) được bổ sung vào từng giọt, tiếp theo hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước, amoni clorua và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy bằng

magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 20% ~ 50%) để thu được hợp chất 581 (21mg, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer 1:1,4; δ 7,97-7,90 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, $J = 13,0$ Hz), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,99-6,89 (m, 2H), 5,63-5,58 (m, 1H), 4,06-3,85 (m, 2H), 3,83-3,79 (m, 3H), 3,66-3,50 (m, 1H), 2,46-2,04 (m, 7H), 1,81-1,74 (br m, 4H), 0,44, 0,38 (2d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 648,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 14: Hợp chất 582

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)xyclohex-1-enyl)-2-flu-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 580 (45 mg, 0,07 mmol) được hòa tan trong đioxan (2 ml), và dung dịch lithi hydroxit monohydrat (14 mg, 0,34 mmol) trong nước (0,5 ml) được bổ sung vào từng giọt, tiếp theo hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước, amoni clorua và nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 20% ~ 50%) để thu được hợp chất 582 (10 mg, 23%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer 1:1,1; δ 7,92-7,78 (m, 3H), 7,73 (s, 2H), 7,51-7,32 (m, 2H), 7,28-7,09 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,62-5,53 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 2H), 3,92-3,79 (m, 3H), 3,66-3,46 (m, 1H), 2,43-2,17 (br m, 4H), 1,80-1,74 (br m, 4H), 0,42-0,35 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 650,2 ($\text{M}^+ - \text{H}$).

Mẫu 15: Hợp chất 590

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2,3-diflu-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 6b (0,105 g, 0,18 mmol) và axit 2,3-điflo-4-(metoxycarbonyl) phenylboronic (51 mg, 0,24 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,4 ml), rồi được khử khí. Pd(dbpf)Cl₂ (6 mg, 0,009 mmol) và natri cacbonat (39 mg, 0,37 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 10% ~ 15%) để thu được hợp chất 590 (28 mg, 22%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7,85 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 3H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 6,97, 6,93 (2d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 5,62-5,55 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 5H), 3,82 (d, 3H, *J* = 10,0 Hz), 3,64-3,44 (m, 1H), 2,58-1,98 (br m, 2H), 1,96- 1,90 (br m, 2H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,05-1,01 (m, 6H), 0,42-0,37 (m, 3H)

MS (ESI) *m/z* 712,2 (M⁺ + H).

Mẫu 16: Hợp chất 591

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-2,6-điflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 6b (0,31 g, 0,53 mmol) và metyl 3,5-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzoat (0,19 g, 0,64 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,6 ml), rồi được khử khí. Pd(dbpf)Cl₂ (17 mg, 0,03 mmol) và natri cacbonat (0,11 g, 1,06 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 10% ~ 15%) để thu được hợp chất 591 (31 mg, 8%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer 1:1,1; δ 7,84 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, $J = 6,7$ Hz), 7,63, 7,60 (2d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 5,62-5,52 (m, 1H), 4,00-3,87 (m, 5H), 3,82 (d, 3H, $J = 7,6$ Hz), 3,68-3,45 (m, 1H), 2,60-2,20 (br m, 2H), 2,04-1,94 (br m, 2H), 1,53-1,43 (m, 2H), 1,06-1,00 (m, 6H), 0,38-0,32 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 712,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 17: Hợp chất 592

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,3-điflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 590 (25 mg, 0,04 mmol) được hòa tan trong đioxan (2 ml), và dung dịch lithi hydroxit monohydrat (7 mg, 0,18 mmol) trong nước (0,5 ml) được bổ sung từng giọt, tiếp theo hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước, dung dịch amoni clorua bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 10% ~ 60%) để thu được hợp chất 592 (15 mg, 61%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7,92-7,76 (m, 2H), 7,73 (br s, 2H), 7,54-7,42 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 2H), 6,99, 6,95 (2d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 5,66-5,58 (m, 1H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,84-3,80 (m, 3H), 3,65-3,45 (m, 1H), 2,60-2,04 (br m, 2H), 1,96-1,93 (br m, 2H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 6H), 0,41-0,38 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 698,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 18: Hợp chất 593

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,6-điflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 591 (31 mg, 0,04 mmol) được hòa tan trong đioxan (2 ml), và dung dịch lithi hydroxit monohydrat (9 mg, 0,22 mmol) trong nước (0,5 ml) được thêm vào từng giọt, tiếp theo hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 6 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp

phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước, dung dịch amoni clorua bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 10% ~ 70%) để thu được hợp chất 593 (10 mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer 1:1,2; δ 7,85 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, $J = 6,8$ Hz), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,15 (d, 1H, $J = 5,0$ Hz), 6,99-6,93 (m, 1H), 5,63-5,53 (m, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,83-3,79 (m, 3H), 3,67, 3,47 (2d, 1H, $J = 14,8$ Hz), 2,60-2,13 (br m, 2H), 2,04-1,94 (br m, 2H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 6H), 0,39-0,33 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 698,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 19: Hợp chất 599

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-methyl-2-oxooxazolidin-3-yl)methyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-enyl)-3,4'-dimethoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 6b (0,08 g, 0,13 mmol), methyl 2-methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,06 g, 0,2 mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (8,0 mg, 0,01 mmol) và natri cacbonat (0,04 g, 0,39 mmol) được hòa tan trong dimethoxyetan (3 ml)/nước (1 ml) và được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 10% ~ 50%) để thu được hợp chất 599 (64 mg, 69,7%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 7,88-7,80 (m, 2H), 7,71 (2s, 2H), 7,47 (2t, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,21 (t, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,15-7,04 (m, 2H), 6,93 (2d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 5,58 (2d, 1H, $J = 4,4$ Hz), 4,02-3,79 (m, 11H), 3,56 (2d, 1H, $J = 14,6$ Hz), 2,56-1,94 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,04 (2d, 6H, $J = 12,3$ Hz), 0,40 (2d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 706,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 20: Hợp chất 600

Metyl 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-4-metoxypheyl)-3-metylpicolinat

Nguyên liệu 6b (0,08 g, 0,14 mmol), metyl 3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) picolinat (0,06 g, 0,21 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (9,0 mg, 0,01 mmol) và natri cacbonat (0,05 g, 0,43 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan (3 ml)/nước (1 ml) và được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, hexan/etyl axetat = 10% ~ 50%) để thu được hợp chất 600 (15 mg, 15,3%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 8,67 (2d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 3H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,21 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,97 (2d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 5,59 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,06-3,91 (m, 5H), 3,87 (2s, 3H), 3,54 (2d, 1H, *J* = 13,5 Hz), 2,65 (2s, 3H), 2,54-1,93 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,05 (2d, 6H, *J* = 15,9 Hz), 0,41 (2d, 3H, *J* = 6,6 Hz)

MS (ESI) *m/z* 691,2 (M⁺ + H).

Mẫu 21: Hợp chất 601

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-3,4'-đimetoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 599 (0,06 g, 0,08 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,01 g, 0,41 mmol) được hòa tan trong đioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm tại 50°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt dung dịch axit clohydric 1M cho đến khi pH đạt 6,5, sau đó bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng sắc kí lớp mỏng (TLC) điều chế (SiO₂, hexan/etyl axetat = 0% ~ 30%) để thu được hợp chất 601 (30 mg, 52,9%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 8,17 (2d, 1H, $J = 8,20$ Hz), 7,85 (s, 1H), 7,71 (2s, 2H), 7,49 (2t, 1H, $J = 2,6$ Hz), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,15 (2s, 1H), 6,95 (2d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 5,57 (2d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,12 (2s, 3H), 4,05-3,93 (m, 2H), 3,81 (2s, 3H), 3,54 (2d, 1H, $J = 14,6$ Hz), 2,55-1,93 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,04 (2d, 6H, $J = 12,2$ Hz), 0,42 (2d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 692,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 22: Hợp chất 602

Axit 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxypheyl)-3-metylpicolinic

Nguyên liệu 600 (13 mg, 0,02 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (2 mg, 0,09 mol) được hòa tan trong dioxan (3 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm ở 50°C . Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt dung dịch axit clohydric 1M cho đến khi đạt pH 6,5, sau đó được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 0% ~ 30%) để thu được hợp chất 602 (2,5 mg, 23,6%) dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z 677,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$)

Mẫu 23: Hợp chất 665

Metyl 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxypheyl)-6-metylpicolinat

Nguyên liệu 6b (0,190 g, 0,686 mmol), axit boronic 7 (0,474 g, 0,823mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,022 g, 0,034 mmol) và natri cacbonat (0,218 g, 2,057 mmol) được hòa tan trong dimetoxetan (0,9 ml)/nước (0,3 ml) và được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan để loại bỏ nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl

axetat/hexan = 0% ~ 100%) để thu được hợp chất mong muốn 665 (0,160 g, 33,8%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,00 (2d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,86 (s, 1H), 7,73 (2s, 2H), 7,61 (2d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,23 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 5,61 (2d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 4,06-3,95 (m, 5H), 3,94 (2s, 3H), 3,56 (2d, 1H, $J = 14,7$ Hz), 2,59 (2s, 3H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,07-0,97 (m, 6H), 0,29 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 691,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 24: Hợp chất 666

Axit 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxypheyl)-6-metylcolinic

Nguyên liệu 665 (0,160 g, 0,232 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,029 g, 0,695 mmol) được hòa tan trong đioxan (8 ml)/nước (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1M rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan để loại bỏ nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 100%) để thu được hợp chất mong muốn 666 (0,020 g, 12,8%) là chất bột rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,00 (m, 5H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,82 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 2,6 (m, 3H), 2,40-1,80 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,0 (m, 6H), 0,4 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 677,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Điều chế hợp chất mới theo sơ đồ phản ứng 4

Hợp chất trung gian 10: etyl 2-(5-brom-2-metoxypyridin-3-yl)-5,5-dimetylxclohex-1-encarboxylat

Nguyên liệu 8 (1,14 g, 3,70 mmol), 5-brom-3-iot-2-metoxypyridin (1,40 g, 4,44 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,85 g, 0,74 mmol) và xesi cacbonat (2,41 g, 7,40 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 9:1, 10 ml), rồi được xử lý bằng bức xạ vi sóng ở 120°C

trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 1:9) để thu được hợp chất 10 (0,37 g, 27%) là một dầu không màu.

MS (ESI) m/z 368,0 ($M^+ + H$).

Hợp chất trung gian 11: 2-(5-brom-2-metoxypyridin-2-yl)-5,5-đimetylcyclohex-1-encarbaldehyt

Nguyên liệu 10 (0,32 g, 0,87 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (10 ml), và lithi nhôm hydrua (1,73 ml, 1,73 mmol) được bổ sung từng giọt ở 0°C , tiếp theo hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Nước được bổ sung từng giọt để dừng phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 10%) để thu được hợp chất rượu (0,17 g, 61%) dưới dạng dầu không màu. Hợp chất rượu thu được (0,17 g, 0,53 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), rồi đimetyl phtalat (DMP) (0,25 g, 0,58 mmol) được thêm từ từ từng giọt ở 0°C , tiếp theo hỗn hợp được khuấy đều ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metylen clorua, rồi được rửa bằng nước. Dung môi hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 10%) để thu được aldehyt 11 (0,12 g, 71%) dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z 324,0 ($M^+ + H$).

Hợp chất trung gian 12: (1R,2S)-1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-((2-(5-brom-2-metoxypyridin-3-yl)-5,5-đimetylcyclohex-1-enyl)metylamino)propan-1-ol

Nguyên liệu 11 (0,12 g, 0,36 mmol), hợp chất amin hydroxy 4 (0,12 g, 0,43 mmol) và natri xyanoborohydrua (26,7 mg, 0,43 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và axit axetic (0,02 ml, 0,43 mmol) được bổ sung từ từ từng giọt ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, được pha loãng bằng metylen clorua, rồi được rửa bằng nước. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc,

rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm thu được (197 mg, 93,3%) được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

MS (ESI) m/z 595,2 ($M^+ + H$).

Hợp chất trung gian 13: (4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(5-brom-2-metoxypyridin-3-yl)-5,5-dimethylxyclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 12 (0,2 g, 0,33 mmol) và triphosgen (0,12 g, 0,4 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và diisopropyletylamin (0,35 ml, 2,0 mmol) được bổ sung từ từ từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, được pha loãng bằng metylen clorua, rồi được rửa bằng nước. Dung môi hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 10%) để thu được hợp chất 13 (0,15 g, 73%) dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z 621,1 ($M^+ + H$).

Mẫu 25: Hợp chất 555

Metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-metylbenzoat

Nguyên liệu 13 (0,07 g, 0,11 mmol), axit 2-metyl-4-metoxycacbonylphenylboronic, este pinacol (0,04 g, 0,13 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (4 mg, 0,005 mmol) và natri cacbonat (0,03 g, 0,32 mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1,6 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 1:4) để thu được hợp chất 555 (42 mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); hỗn hợp atropisomer 1:1,5; δ 8,06-8,04 (m, 1H), 7,96-7,86 (m, 3H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,31-7,19 (m, 2H), 5,64 (d, 0,6H, $J = 7,7$ Hz), 5,57 (d, 0,4H, $J = 7,7$ Hz), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,98-3,92 (m, 6H), 3,59-3,51 (m, 1H), 2,58-2,03 (m,

5H), 1,98 -1,87 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 2H), 1,06-1,00 (m, 6H), 0,51 (d, 1,2H, $J = 6,3$ Hz), 0,36 (d, 1,8H, $J = 6,3$ Hz)

MS (ESI) m/z 691,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 26: Hợp chất 556

Metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)benzoat

Nguyên liệu 13 (0,06 g, 0,1 mmol), axit 4-metoxycacbonylphenylboronic (0,02 g, 0,12 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (3 mg, 0,005 mmol) và natri cacbonat (0,03 g, 0,3 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1,6 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lóp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 1:4) để thu được hợp chất 556 (12 mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer 1:1,6; δ 8,37-8,35 (m, 1H), 8,16-8,11 (m, 2H), 7,88-7,87 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,61-7,54 (m, 3H), 5,64 (d, 0,6H, $J = 8,2$ Hz), 5,57 (d, 0,4H, $J = 8,2$ Hz), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,99-3,94 (m, 6H), 3,58-3,52 (m, 1H), 2,58 -2,18 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,60-1,48 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 6H), 0,53 (d, 1,2H, $J = 6,4$ Hz), 0,39 (d, 1,8H, $J = 6,4$ Hz)

MS (ESI) m/z 677,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 27: Hợp chất 557

Axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-metylbenzoic

Nguyên liệu 555 (36 mg, 0,05 mmol) được hòa tan trong đioxan (0,4 ml), và dung dịch lithi hydroxit monohydrat (0,01 g, 0,26 mmol) trong nước (0,1 ml) được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 50°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, rồi được bổ sung từng giọt dung dịch axit clohydric 1M cho đến khi đạt được pH 2. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl

axetat, và lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, nhờ đó thu được hợp chất 557 (28 mg, 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer 1:1,6; δ 8,08-8,07 (m, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,87-7,86 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 2H), 5,64 (d, 0,6H, $J = 8,2$ Hz), 5,57 (d, 0,4H, $J = 8,2$ Hz), 4,07-3,92 (m, 5H), 3,59-3,51 (m, 1H), 2,59-2,04 (m, 5H), 1,99 -1,88 (m, 2H), 1,58-1,45 (m, 2H), 1,07-1,01 (m, 6H), 0,52 (d, 1,2H, $J = 6,5$ Hz), 0,38 (d, 1,8H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 677,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 28: Hợp chất 558

Axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)benzoic

Nguyên liệu 556 (10 mg, 0,02 mmol) được hòa tan trong đioxan (0,4 ml), và dung dịch lithi hydroxit monohydrat (3 mg, 0,07 mmol) trong nước (0,1 ml) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 50°C . Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, rồi được bổ sung từng giọt dung dịch axit clohydric 1M cho đến khi đạt được pH 2. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, nhờ đó thu được hợp chất 558 (8 mg, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer 1:1,6; δ 8,31-8,29 (m, 1H), 8,11-8,06 (m, 2H), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,66-7,50 (m, 3H), 5,58-5,48 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,92-3,87 (m, 3H), 3,51-3,44 (m, 1H), 2,51-2,04 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,01-0,95 (m, 6H), 0,46 (d, 1,1H, $J = 6,5$ Hz), 0,39 (d, 1,9H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 663,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 29: hợp chất 583

Metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-clobenzoat

Nguyên liệu 13 (0,15 g, 0,24 mmol), axit boronic 14 (0,06 g, 0,27 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (8,0 mg, 0,01 mmol) và natri cacbonat (0,05 g, 0,48 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 583 (0,12 g, 68,7%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 8,13-8,16 (m, 2H), 7,95-8,00 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz), 7,37-7,47 (m, 2H), 5,59-5,64 (m, 1H), 3,84-4,06 (m, 8H), 3,53-3,66 (m, 1H), 2,00-2,56 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,50-1,55 (m, 2H), 1,02-1,07 (m, 6H), 0,52 (d, 1,3H, *J* = 6,6 Hz), 0,36 (d, 1,7H, *J* = 6,6 Hz)

MS (ESI) *m/z* 710,2 (*M*⁺ + H).

Mẫu 30: Hợp chất 584

Axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-clobenzoic

Nguyên liệu 583 (0,07 g, 0,10 mmol) và lithi hydroxit khan (12 mg, 0,49 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (v/v = 4:1, 1,25 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 40°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 50%) để thu được hợp chất 584 (2 mg, 2,5%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 8,16-8,23 (m, 2H), 8,02-8,07 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,41-7,49 (m, 2H), 5,65 (d, 0,6H, *J* = 8,2 Hz), 5,59 (d, 0,4H, *J* = 8,3 Hz), 3,93-4,06 (m, 5H), 3,65 (d, 0,6H, *J* = 14,6 Hz), 3,57 (d, 0,4

H, $J = 15,0$ Hz), 2,05-2,60 (m, 2H), 1,96-1,98 (m, 2H), 1,51-1,57 (m, 2H), 1,02-1,08 (m, 6H), 0,53 (d, 1,2H, $J = 6,6$ Hz), 0,38 (d, 1,8H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 697,1 ($M^+ + H$).

Mẫu 31: Hợp chất 585

Metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-flobenzoat

Nguyên liệu 13 (0,15 g, 0,24 mmol), axit boronic 14 (0,05 g, 0,27 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (8,0 mg, 0,01 mmol) và natri cacbonat (0,05 g, 0,48 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở $120^\circ C$ trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 585 (0,14 g, 82,9%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); hỗn hợp atropisomer; δ 8,27-8,30 (m, 1H), 7,81-7,92 (m, 3H), 7,80 (s, 2H), 7,56-7,45 (m, 2H), 5,59-5,63 (m, 1H), 3,94-4,14 (m, 8H), 3,48-3,62 (m, 1H), 2,05-2,53 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,48-1,52 (m, 2H), 1,03-1,07 (m, 6H), 0,48 (d, 1,3H, $J = 6,6$ Hz), 0,37 (d, 1,7H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 694,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 32: Hợp chất 586

Axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-flobenzoic

Nguyên liệu 585 (0,06 g, 0,09 mmol) và lithi hydroxit khan (11 mg, 0,46 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,25 ml), rồi được khuấy qua đêm ở $40^\circ C$. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất

thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 50%) để thu được hợp chất 586 (15 mg, 23,9%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 8,30-8,32 (s, 1H), 7,90-7,99 (m, 1H), 7,83-7,87 (m, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 5,60-5,64 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 5H), 3,50-3,62 (m, 1H), 2,00-2,60 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,50-1,54 (m, 2H), 1,03-1,08 (m, 6H), 0,49 (d, 1,3H, $J = 6,5$ Hz), 0,41 (d, 1,7H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 681,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 33: Hợp chất 587

Metyl 3-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)benzoat

Nguyên liệu 13 (0,14 g, 0,22 mmol), axit boronic 14 (0,04 g, 0,24mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (7,0 mg, 0,01mmol) và natri cacbonat (0,05 g, 0,43 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 587 (0,12 g, 79,7%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 8,33-8,34 (m, 1H), 8,14-8,20 (m, 1H), 8,01-8,05 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,68-7,87 (m, 3H), 7,48-7,56 (m, 2H), 5,58-5,65 (m, 1H), 3,99-4,14 (m, 2H), 3,96-3,97 (m, 3H), 3,92-3,93 (m, 3H), 3,50-3,60 (m, 1H), 2,00-2,60 (m, 2H), 1,96-1,98 (m, 2H), 1,51-1,58 (m, 2H), 1,03-1,08 (m, 6H), 0,37-0,52 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 677,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 34: Hợp chất 588

Axit 3-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)benzoic

Nguyên liệu 587 (0,08 g, 0,11 mmol) và lithi hydroxit khan (14 mg, 0,57 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,25 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 40°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 50%) để thu được hợp chất 588 (10 mg, 13,3%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 8,35-8,37 (m, 1H), 8,21-8,26 (m, 1H), 8,07-8,12 (m, 1H), 7,85-7,87 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 3H), 7,52-7,59 (m, 2H), 5,65 (d, 0,6H, *J* = 8,1 Hz), 5,60 (d, 0,4H, *J* = 8,2 Hz), 3,96-4,09 (m, 5H), 3,51-3,60 (m, 1H), 2,21-2,58 (m, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,50-1,58 (m, 2H), 1,00-1,08 (m, 6H), 0,53 (d, 1,1H, *J* = 6,6 Hz), 0,39 (d, 1,9H, *J* = 6,5 Hz)

MS (ESI) *m/z* 663,2 (M⁺ + H).

Mẫu 35: Hợp chất 595

Metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-2,3-điflobenzoat

Nguyên liệu 13 (6 mg, 0,009 mmol), este điflophenyl pinacol (3 mg, 0,01 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,3 mg) và natri cacbonat (3,0 mg, 0,03 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 2 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và dung dịch amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 10% ~ 20%) để thu được hợp chất 595 (6 mg, 91,8%) dưới dạng chất rắn.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer 1:1,3; δ 8,29-8,27 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,73 (PN, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 5,62-5,57 (m, 1H), 4,04-3,90 (m, 8H), 3,58-3,46 (m, 1H), 2,55-1,99 (m, 2H), 1,69-1,68 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 6H), 0,49 (d, 1,3H, *J* = 6,5 Hz), 0,39 (d, 1,7H, *J* = 6,5Hz)

MS (ESI) m/z 713,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 36: Hợp chất 596

Axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-2,3-diflobenzoic

Nguyên liệu 595 (5,0 mg, 0,007 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (1 mg, 0,04 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,8 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 50°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được bổ sung axit clohydric 1M cho đến khi đạt được pH 2, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, nhờ đó thu được hợp chất 596 (1,4 mg, 28,6%) dưới dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); hỗn hợp atropisomer 1:1,4; δ 8,30-8,29 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,73-7,72 (m, 2H), 7,55-7,52 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 1H), 5,63-5,57 (m, 1H), 4,07-3,94 (m, 5H), 3,57 (d, 0,5H, $J = 14,7$ Hz), 3,49 (d, 0,5H, $J = 14,7$ Hz), 2,55-2,04 (m, 2H), 1,96 -1,95 (m, 2H), 1,54-1,46 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 6H), 0,50 (d, 1,2H, $J = 6,6$ Hz), 0,40 (d, 1,8H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 699,1 ($M^+ + H$).

Điều chế hợp chất mới theo sơ đồ phản ứng 5

Hợp chất trung gian 19: (4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(2-clo-5-metoxypyrimidin-4-yl)-5,5-dimetylxclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 17 (0,21 g, 0,37 mmol), 2,4-điclo-5-metoxypyrimidin 18 (0,07 g, 0,37 mmol), natri cacbonat (0,09 g, 0,86 mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (3,0 mg, 0,004 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 40 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được đổ vào nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 3:1) để thu được hợp chất 19 (43 mg, 20%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,20 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,53 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,11 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,32 (d, 1H, $J = 15,1$ Hz), 2,31 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,51 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,02 (d, 6H, $J = 9,4$ Hz), 0,57 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 578,1 ($M^+ + \text{H}$).

Mẫu 37: Hợp chất 603

Metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoat

Nguyên liệu 19 (0,04 g, 0,074 mmol), este boronic axit pinacol 14 (0,03 g, 0,09 mmol), natri cacbonat (0,02 g, 0,17 mmol) và Pd(dppf)Cl_2 (3,0 mg, 0,004 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được đổ vào nước và được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 10% ~ 50%) để thu được hợp chất 603 (27 mg, 52,5%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,45 (s, 1H), 7,93-7,76 (m, 4H), 7,61 (s, 2H), 5,40 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,09 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,39 (d, 1H, $J = 15,1$ Hz), 2,52 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,54 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,03 (d, 6H, $J = 9,3$ Hz), 0,35 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 692,2 ($M^+ + \text{H}$).

Mẫu 38: Hợp chất 604

Axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic

Nguyên liệu 603 (0,03 g, 0,04 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (5,0 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 50°C . Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung

môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 20:1$) để thu được hợp chất 604 (17 mg, 64,3%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,48 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7,82 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 7,62 (s, 2H), 5,41 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,13-3,98 (m, 5H), 3,41 (d, 1H, $J = 15,1$ Hz), 2,54-2,34 (m, 5H), 1,98 (s, 2H), 1,55 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 1,04 (d, 6H, $J = 9,8$ Hz), 0,37 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz)

MS (ESI) m/z 678,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 39: Hợp chất 610

Metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-3-flobenzoat

Nguyên liệu 19 (0,05 g, 0,09 mmol), boronic axit este pinacol 14 (0,02 g, 0,1 mmol), natri cacbonat (0,02 g, 0,2 mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4,0 mg, 0,004 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được đổ vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ đã được rửa bằng nước muối, sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 1:1) để thu được hợp chất 610 (3,3 mg, 5,5%) là một dầu không màu.

MS (ESI) m/z 696,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 40: Hợp chất 617

Axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-3-flobenzoic

Nguyên liệu 610 (0,04 g, 0,06 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (8,0 mg, 0,32 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 50°C . Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M cho đến khi đạt pH 6. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ

dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất 617 (26 mg, 60,3%) dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z 682,3 ($M^+ + H$).

Mẫu 41: Hợp chất 625

Metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)benzoat

Nguyên liệu 19 (0,06 g, 0,1 mmol), axit phenylboronic (0,02 g, 0,12 mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (3,0 mg, 0,005 mmol) và natri cacbonat (0,03 g, 0,3 mmol) được hòa tan trong dimetoxetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,5 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 30%) để thu được hợp chất 625 (36 mg, 53,9%) là chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,42 (s, 1H), 8,42-8,38 (m, 2H), 8,09-8,07 (m, 2H), 7,82-7,81 (m, 1H), 7,62-7,61 (m, 2H), 5,42-5,40 (m, 1H), 4,09-4,05 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,40 (d, 1H, $J = 15,1$ Hz), 2,48-2,30 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,41 (d, 3H, $J = 6,4$ Hz)

MS (ESI) m/z 678,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 42: Hợp chất 626

Etyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-2-flobenzoat

Nguyên liệu 19 (0,06 g, 0,1 mmol), 3-flophenyl axit boronic (0,03 g, 0,12 mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (3,0 mg, 0,005 mmol) và natri cacbonat (0,03 g, 0,3 mmol) được hòa tan trong dimetoxetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,5 ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô

đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 30%) để thu được hợp chất 626 (59 mg, 84,3%) dưới dạng chất rắn.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer 1:1,2; δ 8,41 (s, 0,6H), 8,20 (s, 0,4H), 8,16 (dd, 1H, *J* = 8,2 Hz, 1,6 Hz), 8,10 (dd, 1H, *J* = 12,2 Hz, 1,5 Hz), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,86-7,64 (m, 3H), 5,53 (d, 0,4H, *J* = 8,0 Hz), 5,44-5,42 (m, 0,6H), 5,53 (q, 1,3H, *J* = 7,1 Hz), 4,13 (q, 0,7H, *J* = 7,1 Hz), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,96 (s, 1,8H), 3,92 (s, 1,2H), 3,38 (d, 0,6H, *J* = 15,1 Hz), 3,32 (d, 0,4H, *J* = 15,1 Hz), 2,38-2,30 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 2H), 1,56-1,54 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 1H), 1,41 (t, 2H, *J* = 7,1 Hz), 1,07-1,01 (m, 6H), 0,57 (d, 1,3H, *J* = 6,5 Hz), 0,37 (d, 1,7H, *J* = 6,5 Hz)

MS (ESI) *m/z* 710,2 (M⁺ + H).

Mẫu 43: Hợp chất 628

Axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)benzoic

Nguyên liệu 625 (0,03 g, 0,05 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (10 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 0,5 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 45°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 2, tiếp theo hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, CH₃OH/CH₂Cl₂ = 10%) để thu được hợp chất 628 (15 mg, 49,7%) là chất rắn.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,44 (s, 1H), 8,43 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 8,17 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,82 (PN, 1H), 7,63 (PN, 2H), 5,41 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 4,13-4,03 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,41 (d, 1H, *J* = 14,8 Hz), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,00-1,99 (m, 2H), 1,58-1,55 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,43 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz)

MS (ESI) *m/z* 664,2 (M⁺ + H).

Mẫu 44: Hợp chất 629

Axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-2-flobenzoic

Nguyên liệu 626 (0,06 g, 0,08 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (16 mg, 0,39 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 0,5 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 45°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M cho đến khi đạt pH 2, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, CH₃OH/CH₂Cl₂ = 10%) để thu được hợp chất 629 (22 mg, 41,6%) dưới dạng chất rắn.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,44 (s, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 8,15-8,12 (m, 1H), 8,09-8,05 (m, 1H), 7,82 (PN, 1H), 7,65 (PN, 2H), 5,45 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 2,00-1,99 (m, 2H), 1,57-1,54 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,04 (s, 3H), 0,45 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz)

MS (ESI) *m/z* 682,2 (*M*⁺ + H).

Mẫu 45: Hợp chất 673

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2'-metylbiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 19 (0,090 g, 0,161 mmol), axit 4-(metoxycarbonyl)phenylboronic (0,038 g, 0,209 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,005 g, 0,008 mmol) và natri cacbonat (0,051 g, 0,482 mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1 ml) và được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được đổ vào nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 5% ~ 10%) để thu được hợp chất 673 (0,052 g, 49,0%) là một chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 8,07-8,04 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,01 (dd, 1H, *J* = 7,7, 1,9 Hz), 6,94 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 5,58 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,94 (s, 3H),

3,91 -3,87 (m, 1H), 3,75 (d, 1H, $J = 14,7$ Hz), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,49 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,39 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 660,2 ($M^+ + H$).

Ví dụ 46: Hợp chất 674

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2,2'-dimetylbi-phenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 19 (0,090 g, 0,161 mmol), axit 4-(metoxycacbonyl)-2-metylphenylboronic (0,058 g, 0,209 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,005 g, 0,008 mmol) và natri cacbonat (0,051 g, 0,482 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1 ml) và được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được đổ vào nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy bằng magie sulfat khan để loại bỏ nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 10%) để thu được hợp chất 674 (0,053 g, 49,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 7,94-7,91 (m, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, $J = 7,8, 2,7$ Hz), 7,15 (d, 0,5H, $J = 7,8$ Hz), 7,07 (d, 0,5H, $J = 7,9$ Hz), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H, $J = 6,8, 1,8$ Hz), 5,60 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 2,43-2,25 (m, 2H), 2,07-2,04 (m, 3H), 1,99-1,98 (m, 3H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,49-1,46 (m, 2H), 1,02-0,98 (m, 6H), 0,39-0,35 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 674,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 47: Hợp chất 675

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-flo-2'-metylbi-phenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 19 (0,090 g, 0,161 mmol), axit 2-flo-4-(metoxycacbonyl)phenylboronic (0,059 g, 0,209 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,005 g, 0,008 mmol) và natri cacbonat (0,051 g, 0,482 mmol) được hòa tan trong dimetoxyetan/nước (tỉ

lệ thể tích = 3:1, 1 ml) và được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được đổ vào nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 10%) để thu được hợp chất 675 (0,034 g, 31,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 7,88-7,85 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H, *J* = 10,0, 1,5 Hz), 7,72 (s, 2H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,06 (dd, 1H, *J* = 7,7, 1,8 Hz), 7,95 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 5,56 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,76 (d, 1H, *J* = 14,8 Hz), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,35 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz)

MS (ESI) *m/z* 678,2 (*M*⁺ + H).

Mẫu 48: Hợp chất 676

Axit 5'-(2-(((4*S*,5*R*)-5-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-methyl-2-oxooxazolidin-3-yl)methyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-enyl)-2'-methylbiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 673 (0,048 g, 0,074 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,016 g, 0,372 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1 ml) ở 50°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong vòng 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và được đổ vào nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, CH₃OH/CH₂Cl₂ = 2%) để thu được hợp chất 676 (0,033 g, 69,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 8,14 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,37 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,24 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,02 (dd, 1H, *J* = 7,7, 1,8 Hz), 6,96 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz), 5,59 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,51-1,48 (m, 2H), 1,03 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,40 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz)

MS (ESI) *m/z* 646,2 (*M*⁺ + H).

Mẫu 49: Hợp chất 677

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-đimetylbi-phenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 674 (0,053 g, 0,079 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,017 g, 0,396 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1 ml) ở 50°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và được đổ vào nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, CH₃OH/CH₂Cl₂ = 5%) để thu được hợp chất 677 (0,037 g, 71,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 8,01-7,98 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,24-7,21 (m, 1H), 7,20 (d, 0,5H, *J* = 7,8 Hz), 7,11 (d, 0,5H, *J* = 7,7 Hz), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H, *J* = 6,5, 1,8 Hz), 5,60 (d, 1H, *J* = 8,3Hz), 4,03-4,01 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H); 3,78-3,74 (m, 1H), 2,45-2,28 (m, 2H), 2,10 (s, 1,5H), 2,04 (s, 1,5H), 2,01-2,00 (m, 3H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,40-0,36 (m, 3H)

MS (ESI) *m/z* 660,2 (*M*⁺ + H).

Ví dụ 50: Hợp chất 678

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-2'-metylbi-phenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 675 (0,030 g, 0,044 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,009 g, 0,221 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1 ml) ở 50°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và nước được đổ vào hỗn hợp phản ứng, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, CH₃OH/CH₂Cl₂ = 5%) để thu được hợp chất 678 (0,022 g, 74,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 7,95-7,93 (m, 1H), 7,85-7,80 (m, 2H), 7,72 (s, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,07 (dd, 1H, $J = 7,7, 1,8$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 5,57 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 1H), 2,43-2,25 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,95-1,94 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,36 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 664,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ví dụ 51: Hợp chất 763

Metyl 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-(triflometyl)benzoat

Nguyên liệu 19 (0,100 g, 0,173 mmol), hợp chất metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)benzoat (0,086 g, 0,260 mmol), kali axetat (0,049 g, 0,520 mmol) và $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,006 g, 0,009 mmol) được thêm vào N,N-dimetylformamit (0,8 ml)/nước (0,4 ml) và được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút, rồi được làm mát đến nhiệt độ phòng để dừng phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan để loại bỏ nước, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất mong muốn 763 (0,020 g, 15,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,42 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 7,84 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 5,58 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,40 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,55 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,06 (d, 6H, $J = 6,6$ Hz), 0,32 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 745,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ví dụ 52: Hợp chất 764

Axit 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-(triflometyl)benzoic

Nguyên liệu 763 (0,010 g, 0,014 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,006 g, 0,144 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn

hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit clohydric 1M, rồi được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa, được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , ethyl axetat/hexan = 20% ~ 50%) để thu được hợp chất 764 (0,005 g, 47,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,41 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,84 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,54 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,37-7,29 (m, 2H), 5,55 (m, 1H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,47-3,43 (m, 1H), 2,60-2,23 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,06 (m, 6H), 0,32 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 731,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Điều chế hợp chất mới theo sơ đồ phản ứng 6

Hợp chất trung gian 23: (1R,2S)-1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-((2-(4-fluoromethoxy-5-nitrophenyl)-5,5-dimethylxyclohex-1-enyl)methylamin)propan-1-ol

Nguyên liệu 22 (0,2 g, 0,65 mmol), hợp chất amin hydroxy 4 (0,2 g, 0,78 mmol) và natri xyanoborohydrua (49 mg, 0,78 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và axit axetic (0,05 ml, 0,78 mmol) được nhỏ từ từ vào hỗn hợp ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, được pha loãng bằng metylen clorua, rồi được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất thu được 23 (369 mg, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng trong phản ứng tiếp theo.

MS (ESI) m/z 579,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Hợp chất trung gian 24: (4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(4-fluoromethoxy-5-nitrophenyl)-5,5-dimethylxyclohex-1-enyl)methyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 23 (0,37 g, 0,64 mmol) và triphosgen (0,23 g, 0,77 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và diisopropyletylamin (0,67ml, 3,83 mmol) được thêm vào từ từ từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, được pha loãng bằng metylen clorua, rồi được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được

tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 12 g, etyl axetat/hexan = 10%) để thu được hợp chất 24 (0,29 g, 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

MS (ESI) m/z 605,1 ($M^+ + H$).

Hợp chất trung gian 25: (4S,5R)-3-((2-(5-amin-4-flo-2-metoxyphenyl)-5,5-dimethylxyclohex-1-enyl)methyl)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 24 (0,29 g, 0,47 mmol) được hòa tan trong metanol (3 ml), và Raney Ni (chất rắn dạng hạt mịn bao gồm chủ yếu niken có nguồn gốc từ hợp kim nhôm-niken) (1 thìa) được thêm vào từng giọt, và hỗn hợp phản ứng được hydro hóa qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xe-lit dưới áp suất thấp, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Hợp chất rắn màu vàng thu được 25 (0,27 g, 103,3%) đã được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo.

MS (ESI) m/z 575,3 ($M^+ + H$).

Hợp chất trung gian 26: (4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(4-flo-5-iot-2-metoxyphenyl)-5,5-dimethylxyclohex-1-enyl)methyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 25 (0,28 g, 0,48 mmol) được hòa tan trong axetonitrin (5 ml), axit para-toluensulfonic monohydrat (0,27 g, 1,4 mmol) và dung dịch natri nitrit (0,03 g, 0,5 mmol) trong nước (2 ml) lần lượt được bổ sung vào hỗn hợp, tiếp theo hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Kali iodua (0,09 g, 0,53 mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và dung dịch natri thiosulfat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 1:9) để thu được hợp chất 26 (0,17 g, 51%).

MS (ESI) m/z 686,1 ($M^+ + H$).

Mẫu 53: Hợp chất 572

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)methyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 26 (0,05 g, 0,07 mmol), este pinacol axit 2-metyl-4-metoxycarbonylphenylboronic (0,02 g, 0,09 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (2,4 mg, 0,004 mmol) và natri cacbonat (23,2 mg, 0,22 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và dung dịch amoni clorua bão hòa. Lóp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Phần còn lại được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 1:4) để thu được hợp chất 572 (28 mg, 55%) dưới dạng chất rắn.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer 1:1,2; δ 7,94-7,83 (m, 3H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,23-7,12 (m, 1H), 6,86-6,82 (m, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 5,62-5,59 (m, 1H), 4,04-3,86 (m, 5H), 3,78 (s, 1,4H), 3,75 (s, 1,6H), 3,63-3,45 (m, 1H), 2,52-2,04 (m, 5H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,05-0,98 (m, 6H), 0,45 (d, 1,4H, *J* = 6,5 Hz), 0,39 (d, 1,6H, *J* = 6,5 Hz)

MS (ESI) *m/z* 708,2 (M⁺ + H).

Mẫu 54: Hợp chất 573

Metyl 5'-(2-(((4*S*,5*R*)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 26 (0,05 g, 0,07 mmol), axit 4-metoxycarbonylphenylboronic (0,02 g, 0,09 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (2,4 mg, 0,004 mmol) và natri cacbonat (23,2 mg, 0,22 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và dung dịch amoni clorua bão hòa. Lóp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 1:4) để thu được hợp chất 573 (17 mg, 33%) là chất rắn.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer 1:1,3; δ 8,09-8,01 (m, 2H), 7,86 (PN, 1H), 7,72-7,71 (m, 2H), 7,58-7,50 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 5,61-5,58 (m, 1H), 4,04-3,97 (m, 2H), 3,93-3,92 (m, 3H), 3,81-3,78 (m, 3H), 3,62-3,46 (m,

1H), 2,17- 2,04 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 6H), 0,45 (d, 1,3H, $J = 6,5$ Hz), 0,40 (d, 1,7H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 694,2 ($M^+ + H$)

Mẫu 55: Hợp chất 574

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 572 (23 mg, 0,03 mmol) được hòa tan trong đioxan (1 ml), và dung dịch lithi hydroxit monohydrat (6,8 mg, 0,16 mmol) trong nước (1 ml) được bổ sung vào từng giọt, hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 50°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt dung dịch axit clohydric 1M cho đến khi đạt được pH 2, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp, nhờ đó thu được hợp chất 574 (19 mg, 83%) dưới dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); hỗn hợp atropisomer 1:1,2; δ 8,01-7,98 (m, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,87-7,86 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,28 (d, 0,6H, $J = 7,9$ Hz), 7,19 (d, 0,4H, $J = 7,9$ Hz), 6,85 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,71-6,65 (m, 1H), 5,63-5,59 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 2H), 3,82 (s, 1,4H), 3,78 (s, 1,6H), 3,64-3,46 (m, 1H), 2,53-2,09 (m, 5H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 2H), 1,05-0,99 (m, 6H), 0,46 (d, 1,4H, $J = 6,5$ Hz), 0,40 (d, 1,6H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 694,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 56: Hợp chất 575

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 573 (23 mg, 0,03 mmol) được hòa tan trong đioxan (1 ml), dung dịch lithi hydroxit monohydrat (6,8 mg, 0,16 mmol) trong nước (1 ml) được bổ sung từng giọt, hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 50°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt dung dịch axit clohydric 1M cho đến khi đạt được pH 2, sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa

bằng nước, được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp, qua đó thu được hợp chất 575 (7 mg, 62%) dưới dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer 1:1,3; δ 8,16-8,10 (m, 2H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H, $J = 8,9$ Hz, 1,5 Hz), 6,74-6,67 (m, 1H), 5,61 (dd, 1H, $J = 8,2$, 2,8 Hz), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,81-3,78 (m, 3H), 3,63-3,46 (m, 1H), 2,51-2,04 (m, 2H), 1,98-1,92 (m, 2H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,05-1,01 (m, 6H), 0,46 (d, 1,3H, $J = 6,5$ Hz), 0,41 (d, 1,7H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 680,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 57: Hợp chất 630

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-clo-2'-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 26 (0,10 g, 0,14 mmol), metyl 3-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,04 g, 0,17 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (6,0 mg, 0,007 mmol) và natri cacbonat (34 mg, 0,32 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 4:1) để thu được hợp chất 630 (39 mg, 39%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 8,12 (2d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,94 (2dd, 1H, $J = 8,0$, 1,7 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,72 (2s, 2H), 7,36 (2d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,93 (2d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 6,69 (2d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 5,60 (2d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 4,04-3,88 (m, 5H), 3,80 (2s, 3H), 3,49 (2d, 1H, $J = 14,6$ Hz), 2,56-1,89 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,01 (2d, 6H, $J = 11,2$ Hz), 0,42 (2d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 728,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 58: Hợp chất 631

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-2'-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 630 (25 mg, 0,03 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (4 mg, 0,17 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 45°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, hexan/etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất 631 (13 mg, 53%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 8,19 (2d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 8,01 (2dd, 1H, *J* = 8,0, 1,5 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,72 (2s, 2H), 7,40 (2d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,95 (2d, 1H, *J* = 2,8 Hz), 6,70 (2d, 1H, *J* = 11,7 Hz), 5,60 (2d, 1H, *J* = 4,1 Hz), 4,05-3,85 (m, 2H), 3,81 (2s, 3H), 3,57 (2d, 1H, *J* = 14,8 Hz), 2,54-1,87 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,01 (2d, 6H, *J* = 11,1 Hz), 0,43 (2d, 3H, *J* = 6,5 Hz)

MS (ESI) *m/z* 714,2 (*M*⁺ + H).

Mẫu 59: Hợp chất 657

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-điflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 26 (0,100 g, 0,146 mmol), metyl-3-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)benzoat (27, 0,049 g, 0,175 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,005 g, 0,007 mmol) và natri cacbonat (0,046 g, 0,438 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1 ml) và được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được đổ nước vào, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 20%) để thu được hợp chất 657 (0,049 g, 47,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 7,88-7,83 (m, 2H), 7,81-7,74 (m, 3H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,74-6,67 (m, 1H), 5,62-5,56 (m, 1H),

4,01-3,92 (m, 5H), 3,81 (s, 1,5H), 3,78 (s, 1,5H), 3,63 (d, 0,5H, $J = 14,7$ Hz), 3,46 (d, 0,5H, $J = 14,8$ Hz), 2,52-2,03 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,49-1,47 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 6H), 0,42-0,40 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 712,3 ($M^+ + H$).

Mẫu 60: Hợp chất 658

Etyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2',3-điflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 26 (0,050 g, 0,073 mmol), axit 4-(etoxycacbonyl)-3-flophenyl boronic (0,019 g, 0,088 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,002 g, 0,004 mmol) và natri cacbonat (0,023 g, 0,219 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,5 ml) và được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở $120^\circ C$ trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được đổ nước vào, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 20%) để thu được hợp chất 658 (0,021 g, 39,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); hỗn hợp atropisomer 1:1,31; δ 7,99-7,91 (m, 1H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,72-7,71 (m, 2H), 7,35-7,21 (m, 2H), 7,06 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz), 6,72 - 6,66 (m, 1H), 5,61 (dd, 1H, $J = 8,1, 3,3$ Hz), 4,43-4,36 (m, 2H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,81-3,78 (m, 3H), 3,58 (d, 0,5H, $J = 14,6$ Hz), 3,46 (d, 0,5H, $J = 15,0$ Hz), 2,48-2,04 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,50-1,45 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 3H), 1,05-1,00 (m, 6H), 0,45 (d, 1,3H, $J = 6,6$ Hz), 0,41 (d, 1,7H, $J = 6,4$ Hz)

MS (ESI) m/z 726,3 ($M^+ + H$).

Mẫu 61: Hợp chất 659

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-3,4'-đimetoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 26 (0,100 g, 0,146 mmol), metyl-2-metoxo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,051 g, 0,175 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (0,005 g, 0,007 mmol) và natri cacbonat (0,046 g, 0,438 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ

thể tích = 3:1, 1 ml) và được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ phòng, và được đổ nước vào, rồi sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 20%) để thu được hợp chất 659 (0,047 g, 44,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer 1:1,36; δ 7,86-7,80 (m, 2H), 7,72-7,71 (m, 2H), 7,11-6,98 (m, 3H), 6,72-6,65 (m, 1H), 5,61-5,58 (m, 1H), 4,03-3,89 (m, 8H), 3,81-3,77 (m, 3H), 3,60 (d, 0,5H, *J* = 14,6 Hz), 3,48 (d, 0,5H, *J* = 15,0 Hz), 2,50-2,03 (m, 2H), 1,99 -1,87 (m, 2H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 6H), 0,47 (d, 1,3H, *J* = 6,6 Hz), 0,41 (d, 1,7H, *J* = 6,5 Hz).

MS (ESI) *m/z* 724,3 (M⁺ + H).

Mẫu 62: Hợp chất 660

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2',3-triflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 26 (0,100 g, 0,146 mmol), axit 2,3-điflo-4-(metoxycacbonyl)phenylboronic (0,038 g, 0,175 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,005 g, 0,007 mmol) và natri cacbonat (0,046g, 0,438 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1 ml) và được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp được hạ nhiệt độ xuống nhiệt độ phòng, và được đổ nước vào, rồi sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 20%) để thu được hợp chất 660 (0,031 g, 29,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 7,86-7,85 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 3H), 7,22-7,12 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,75-6,68 (m, 1H), 5,62-5,57 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 5H), 3,82-3,79 (m, 3H), 3,61 (d, 0,5H, *J* = 14,8 Hz), 3,45 (d, 0,5H, *J* = 14,9 Hz), 2,51 -2,06 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,49-1,47 (m, 2H), 1,04-0,99 (m, 6H), 0,44-0,41 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 730,3 ($M^+ + H$).

Mẫu 63: Hợp chất 661

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-điflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 657 (0,046 g, 0,064 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,013 g, 0,320 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1 ml) ở 50°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp, qua đó thu được hợp chất 661 (0,035 g, 78,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); hỗn hợp atropisomer; δ 7,95-7,80 (m, 3H), 7,74-7,73 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 1H), 6,75-6,69 (m, 1H), 5,62-5,57 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,82 (s, 1,5H), 3,79 (s, 1,5H), 3,63 (d, 0,6H, $J = 15,1$ Hz), 3,47 (d, 0,4H, $J = 14,9$ Hz), 2,50-2,05 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,50-1,48 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 6H), 0,43-0,41 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 698,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 64: Hợp chất 662

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,3-điflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 658 (0,021 g, 0,029 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,006 g, 0,145 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1 ml) ở 50°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp, qua đó thu được hợp chất 662 (0,016 g, 80,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); hỗn hợp atropisomer 1:1,38; δ 8,08-8,02 (m, 1H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,74-6,67 (m, 1H), 5,62-5,60 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,82-3,78 (m, 3H), 3,59 (d, 0,6H, $J = 14,4$

Hz), 3,46 (d, 0,4 H, $J = 15,4$ Hz), 2,50-2,05 (m, 2H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 6H), 0,46 (d, 1,3H, $J = 6,5$ Hz), 0,42 (d, 1,7H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 698,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 65: Hợp chất 663

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-3,4'-đimetoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 659 (0,043 g, 0,059 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,012 g, 0,297 mmol) được hòa tan trong dioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1 ml) ở 50°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước của axit clohydric 1M, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp, qua đó thu được hợp chất 663 (0,017 g, 40,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer 1:1,44; δ 8,23-8,16 (m, 1H), 7,87-7,86 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,24-7,07 (m, 3H), 6,74-6,67 (m, 1H), 5,63-5,60 (m, 1H), 4,12-4,08 (m, 3H), 4,02-3,95 (m, 2H), 3,82-3,79 (m, 3H), 3,58-3,46 (m, 1H), 2,50-2,04 (m, 2H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,51-1,49 (m, 2H), 1,06-1,00 (m, 6H), 0,49 (d, 1,2H, $J = 6,6$ Hz), 0,43 (d, 1,8H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 710,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 66: Hợp chất 664

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,2',3-triflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 660 (0,026 g, 0,036 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,007 g, 0,178 mmol) được hòa tan trong dioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1 ml) ở 50°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc, được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp, qua đó thu được hợp chất 664 (0,023 g, 89,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 7,86-7,73 (m, 4H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 1H), 6,76-6,69 (m, 1H), 5,63-5,58 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 2H), 3,83-3,80 (m, 3H), 3,61 (d, 0,5H, $J = 14,8$ Hz), 3,46 (d, 0,5H, $J = 15,0$ Hz), 2,50-2,05 (m, 2H), 1,95 -1,91 (m, 2H), 1,51-1,46 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 6H), 0,45-0,42 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 716,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Điều chế hợp chất mới theo sơ đồ phản ứng 7

Hợp chất trung gian 29: 2-(2-brom-5-metoxypyridin-4-yl)-5,5-đimetylxcyclohex-1-enecacboaldehyt

Nguyên liệu 1 (0,05 g, 0,22 mmol), axit boronic 28 (0,07 g, 0,22 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,03 g, 0,03 mmol) và xesi cacbonat (0,14 g, 0,43 mmol) được hòa tan trong đimetylformamit/nước (tỉ lệ thể tích = 2:1, 3 ml), rồi được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 15%) để thu được hợp chất 29 (0,06 g, 75,8%) dưới dạng dầu không màu.

Hợp chất trung gian 30: (1R,2S)-1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-((2-(2-brom-5-metoxypyridin-4-yl)-5,5-đimetylxcyclohex-1-enyl)metylamino)propan-1-ol

Nguyên liệu 29 (0,68 g, 2,09 mmol), hợp chất amin hydroxy 4 (0,51 g, 2,09 mmol) và axit axetic (0,14ml, 2,30 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), rồi được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, và được bổ sung từng giọt natri cyanoborohyđrua (0,14 g, 2,30 mmol), sau đó được khuấy trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metylen clorua, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = 0% ~ 10%) để thu được hợp chất 30 (1,06 g, 85,3%) dưới dạng dầu không màu.

Hợp chất trung gian 31: (4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-((2-(2-brom-5-metoxypyridin-4-yl)-5,5-đimetylxcyclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 30 (1,06 g, 1,78 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và diisopropyletylamin (1,38ml, 10,68 mmol) được bổ sung từng giọt ở 0°C, được khuấy trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt triphosgen (0,79 g, 2,67 mmol), và được khuấy trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metylen clorua, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 30%) để thu được hợp chất 31 (0,6 g, 54,2%) dạng dầu không màu.

Mẫu 67: Hợp chất 652

Metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)benzoat

Nguyên liệu 31 (0,07 g, 0,11 mmol), axit boronic 26 (0,02 g, 0,12 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (3,7 mg, 0,006 mmol) và natri cacbonat (24 mg, 0,23 mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (tỉ lệ thể tích 4:1, 1,25 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 15 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 652 (35 mg, 45,9%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 8,35 (d, 1H, *J* = 13,7 Hz), 8,01-8,09 (m, 2H), 7,94-8,01 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 5,59-5,63 (m, 1H), 3,95-4,04 (m, 2H), 3,86-3,94 (m, 6H), 3,46-3,57 (m, 1H), 2,00-2,60 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,50-1,56 (m, 2H), 1,01-1,12 (m, 6H), 0,42-0,49 (m, 3H)

MS (ESI) *m/z* 677,2 (M⁺ + H).

Mẫu 68: Hợp chất 644

Axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)benzoic

Nguyên liệu 652 (0,04 g, 0,05 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (6 mg, 0,27 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,25 ml), rồi được khuấy ở 50°C trong 8 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M và nước muối. Các lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khô, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 50%) để thu được hợp chất 644 (20 mg, 56,7%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 8,39-8,44 (m, 1H), 8,23-8,30 (m, 2H), 8,04-8,17 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,60-7,80 (m, 2H), 7,47-7,52 (m, 2H), 5,60-5,67 (m, 1H), 3,50-3,59 (m, 5H), 2,00-2,60 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 2H), 1,20-1,40 (m, 2H), 1,00-1,20 (m, 6H), 0,45-0,60 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 663,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 69: Hợp chất 653

Metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-metylbenzoat

Nguyên liệu 31 (0,07 g, 0,11 mmol), axit boronic 26 (0,03 g, 0,12 mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (4,0 mg, 0,006 mmol) và natri cacbonat (24 mg, 0,23 mmol) được thêm vào dimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích 4:1, 1,25 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 15 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 653 (51 mg, 65,6%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 8,35 (d, 1H, $J = 11,9$ Hz), 7,86-7,95 (m, 3H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,44 (d, 0,5H, $J = 7,9$ Hz), 7,35 (d, 0,5H, $J = 8,0$ Hz), 7,07 (s, 1H), 5,60-5,63 (m, 1H), 3,87-4,02 (m, 8H), 3,58 (d, 0,5H, $J = 14,8$ Hz), 3,49 (d, 0,5H, $J = 15,1$ Hz), 2,00-2,60 (m, 5H), 1,94-1,95 (m, 2H), 1,52-1,56 (m, 2H), 1,01-1,06 (m, 6H), 0,42-0,48 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 691,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 70: Hợp chất 645

Axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-metylbenzoic

Nguyên liệu 653 (0,05 g, 0,07 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (8 mg, 0,34 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,25 ml), rồi được khuấy ở 50°C trong 8 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 50%) để thu được hợp chất 645 (20 mg, 43,4%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); hỗn hợp atropisomer; δ 8,42 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,92-7,98 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, $J = 6,4$ Hz), 7,44 (dd, 1H, $J = 27,4, 5,8$ Hz), 7,10 (s, 1H), 5,61-5,64 (m, 1H), 3,94-4,07 (m, 5H), 3,48-3,67 (m, 1H), 2,19-2,60 (m, 5H), 1,80-2,01 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 0,82-1,05 (m, 6H), 0,33-0,50 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 677,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 71: Hợp chất 654

Metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-flobenzoat

Nguyên liệu 31 (0,07 g, 0,11 mmol), axit boronic 26 (0,04 g, 0,12 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (4,0 mg, 0,006 mmol) và natri cacbonat (24 mg, 0,23 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,25 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 15 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 654 (61 mg, 78%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 8,39 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 8,01-8,06 (m, 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71-7,82 (m, 3H), 7,50-7,52 (m, 1H), 5,65 (d, 0,5H, $J = 8,0$ Hz), 5,55 (d, 0,5H, $J = 8,0$ Hz), 3,93-4,05 (m, 8H), 3,62 (d, 0,5H, $J = 15,0$ Hz), 3,41 (d, 0,5H, $J = 15,0$ Hz), 2,00-2,60 (m, 2H), 1,92-1,96 (m, 2H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,02-1,05 (m, 6H), 0,47 (d, 1,5H, $J = 6,5$ Hz), 0,40 (d, 1,5H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 695,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 72: Hợp chất 646

Axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-flobenzoic

Nguyên liệu 654 (0,05 g, 0,07 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (8 mg, 0,35 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,25 ml), rồi được khuấy ở 50°C trong 8 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 50%) để thu được hợp chất 646 (20 mg, 41,7%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 8,48 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,95-8,05 (m, 2H), 7,81-7,89 (m, 2H), 7,75 (d, 2H, $J = 5,9$ Hz), 7,52-7,54 (m, 1H), 5,66 (d, 0,5H, $J = 6,0$ Hz), 5,57 (d, 0,5H, $J = 6,1$ Hz), 3,96-4,07 (m, 5H), 3,64 (d, 0,5H, $J = 11,2$ Hz), 3,43 (d, 0,5H, $J = 11,3$ Hz), 2,00-2,60 (m, 2H), 1,93-1,98 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,03-1,07 (m, 6H), 0,42-0,50 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 681,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 73: Hợp chất 655

Metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-clobenzoat

Nguyên liệu 31 (0,07 g, 0,11 mmol), axit boronic 26 (0,03 g, 0,12 mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (4,0 mg, 0,006 mmol) và natri cacbonat (24 mg, 0,23 mmol) được thêm vào

đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,25 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 15 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 30%) để thu được hợp chất 655 (40 mg, 49,9%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 8,34 (m, 1H), 8,10-8,14 (m, 1H), 7,96-8,02 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,63-7,73 (m, 3H), 7,37-7,39 (m, 1H), 5,59-5,63 (m, 1H), 3,91-4,02 (m, 8H), 3,47-3,67 (m, 1H), 2,00-2,60 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,50-1,53 (m, 2H), 1,00-1,07 (m, 6H), 0,42-0,48 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 711,2 (M⁺ + H).

Mẫu 74: Hợp chất 647

Axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-clobenzoic

Nguyên liệu 655 (0,03 g, 0,04 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (5 mg, 0,20 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,25 ml), rồi được khuấy ở 50°C trong 8 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 50%) để thu được hợp chất 647 (10 mg, 35,2%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 8,40-8,48 (m, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 8,01-8,06 (m, 1H), 7,86-7,87 (m, 1H), 7,62-7,74 (m, 3H), 7,34, -7,40 (m, 1H), 5,58-5,62 (m, 1H), 3,90-4,05 (m, 5H), 3,49-3,69 (m, 1H), 2,00-2,60 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H), 1,01-1,06 (m, 6H), 0,43-0,48 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 697,1 (M⁺ + H).

Mẫu 75: Hợp chất 656

Metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-2,3-điflobenzoat

Nguyên liệu 30 (0,070 g, 0,113 mmol), hợp chất axit 2,3-điflo-4-(metoxycacbonyl)phenyl boronic (0,027 g, 0,124 mmol), Pd(đi-t-Bupf)Cl₂ (0,004 g, 0,006 mmol) và natri cacbonat (0,024 g, 0,225 mmol) được thêm vào đimetoxyetan (1 ml)/nước (0,25 ml) và được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được hạ xuống nhiệt độ phòng, và được đổ nước vào, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Việc tinh sạch được thực hiện bằng sắc kí cột (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất mong muốn 656 (0,0410 g, 49,8%) dưới dạng dầu màu nâu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer 1:1; δ 8,39 (d, 1 H, *J* = 9,9 Hz), 7,73-7,86 (m, 5H), 7,52 (dd, 1H, *J* = 6,8, 2,2 Hz), 5,66 (d, 0,54H, *J* = 8,1 Hz), 5,57 (d, 0,46H, *J* = 8,1 Hz), 3,94-4,07 (m, 8H), 3,61 (d, 0,46H, *J* = 14,1 Hz), 3,40 (d, 0,56H, *J* = 15,0 Hz), 2,13-2,43 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,20-1,06 (m, 6H), 0,42-0,48 (m, 3H)

MS (ESI) *m/z* 713,2 (M⁺ + H).

Điều chế hợp chất mới theo sơ đồ phản ứng 8

Hợp chất 33a: metyl 4-(6-brom-5-metoxypyridin-2-yl)-3-metylbenzoat

Nguyên liệu 32 (0,2 g, 0,64 mmol) và este pinacol axit boronic (0,18 g, 0,64 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,4 ml), rồi được khử khí. Pd(dbpf)Cl₂ (26 mg, 0,03 mmol) và natri cacbonat (0,14 g, 1,27 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 10% ~ 15%) để thu được hợp chất 33a (80 mg, 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7,94 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,46 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

MS (ESI) m/z 336,0, 338,0 (M , $M^+ + 2H$).

Hợp chất trung gian 33b: metyl 4- (6-brom-5-metoxypyridin-2-yl)-3-flobenzoat

Nguyên liệu 32 (0,1 g, 0,32 mmol) và axit 2-flo-4-(metoxycacbonyl)phenylboronic (70 mg, 0,35 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,4 ml), rồi được khử khí. $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (10 mg, 0,02 mmol) và natri cacbonat (68 mg, 0,64 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lóp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 5% ~ 20%) để thu được hợp chất 33b (70 mg, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,15 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,91-7,78 (m, 3H), 7,22 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 3,98-3,94 (m, 6H)

MS (ESI) m/z 340,0, 342,0 (M , $M^+ + 2H$).

Hợp chất trung gian 33c: metyl 4-(6-brom-5-metoxypyridin-2-yl)-3-clobenzoat

Nguyên liệu 32 (0,1 mg, 0,32 mmol) và axit 2-clo-4-(metoxycacbonyl)phenylboronic (68 mg, 0,32 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,4 ml), rồi được khử khí. $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (10 mg, 0,02 mmol) và natri cacbonat (68 mg, 0,64 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lóp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 5% ~ 15%) để thu được hợp chất 33c (33 mg, 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,13 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,99 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H)

MS (ESI) m/z 356,0, 358,0 (M , $M^+ + 2H$).

Mẫu 76: Hợp chất 621

Metyl 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-metylbenzoat

Nguyên liệu 17 (0,1 mg, 0,18 mmol) và metyl 4-(6-brom-5-metoxypyridin-2-yl)-3-metylbenzoat (78 mg, 0,23 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,4 ml), rồi được khử khí. $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (7 mg, 0,009 mmol) và natri cacbonat (38 mg, 0,36 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 20%) để thu được hợp chất 621 (26 mg, 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7,92 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,35 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,28 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 5,38 (br s, 1H), 4,08-3,95 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,41-3,36 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 5H), 1,99-1,90 (br m, 2H), 1,53 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,04 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz), 0,29 (br m, 3H)

MS (ESI) m/z 691,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 77: Hợp chất 622

Axit 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-metylbenzoic

Nguyên liệu 621 (24 mg, 0,04 mmol) được hòa tan trong dioxan (1 ml), và dung dịch lithi hydroxit monohydrat (7 mg, 0,17 mmol) trong nước (0,25 ml) được thêm vào từng giọt, sau đó hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 50°C . Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước, dung dịch amoni clorua bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng

magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (etyl axetat/hexan = 33%) để thu được hợp chất 622 (12 mg, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,81 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,60-7,27 (m, 3H), 5,60-5,33 (br m, 1H), 4,17-4,01 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 1H), 2,51-2,23 (m, 5H), 1,95-1,91 (br m, 2H), 1,60-1,47 (br m, 2H), 4,01 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz), 0,31 (br s, 3H)

MS (ESI) m/z 677,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 78: Hợp chất 696

Metyl 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-flobenzoat

Nguyên liệu 17 (56 mg, 0,09 mmol) và metyl 4-(6-brom-5-metoxypyridin-2-yl)-3-flobenzoat (33 mg, 0,1 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,4 ml), rồi được khử khí. $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (4 mg, 0,004 mmol) và natri cacbonat (19 mg, 0,18 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 10% ~ 20%) để thu được hợp chất 696 (9 mg, 15%) dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,03-7,99 (m, 1H), 7,87-7,73 (m, 4H), 7,62 (br s, 2H), 7,24-7,22 (m, 1H), 5,39 (br s, 1H), 4,08-3,96 (br m, 2H), 3,94-3,82 (m, 6H), 3,42-3,38 (br m, 1H), 2,45-2,32 (br m, 2H), 2,01-1,93 (br m, 2H), 1,56-1,53 (m, 2H), 1,04 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz), 0,30 (br s, 3H)

MS (ESI) m/z 695,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 79: Hợp chất 637

Axit 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-flobenzoic

Nguyên liệu 696 (9 mg, 0,01 mmol) được hòa tan trong đioxan (1 ml), và dung dịch lithi hydroxit monohydrat (3 mg, 0,07 mmol) trong nước (0,25 ml) được thêm vào từng giọt, tiếp theo hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước, dung dịch dung dịch amoni clorua bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (etyl axetat/hexan = 35% → CH₃OH/CH₂Cl₂ = 5%) để thu được hợp chất 637 (6 mg, 68%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,05 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,93 (dd, 1H, *J* = 8,1, 1,4 Hz), 7,84-7,80 (m, 2H), 7,77-7,74 (m, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,26-7,24 (m, 1H), 5,52-5,21 (br m, 1H), 4,13-4,02 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,42-3,37 (m, 1H), 2,46-2,26 (br m, 2H), 2,01-1,88 (br m, 2H), 1,55 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 1,06 (d, 6H, *J* = 7,0 Hz), 0,40-0,20 (br m, 3H)

MS (ESI) *m/z* 681,2 (M⁺ + H).

Mẫu 80: Hợp chất 697

Metyl 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-clobenzoat

Nguyên liệu 17 (56 mg, 0,09 mmol) và metyl 4-(6-brom-5-metoxypyridin-2-yl)-3-clobenzoat (35 mg, 0,1 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,4 ml), rồi được khử khí. Pd(dbpf)Cl₂ (4 mg, 0,004 mmol) và natri cacbonat (19 mg, 0,18 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 10% ~ 20%) để thu được hợp chất 697 (9 mg, 14%) dưới dạng dầu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,09 (m, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67-7,54 (m, 4H), 7,23 (s, 1H), 5,40 (br s, 1H), 4,11-3,84 (m, 8H), 3,43-3,39 (br m, 1H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 6H), 0,31-0,30 (br m, 3H)

MS (ESI) m/z 711,1 ($M^+ + H$).

Mẫu 81: Hợp chất 636

Axit 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-clobenzoic

Nguyên liệu 697 (9 mg, 0,01 mmol) được hòa tan trong đioxan (1 ml), và dung dịch lithi hydroxit monohydrat (3 mg, 0,06 mmol) trong nước (0,25 ml) được thêm vào từng giọt, sau đó hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước, dung dịch amoni clorua bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (etyl axetat/hexan = 35% → CH₃OH/CH₂Cl₂ = 5%) để thu được hợp chất 636 (4 mg, 45%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,13 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 7,97 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,81 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,27 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 5,44-5,26 (br m, 1H), 4,14-3,98 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,43-3,40 (m, 1H), 2,52-2,35 (br m, 2H), 1,96-1,90 (br m, 2H), 1,56-1,52 (m, 2H), 1,04 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz), 0,35-0,30 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 697,2 ($M^+ + H$).

Điều chế hợp chất mới theo sơ đồ phản ứng 9

Hợp chất trung gian 35: metyl 4-(5-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-6-metoxypyridin-3-yl)-3-(prope-1-en-2-yl)benzoat

Nguyên liệu 583 (0,1 g, 0,14 mmol) và axit propan-2-ylboronic (47 mg, 0,28 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 0,5 ml), rồi được khử khí. Pd(dbpf)Cl₂ (9 mg, 0,01 mmol) và natri cacbonat (30 mg, 0,28 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng

MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 5% ~ 15%) để thu được hợp chất 35 (48 mg, 48%) dưới dạng dầu màu nâu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer 1:1,9; δ 8,15-8,11 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 2H), 7,86 (br s, 1H), 7,74-7,71 (br m, 2H), 7,38-7,28 (m, 2H), 5,64-5,56 (m, 1H), 5,16-5,13 (m, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 2H), 3,95-3,91 (m, 6H), 3,58-3,55 (m, 1H), 2,60-2,17 (br m, 2H), 1,98-1,95 (br m, 2H), 1,71 (d, 3H, *J* = 8,7 Hz), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,06-0,99 (m, 6H), 0,51-0,31 (m, 3H)

MS (ESI) *m/z* 717,2 (*M*⁺ + H).

Mẫu 82: Hợp chất 577

Metyl 4-(3-(2-(((4*S*,5*R*)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-isopropylbenzoat

Nguyên liệu 35 (41 mg, 0,06 mmol) được hòa tan trong etanol (3 ml), và paladi/cacbon 5% (4 mg) được thêm vào từng giọt, sau đó hỗn hợp hydro hóa qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xe-lit dưới áp suất thấp để loại bỏ paladi, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 10% ~ 20%) để thu được hợp chất 577 (41 mg, 100%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer 1:1,5; δ 8,06, 8,04 (2d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 8,01-8,00 (m, 1H), 7,88-7,82 (m, 2 H), 7,74-7,71 (br m, 2H), 7,24-7,13 (m, 2H), 5,65-5,57 (m, 1H), 4,07-3,88 (m, 8H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,58-2,07 (br m, 2H), 1,94-1,66 (br m, 2H), 1,55-1,38 (m, 2H), 1,20-1,11 (m, 6H), 1,06-0,94 (m, 6H), 0,50, 0,36 (2d, 3H, *J* = 6,5 Hz)

MS (ESI) *m/z* 719,2 (*M*⁺ + H).

Mẫu 83: Hợp chất 578

Axit 4-(3-(2-(((4*S*,5*R*)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-isopropylbenzoic

Nguyên liệu 577 (36 mg, 0,05mmol) được hòa tan trong đioxan (2 ml), và dung dịch lithi hydroxit monohydrat (11 mg, 0,25 mmol) trong nước (0,5 ml) được thêm vào từng giọt, sau đó hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 50°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước, dung dịch amoni clorua bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 10% ~ 70%) để thu được hợp chất 578 (26 mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer 1:1,5; δ 8,14-8,12 (m, 1H), 8,04-8,03 (m, 1H), 7,96-7,90 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, $J = 11,4$ Hz), 7,24-7,17 (m, 1H), 5,66-5,58 (m, 1H), 4,06-3,90 (m, 5H), 3,60-3,42 (m, 1H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,60-2,07 (br m, 2H), 1,95-1,92 (br m, 2H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,23-1,13 (m, 6H), 1,06-1,00 (m, 6H), 0,52-0,37 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 705,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Điều chế hợp chất mới theo sơ đồ phản ứng 10

Hợp chất trung gian 38a: 2-(2-metoxi-4-metyl-5-nitrophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-encarbaldehyt

Nguyên liệu 37a (2,7 g, 9,2 mmol), hợp chất 1 (2,0 g, 9,2 mmol), Pd_2dba_3 (0,42 g, 0,46 mmol) và đồng (2,93 g, 46,1 mmol) được hòa tan trong dimetylđimetyl sulfoxit (20 ml), rồi được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 25%) để thu được hợp chất 38a (0,7 g, 25%) dưới dạng dầu màu vàng.

Hợp chất trung gian 38b: 2-(2-metoxi-5-nitro-4-(triflometyl) phenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-encarbaldehyt

Nguyên liệu 37b (2,65 g, 7,64 mmol), hợp chất 1 (1,66 g, 7,64 mmol), Pd_2dba_3 (0,35 g, 0,38 mmol) và đồng (2,43 g, 38,2 mmol) được hòa tan trong dimetylđimetyl sulfoxit (10 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 80°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng

nước và nước muối. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 10% ~ 60%) để thu được hợp chất 38b (1,6 g, 59,4%) là chất rắn màu xám.

Hợp chất trung gian 39a: (1R,2S)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2-((2-(2-methoxy-4-methyl-5-nitrophenyl)-5,5-dimethylcyclohex-1-enyl)methylamino)propan-1-ol

Nguyên liệu 38a (0,7 g, 2,31 mmol), hợp chất amin hydroxy 4 (0,66 g, 2,31 mmol) và axit axetic (0,16 ml, 2,54 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), rồi được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri xyanoborohyđrua (0,16 g, 2,54 mmol), và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ = 0% ~ 10%) để thu được hợp chất 39a (0,98 g, 74,0%) dưới dạng dầu màu vàng.

Hợp chất trung gian 39b: (1R,2S)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2-((2-(2-methoxy-5-nitro-4-(trifluoromethyl)phenyl)-5,5-dimethylcyclohex-1-enyl)methylamino)propan-1-ol

Nguyên liệu 38b (1,6 g, 5,3 mmol) và hợp chất amin hydroxy 4 (1,8 g) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và axit axetic (0,3 ml) và natri xyanoborohyđrua (0,4 g) được bổ sung vào ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ, và được thêm nước, rồi được chiết bằng dung môi etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan để loại bỏ nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 20% ~ 70%) để thu được hợp chất 39b (1,9 g, 57,9%) dưới dạng dầu không màu.

Hợp chất trung gian 40a: (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((2-(2-methoxy-4-methyl-5-nitrophenyl)-5,5-dimethylcyclohex-1-enyl)methyl)-4-methylloxazolidin-2-one

Nguyên liệu 39a (0,98 g, 1,71 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và diisopropyletylamin (1,32 g, 10,2 mmol) được thêm vào từng giọt ở 0°C và được khuấy trong 30 phút. Sau đó, triphosgen (0,76 g, 2,56 mmol) được bổ sung từ từ từng giọt vào hỗn hợp, tiếp theo hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp

suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 30%) để thu được hợp chất 40a (0,6 g, 58,5%) dưới dạng dầu không màu.

Hợp chất trung gian 40b: (4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(2-metoxi-5-nitro-4-(triflometyl)phenyl)-5,5-dimetylxcyclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 39b (1,9 g, 3,3 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và diisopropyletylamin (3,5 ml) và triphosgen (0,6 g) được nhỏ vào ở 0°C , tiếp theo hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Cặn được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 15% ~ 50%) để thu được hợp chất 40b (0,9 g, 41,9%) dưới dạng dầu không màu.

Hợp chất trung gian 41a: (4S,5R)-3-((2-(5-amin-2-methox-4-metylphenyl)-5,5-dimetylxcyclohex-1-enyl)metyl)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 40a (0,6 g, 1,0 mmol) được hòa tan trong metanol (10 ml), và (một lượng nhỏ) Raney nickel đã được thêm vào từng giọt, sau đó hỗn hợp được hydro hóa ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xe-lit để loại bỏ hợp chất rắn, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 30%) để thu được hợp chất 41a (0,41 g, 71,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hợp chất trung gian 41b: (4S,5R)-3-((2-(5-amin-2-metoxi-4-(triflometyl)phenyl)-5,5-dimetylxcyclohex-1-enyl)metyl)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 40b (0,9 g, 1,38 mmol) được hòa tan trong metanol (5 ml), và Raney nickel (3 ml) được thêm vào từng giọt, tiếp theo hỗn hợp được hydro hóa qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xe-lit để loại bỏ hợp chất rắn, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 20% ~ 60%) để thu được hợp chất 41b (0,7 g, 91,5%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

Hợp chất trung gian 42a: (4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(5-iodo-2-methoxy-4-methylphenyl)-5,5-dimethylxyclohex-1-enyl)methyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 41a (0,4 g, 0,70 mmol) được hòa tan trong axetonitril (20 ml), tiếp đó axit para-toluenesulfonic monohydrat (0,4 g, 2,1 mmol) và dung dịch natri nitrit (0,05 g, 0,74 mmol) trong nước (2 ml) lần lượt được bổ sung từ từ từng giọt, tiếp theo hỗn hợp được khuấy đều ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp được bổ sung từng giọt kali iodua (0,13 g, 0,77 mmol), rồi được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và dung dịch natri thiosulfat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 42a (0,18 g, 37,7%) dưới dạng dầu không màu.

Hợp chất trung gian 42b: (4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(5-iodo-2-methoxy-4-(triflometyl)phenyl)-5,5-dimethylxyclohex-1-enyl)methyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 41b (0,7 g, 1,12 mmol) được hòa tan trong axetonitrin (15 ml), sau đó axit para-toluenesulfonic monohydrat (0,64 g) và dung dịch natri nitrit (0,08 g) trong nước (2 ml) lần lượt được bổ sung từng giọt, tiếp theo hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được bổ sung kali iodua (0,2 g) và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và dung dịch natri thiosulfat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, hexan/etyl axetat = 10 ~ 50%) để thu được hợp chất 42b (0,48 g, 58,2%) dưới dạng dầu không màu.

Mẫu 84: Hợp chất 605

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-methyl-2-oxooxazolidin-3-yl)methyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-enyl)-4'-methoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 42b (0,06 g, 0,08 mmol), axit boronic 7 (0,02 g, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (3,0 mg, 0,004 mmol) và natri cacbonat (0,02 g, 0,18 mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở

120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng ethyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lóp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, hexan/ethyl axetat = 4:1) để thu được hợp chất 605 (24 mg, 40,9%) dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z 744,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 85: Hợp chất 606

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 42b (0,06 g, 0,08 mmol), axit boronic 7 (0,02 g, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (3,0 mg, 0,004 mmol) và natri cacbonat (0,02 g, 0,18 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng ethyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lóp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, hexan/ethyl axetat = 4:1) để thu được hợp chất 606 (14 mg, 23,3%) dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z 762,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 86: Hợp chất 607

Etyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-3-flo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 42b (0,06 g, 0,08 mmol), axit boronic 7 (0,02 g, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (3,0 mg, 0,004 mmol) và natri cacbonat (0,02 g, 0,18 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng ethyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối.

Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 4:1) để thu được hợp chất 607 (21 mg, 34,3%) dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z 776,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 87: Hợp chất 608

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 42b (0,06 g, 0,08 mmol), axit boronic 7 (0,02 g, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (3,0 mg, 0,004 mmol) và natri cacbonat (0,02 g, 0,18 mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 4:1) để thu được hợp chất 608 (14 mg, 22,9%) dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z 778,1 ($M^+ + H$).

Mẫu 88: Hợp chất 609

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metyl-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 42b (0,06 g, 0,08 mmol), axit boronic 7 (0,03 g, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (3,0 mg, 0,004 mmol) và natri cacbonat (0,02 g, 0,18 mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp

để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 4:1) để thu được hợp chất 609 (27 mg, 45,2%) dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z 758,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 89: Hợp chất 611

Axit 5-(5-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxo-2-(triflometyl)phenyl)-3-flopicolinic

Nguyên liệu 42b (0,06 g, 0,08 mmol), axit boronic 7 (0,03 g, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (3,0 mg, 0,004 mmol) và natri cacbonat (0,02 g, 0,18 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ = 15:1) để thu được hợp chất 611 (2,1 mg, 3,4%) dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z 749,1 ($M^+ + H$).

Mẫu 90: Hợp chất 612

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxo-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 605 (0,02 g, 0,03 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (3,0 mg, 0,13 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 50°C . Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt dung dịch axit clohydric 1M cho đến khi đạt pH 6,0. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 1:1) để thu được hợp chất 612 (10 mg, 53,6%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 7,90 (2d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,53 (2s, 2H), 7,16 (2d, 2H, J = 8,1 Hz), 7,0 (2s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,41 (t,

^1H , $J = 8,3$ Hz), 3,85-3,65 (m, 5H), 3,30 (2d, 1H, $J = 14,4$ Hz), 2,49-1,66 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 0,82 (3s, 6H), 0,25 (2d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 730,3 ($M^+ + H$).

Mẫu 91: Hợp chất 613

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 606 (0,01 g, 0,02 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (2,0 mg, 0,09 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 50°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 6,0. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 1:1) để thu được hợp chất 613 (9 mg, 62,7%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 7,98-7,73 (m, 5H), 7,39-7,22 (m, 3H), 6,98 (2s, 1H), 5,59 (m, 1H), 4,04-3,87 (m, 5H), 3,42 (2s, 1H), 2,45-1,89 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,01 (t, 6H, $J=14,1$ Hz), 0,43 (d, 3H, $J=6,4$ Hz)

MS (ESI) m/z 749,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 92: Hợp chất 614

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-3-flo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 607 (0,02 g, 0,03 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (3,0 mg, 0,13 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 50°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 6,0. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm

khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 1:1) để thu được hợp chất 614 (8 mg, 41,5%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 7,96 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (2s, 2H), 7,23-6,94 (m, 4H), 5,61 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,04-3,85 (m, 5H), 3,47 (2d, 1H, $J = 15,1$ Hz), 2,45-1,89 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,01 (2d, 6H, $J = 14,8$ Hz), 0,49 (2d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 748,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 93: Hợp chất 615

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 608 (0,01 g, 0,02 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (2,0 mg, 0,08 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1,4 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 50°C . Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 6,0. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 1:1) để thu được hợp chất 615 (9 mg, 71,3%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 8,16-7,66 (m, 5H), 7,38 (t, 1H, $J = 11,8\text{Hz}$), 7,26 (2s, 1H), 6,95 (2s, 1H), 5,63 (m, 1H), 4,05-3,85 (m, 5H), 3,71-3,39 (m, 1H), 2,54-1,89 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 0,96 (m, 6H), 0,43 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 762,2 ($\text{M}^+ - \text{H}$).

Mẫu 94: Hợp chất 616

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metyl-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 609 (0,03 g, 0,03 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (4,0 mg, 0,17 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1,4 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 50°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 6,0. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước muối. Lóp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, hexan/etyl axetat = 1:1) để thu được hợp chất 616 (16 mg, 65,2%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 7,99-7,84 (m, 3H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,06-6,84 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 4,13-3,92 (m, 2H), 3,87 (4s, 3H), 3,59-3,39 (m, 1H), 2,53-1,85 (m, 7H), 1,46 (m, 2H), 1,01 (m, 6H), 0,44 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 744,3 (M⁺ + H).

Mẫu 95: Hợp chất 619

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2'-metylbiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 42a (0,05 g, 0,07 mmol), axit boronic 7 (14,0 mg, 0,08 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (2,0 mg, 0,003 mmol) và natri cacbonat (15 mg, 0,14 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 13 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 15 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lóp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 30%) để thu được hợp chất 619 (18 mg, 38,6%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 8,01-8,08 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, *J* = 10,1 Hz), 7,27-7,37 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, *J* = 4,2 Hz), 6,76 (d, 1H, *J* = 19,4 Hz), 5,58-5,62 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 5H), 3,80 (d, 3H, *J* = 13,7 Hz), 3,66 (d, 0,6H, *J* = 13,7 Hz), 3,51 (d, 0,4H, *J* = 14,6 Hz), 2,00-2,60 (m, 5H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,43-1,54 (m, 2H), 1,00-1,06 (m, 6H), 0,38-0,44 (m, 3H).

MS (ESI) m/z 690,2 (M⁺ + H).

Mẫu 96: Hợp chất 620

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2'-metylbiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 619 (0,02 g, 0,02 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (3,0 mg, 0,11 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 5:1, 0,6 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 50°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 50%) để thu được hợp chất 620 (9 mg, 61,2%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 8,09 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, *J* = 9,7 Hz), 7,41 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 7,32 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz), 6,86 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz), 6,77 (d, 1H, *J* = 19,3 Hz), 5,59-5,62 (m, 1H), 3,89-4,07 (m, 2H), 3,78-3,82 (m, 3H), 3,49-3,68 (m, 1H), 2,00-2,60 (m, 5H), 1,86-1,98 (m, 2H), 1,43-1,54 (m, 2H), 0,96-1,06 (m, 6H), 0,39-0,45 (m, 3H)

MS (ESI) *m/z* 676,2 (*M*⁺ + H).

Mẫu 97: Hợp chất 638

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-clo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 42b (0,06 g, 0,08 mmol), axit boronic 7 (0,04 g, 0,12 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (3,0 mg, 0,004 mmol) và natri cacbonat (0,03 mg, 0,24 mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, hexan/etyl axetat = 4:1) để thu được hợp chất 638 (15 mg, 25,7%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 7,86-7,80 (m, 2H), 7,72 (2s, 2H), 7,36 (2d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, $J = 1,1$ Hz), 5,61 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 4,04-3,84 (m, 8H), 3,47 (2d, 1H, $J = 14,5$ Hz), 2,51-1,89 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,01 (2d, 6H, $J = 14,0$ Hz), 0,46 (2d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 778,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 98: Hợp chất 639

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-3,4'-đimetoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 42b (0,06 g, 0,08 mmol), axit boronic 7 (0,03 mg, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (3,0 mg, 0,004 mmol) và natri cacbonat (0,02 mg, 0,19 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 4:1) để thu được hợp chất 639 (11 mg, 20,3%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 7,87 (s, 1H), 7,79 (2d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,72 (2s, 2H), 7,18 (2s, 1H), 6,96-6,79 (m, 3H), 5,60 (2d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 4,05-3,83 (m, 11H), 3,48 (2d, 1H, $J = 14,7$ Hz), 2,49-1,89 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,01 (2d, 6H, $J = 15,0$ Hz), 0,46 (2d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 774,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 99: Hợp chất 632

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-3-clo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 638 (0,02 g, 0,02 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (2,0 mg, 0,1 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy qua đêm

ở 50°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 6,0. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước muối. Lóp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, hexan/etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất 632 (4 mg, 27,2%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 7,99 (2d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,73 (2s, 2H), 7,39 (2d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 7,31-7,19 (m, 2H), 6,94 (2s, 1H), 5,62 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,04-3,89 (m, 2H), 3,83 (2s, 3H), 3,48 (2d, 1H, *J* = 14,6 Hz), 2,49-1,86 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,01 (2d, 6H, *J* = 14,0 Hz), 0,46 (2d, 3H, *J* = 6,6 Hz)

MS (ESI) *m/z* 764,1 (M⁺ + H).

Mẫu 100: Hợp chất 633

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-3,4'-đimetoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 639 (9,0 mg, 0,01 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (1,0 mg, 0,06 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 45°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 6,0. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước muối. Lóp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, hexan/etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất 633 (7 mg, 73,6%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 8,18 (2d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,71 (2s, 2H), 7,23 (2s, 1H), 7,09-6,97 (m, 3H), 5,60 (2d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,13 (2s, 3H), 4,01 (m, 2H), 3,81 (2s, 3H), 3,47 (2d, 1H, *J* = 14,6 Hz), 2,55-1,93 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,04 (2d, 6H, *J* = 12,2 Hz), 0,42 (2d, 3H, *J* = 6,5 Hz)

MS (ESI) *m/z* 760,2 (M⁺ + H).

Mẫu 101: Hợp chất 683

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2,2'-đimetylbi-phenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 42a (0,080 g, 0,117 mmol), metyl 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,036 g, 0,129 mmol), Pd(đi-t-Bupf)Cl₂ (0,004 g, 0,006 mmol) và natri cacbonat (0,025 g, 0,235 mmol) được bổ sung vào đimetoxyetan (1 ml)/nước (0,3 ml), rồi được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120°C trong 15 phút. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và nước được bổ sung vào, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng sắc kí cột (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 15%) để thu được hợp chất 638 (0,025 g, 30,3%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 7,94 (s, 1H), 7,87-7,88 (m, 2H), 7,72-7,75 (m, 2H), 6,95-7,18 (m, 1H), 6,68-6,78 (m, 2H), 5,60-5,64 (m, 1H), 3,87-4,06 (m, 2H), 3,91-3,93 (m, 3H), 3,77-3,81 (m, 3H), 3,48-3,64 (m, 1H), 2,20-2,60 (m, 2H), 2,01-2,18 (m, 6H), 1,87-1,98 (m, 2H), 1,42-1,52 (m, 2H), 0,96-1,05 (m, 6H), 0,32-0,46 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 704,2 (M⁺ + H).

Mẫu 102: Hợp chất 684

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2,2'-đimetylbi-phenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 683 (0,025 g, 0,036 mmol) và lithi hydroxit khan (0,004 g, 0,178 mmol) được hòa tan trong đioxan (1 ml)/nước (0,25 ml) ở 50°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ 50°C trong 8 giờ. Sau đó, hỗn hợp được bổ sung dung dịch nước của axit clohydric 1M, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh sạch bằng sắc kí cột (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 50%) để thu được hợp chất 684 (0,011 g, 44,9%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer 1:1; δ 7,94-8,02 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, $J = 9,6\text{Hz}$), 7,00-7,23 (m, 1H), 6,69-6,79 (m, 2H), 5,61-5,63 (m, 1H), 3,88-4,02 (m, 2H), 3,78-3,82 (m, 3H), 3,50-3,36 (m, 1H), 2,20-2,60 (m, 2H), 2,03-2,18 (m, 6H), 1,87-1,94 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 2H), 0,96-1,06 (m, 6H), 0,33-0,47 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 690,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Điều chế hợp chất mới theo lược đồ phản ứng 11

Mẫu 103: Hợp chất 594

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,4'-đimetoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 17 (50 mg, 0,09 mmol) và metyl 5'-clo-2,4'-đimetoxybiphenyl-4-carboxylat 45 (36 mg, 0,12 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,4 ml), sau đó khử khí. Tiếp đó, $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (13 mg, 0,02 mmol) và natri cacbonat (87 mg, 0,83 mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 10% ~ 30%) để thu được hợp chất 594 (15 mg, 24%) dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z 706,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 104: Hợp chất 597

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,4'-đimetoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 594 (13 mg, 0,02 mmol) được hòa tan trong đioxan (1 ml), và dung dịch của lithi hydroxit monohydrat (4 mg, 0,09 mmol) trong nước (0,25 ml) được bổ sung từng giọt vào đó, tiếp theo khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước, dung dịch amoni clorua bão hòa và nước muối. Lốp hữu cơ được làm khô bằng

magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (hexan/etyl axetat = 50%) để thu được hợp chất 597 (5 mg, 39%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer 1:1,6; δ 7,85-7,83 (br m, 1H), 7,79-7,72 (m, 3H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,38-7,28 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 5,60-5,55 (m, 1H), 4,01-3,79 (m, 8H), 3,72-3,53 (m, 1H), 2,57-2,02 (br m, 2H), 1,99-1,94 (br m, 2H), 1,50-1,41 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 6H), 0,44-0,34 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 692,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 105: Hợp chất 667

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 17 (0,26 g, 0,47 mmol), metyl 3'-clo-flo-5'-2- (triflometyl) biphenyl-4-carboxylat (0,13 g, 0,39 mmol), natri cacbonat (0,11 g, 1,02 mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (12,7 mg, 0,02 mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 12 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được bổ sung nước, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 5% ~ 20%) để thu được hợp chất 667 (0,31 g, 100%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); hỗn hợp atropisomer; δ 8,41 (2d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 8,21 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,3$ Hz), 7,88-7,71 (m, 4H), 7,39 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,95- 6,86 (m, 2H), 5,67-5,59 (m, 1H), 4,12-3,98 (m, 4H), 3,87 (m, 1H), 3,63 (2d, 1H, $J = 14,7$ Hz), 2,38-2,08 (m, 2H), 1,95, 1,76 (2s, 2H), 1,50, 1,35 (2t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,05-0,88 (m, 6H), 0,74, 0,41 (2d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 732,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 106: Hợp chất 668

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 667 (0,05 g, 0,07 mmol) và lithi hydroxit khan (8,2 mg, 0,34 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 4,0 ml), và được khuấy ở 50°C trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 2. Sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, hexan/etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất 668 (17mg, 34%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,47 (s, 1H), 8,27 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,42 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 6,94-6,87 (m, 3H), 5,61 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,04 (d, 1H, *J* = 14,8 Hz), 3,88 (m, 1H), 3,77 (d, 1H, *J* = 14,8 Hz), 2,34 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,50 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz), 1,01 (d, 6H, *J* = 16,3 Hz), 0,41 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz)

MS (ESI) *m/z* 718,2 (M⁺ + H).

Mẫu 107: Hợp chất 692

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-flo-2-metylbiiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 17 (0,050 g, 0,089 mmol), metyl 3'-clo-flo-4'-2-metyl [1,1'-biphenyl]-4-carboxylat (0,023 g, 0,081 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,003 g, 0,004 mmol) và natri cacbonat (0,019 g, 0,178 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,5 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được chiết bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, etyl axetat/hexan = 14%) để thu được hợp chất 692 (0,053 g, 97%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7,92-7,86 (m, 3H), 7,76-7,72 (m, 2H), 7,26-7,17 (m, 2H), 7,11-7,01 (m, 2H), 5,66-5,59 (m, 1H), 4,08-3,91 (m, 5H), 3,64-3,61 (m, 1H), 2,50-2,24 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,55-1,49 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 6H), 0,46- 0,42 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 678,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 108: Hợp chất 694

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-flo-2-metylbi-phenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 692 (0,053 g, 0,078 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,016 g, 0,392 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,0 ml), rồi được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, và được hòa tan trong etyl axetat, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M vào dung dịch cho đến khi đạt đến pH 2, sau đó được rửa bằng nước. Lốp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 10\%$) để thu được hợp chất 694 (0,031 g, 59%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,02-7,96 (m, 2H), 7,86-7,77 (m, 3H), 7,31-7,20 (m, 2H), 7,19-7,03 (m, 2H), 5,67-5,60 (m, 1H), 4,13-4,01 (m, 2H), 3,65-3,62 (m, 1H), 2,53-2,22 (m, 5H), 1,98 (s, 2H), 1,56-1,49 (m, 2H), 1,07-1,00 (m, 6H), 0,48- 0,44 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 664,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 109: Hợp chất 693

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-flo-2-(triflometyl)bi-phenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 17 (0,050 g, 0,089 mmol), metyl 3'-clo-flo-4'-2- (triflometyl)-[1,1'-bi-phenyl]-4-carboxylat (0,027 g, 0,081 mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,003 g, 0,004 mmol) và natri cacbonat (0,019 g, 0,178 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 0,5 ml) và khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được

rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 14%) để thu được hợp chất 693 (0,036 g, 61%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu vàng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,43 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz), 8,23 (t, 1H, $J = 8,9$ Hz), 7,88 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H, $J = 19,7, 8,0$ Hz), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,17-7,06 (m, 2H), 5,67-5,61 (m, 1H), 4,15-3,91 (m, 5H), 3,68-3,60 (m, 1H), 2,50-2,19 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,08-1,02 (m, 6H), 0,48-0,41 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 732,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 110: Hợp chất 695

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylcyclohex-1-enyl)-4'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 693 (0,036 g, 0,050 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,010 g, 0,248 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,0 ml), rồi được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được cô đặc ở áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi sau đó được pha loãng bằng etyl axetat, và được bổ sung từng giọt dung dịch axit clohydric 1M cho đến khi đạt được PH 2, rồi được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 10\%$) để thu được hợp chất 695 (0,018 g, 51%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,51 (d, 1H, $J = 4,6$ Hz), 8,31 (t, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, 2H, $J = 15,4$ Hz), 7,47 (dd, 1H, $J = 18,9, 8,0$ Hz), 7,24 (s, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 5,70-5,63 (m, 1H), 4,16-3,92 (m, 2H), 3,69-3,62 (m, 1H), 2,56-2,18 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 6H), 0,45-0,39 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 718,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 111: Hợp chất 699

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,5'-điflobiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 17 (0,16 g, 0,28 mmol), metyl 3'-clo-2,5'-điflobiphenyl-4-carboxylat (0,06 g, 0,23 mmol), natri cacbonat (0,06 g, 0,6 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (7,5 mg, 0,01 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), và sau đó được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung nước hỗn hợp, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, hexan/etyl axetat = 5% ~ 30%) để thu được hợp chất 699 (67 mg, 56,7%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); hỗn hợp atropisomer; δ 7,89-7,73 (m, 4H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 2H), 6,89-6,86 (m, 1H), 5,68-5,55 (m, 1H), 4,12-3,90 (m, 5H), 3,62 (2d, 1H, *J* = 14,9 Hz), 2,37-2,07 (m, 2H), 1,97, 1,76 (2s, 2H), 1,51, 1,34 (2t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 1,06 -0,94 (m, 6H), 0,37 (2d, 3H, *J* = 6,5 Hz)

MS (ESI) *m/z* 682,2 (*M*⁺ + H).

Mẫu 112: Hợp chất 702

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,5'-điflobiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 699 (0,02 g, 0,03 mmol) và lithi hydroxit khan (3,3 mg, 0,14 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,25 ml), được khuấy ở 45°C trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt dung dịch axit clohydric 1M cho đến khi đạt được pH 2. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, sau đó được rửa bằng nước muối. Lóp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, hexan/etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất 702 (11 mg, 59,1%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,01-7,88 (m, 3H), 7,74 (s, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 5,59 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz), 4,07 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz), 3,96 (m,

^1H , 3,81 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 2,26 (m, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,04 (d, 6H, $J = 12,9$ Hz), 0,46 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz)

MS (ESI) m/z 669,1 ($M^+ + H$).

Mẫu 113: Hợp chất 700

metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5'-flobiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 17 (0,14 g, 0,25 mmol), metyl 3'-clo-5'-flobiphenyl-4-carboxylat (0,05 g, 0,2 mmol), natri cacbonat (56,2 mg, 0,5 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (6,6 mg, 0,01 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, hexan/etyl axetat = 5% ~ 30%) để thu được hợp chất 700 (88 mg, 65%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,09 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,84 (m, 1H), 5,60 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,07 (d, 1H, $J = 12,9$ Hz), 3,94 (m, 4H), 3,73 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 2,33 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,52 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,03 (d, 6H, $J = 15,4$ Hz), 0,43 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 664,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 114: Hợp chất 703

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5'-flobiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 700 (0,02 g, 0,04 mmol) và lithi hydroxit khan (4,3 mg, 0,18 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,25 ml), rồi được khuấy ở 45°C trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt dung dịch axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 2. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng đã được chiết bằng etyl axetat, và sau đó được rửa bằng nước muối. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để

loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất 703 (15 mg, 63,8%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,16 (d, 2H, $J = 4,1$ Hz), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,59 (d, 2H, $J = 11,5$ Hz), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 5,61 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 4,09 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 3,94 (m, 1H), 3,73 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 2,36 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,52 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 1,04 (d, 6H, $J = 15,6$ Hz), 0,43 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 650,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 115: Hợp chất 701

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-flobiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 17 (0,16 g, 0,28 mmol), metyl 3'-clo-2-flobiphenyl-4-carboxylat (0,06 g, 0,2 mmol), natri cacbonat (63,5 mg, 0,6 mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (7,5 mg, 0,01 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được rót vào nước, và được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 5% ~ 30%) để thu được hợp chất 701 (64 mg, 41,8%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7,88 (2d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 7,84 (s, 1H), 7,79 (2d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,73 (s, 2H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 5,56 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,04 (d, 1H, $J = 14,8$ Hz), 3,94-3,89 (m, 4H), 3,75 (d, 1H, $J = 14,8$ Hz), 2,38 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,51 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,03 (d, 6H, $J = 12,9$ Hz), 0,33 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 664,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Hợp chất 116: Hợp chất 704

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-flobiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 701 (0,02 g, 0,04 mmol) và lithi hydroxit khan (4,3 mg, 0,18 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,25 ml), rồi được khuấy ở 45°C trong 12 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung từng giọt dung dịch axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 2. Tiếp theo, hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, và sau đó được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, hexan/etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất 704 (7 mg, 29,8%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7,95 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,6 Hz), 7,88-7,86 (m, 3H), 7,73 (s, 2H), 7,53 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,44 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,18 (m, 1H), 5,57 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,06 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz), 3,93 (m, 1H), 3,76 (d, 1H, *J* = 14,9 Hz), 2,42 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,52 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz), 1,04 (d, 6H, *J* = 12,9 Hz), 0,29 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz)

MS (ESI) *m/z* 650,2 (*M*⁺ + H).

Mẫu 117: Hợp chất 708

Metyl 3'-(2-(((4*S*,5*R*)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylcyclohex-1-enyl)-4'-flobiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 17 (0,050 g, 0,089 mmol), metyl 3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-carboxylat (0,021 g, 0,081 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,003 g, 0,004 mmol) và natri cacbonat (0,019 g, 0,178 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1,0 ml) rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 708 (0,028 g, 51%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,10-8,02 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, *J* = 12,2 Hz), 7,57 (dd, 2H, *J* = 20,1, 8,2 Hz), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 1H), 5,64-5,58 (m, 1H), 4,07-3,97 (m, 2H), 3,94-3,92 (m, 3H), 3,63-3,57 (m, 1H),

2,50-2,20 (m, 2H), 1,99-1,98 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H), 1,09-1,01 (m, 6H), 0,44 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz)

MS (ESI) m/z 664,3 ($M^+ + H$).

Mẫu 118: Hợp chất 709

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-flobiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 708 (0,012 g, 0,019 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,004 g, 0,093 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,0 ml), rồi được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi được pha loãng bằng etyl axetat, và được bổ sung từng giọt dung dịch axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 2, rồi được rửa bằng nước. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 50%) để thu được hợp chất 709 (0,008 g, 64%) dưới dạng chất lỏng không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,21-8,15 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, $J = 12,6$ Hz), 7,61 (dd, 2H, $J = 20,0, 8,4$ Hz), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 5,65-5,58 (m, 1H), 4,10-3,93 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 1H), 2,52-2,21 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,59-1,53 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 6H), 0,48-0,43 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 650,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 119: Hợp chất 714

Metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)pyridin-2-yl)-3-metylbenzoat

Nguyên liệu 17 (0,056 g, 0,099 mmol), metyl 4-(4-clopyridin-2-yl)-3-metylbenzoat (0,026 g, 0,099 mmol), natri cacbonat (0,032 g, 0,298 mmol) và $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,003 g, 0,005 mmol) được thêm vào đimetoxyetan (0,9 ml)/nước (0,3 ml) và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được sấy

bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 50%) để thu được hợp chất mong muốn 714 (0,020 g, 30,5%) dưới dạng dầu trong suốt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,66 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz), 7,94-7,85 (m, 3H), 7,70 (s, 2H), 7,41 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,18 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,60 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,91 (s, 4H), 3,70 (m, 1H), 2,45-2,20 (m, 5H), 1,95 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,01 (d, 6H, $J = 14,8$ Hz), 0,43 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz)

MS (ESI) m/z 661,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 120: Hợp chất 716

Axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)pyridin-2-yl)-3-metylbenzoic

Nguyên liệu 714 (0,020 g, 0,030 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,025 g, 0,605 mmol) được hòa tan trong đioxan (8 ml)/nước (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1M, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 100%) để thu được hợp chất mong muốn 716 (0,012 g, 61,3%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,72 (m, 1H), 7,97-7,81 (m, 3H), 7,66 (s, 2H), 7,45-7,14 (m, 3H), 5,58 (m, 1H), 3,97-3,91 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,28-2,09 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,01 (m, 6H), 0,46 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 647,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 121: Hợp chất 726

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-clo-2-metylbi-phenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 17 (0,150 g, 0,267 mmol), metyl 3'-brom-4'-clo-2-metylbi-phenyl-4-carboxylat (WO 2007/79186 A2) (0,136 g, 0,401 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,009 g, 0,013

mmol) và natri cacbonat (0,085 g, 0,802 mmol) được thêm vào dimetylformamit (0,8 ml)/nước (0,4 ml) rồi được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 90°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất mong muốn 726 (0,030 g, 16,2%) ở dạng không tinh khiết.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7,97-7,73 (m, 5H), 7,46 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 5,67 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,95 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,60-2,35 (m, 2H), 2,30-2,26 (m, 3H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,57-1,45 (m, 2H), 1,00-0,91 (m, 6H), 0,50-0,46 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 694,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 122: Hợp chất 727

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-clo-2-metylbi-phenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 726 (0,020 g, 0,029 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,012 g, 0,288 mmol) được hòa tan trong đioxan (4 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1M, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Sản phẩm cô đặc được tinh sạch bằng TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn 727 (0,010 g, 51,0%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,04-7,94 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,50-7,44 (m, 1H), 7,33-7,18 (m, 2H), 7,08 (m, 1H), 5,67 (2d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,17-3,95 (m, 2H), 3,53 (2d, 1H, $J = 14,8$ Hz), 2,60-2,35 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 6H), 0,50 (2d, 3H, $J = 5,0$ Hz)

MS (ESI) m/z 680,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Điều chế hợp chất mới theo sơ đồ phản ứng 12

Hợp chất trung gian 48: metyl 4'-metoxy-2-(triflometyl)bi-phenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu axit 4-metoxyboronic 46 (0,32 g, 2,12 mmol), metyl 4-brom-3-(triflometyl) benzoat 47 (0,6 g, 2,12 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,07 g, 0,11 mmol) và natri cacbonat (0,45 g, 4,24 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 5 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂ 12 g, etyl axetat/hexan = 0% ~ 15%) để thu được hợp chất 48 (0,46 g, 70%) dưới dạng dầu không màu.

Hợp chất trung gian 49: metyl 3'-iot-4'-metoxy-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 48 (0,46 g, 1,48 mmol), iốt (0,41 g, 1,63 mmol) và bạc sulfat (0,51 g, 1,63 mmol) được hòa tan trong metanol (10 ml), rồi được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 15%) để thu được hợp chất 49 (0,25 g, 39,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian 50: metyl 4'-metoxy-3'-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 49 (0,253 g, 0,580 mmol), bis(pinacolat)điboron (0,22 g, 0,87 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,02 g, 0,03 mmol) và natri cacbonat (0,18 g, 1,74 mmol) được hòa tan trong đimetylđimetyl sulfoxit (10 ml), rồi được khuấy ở 80°C trong 8 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 25%) để thu được hợp chất 50 (75 mg, 29,6%) dưới dạng dầu không màu.

Hợp chất trung gian 51: metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 50 (75 mg, 0,17 mmol), hợp chất 16 (0,09 g, 0,17 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (6,0 mg, 0,009 mmol) và natri cacbonat (36 mg, 0,34 mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,25 ml), rồi được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 30%) để thu được hợp chất 51 (0,4 g, 31,3%) dưới dạng dầu không màu.

Mẫu 123: Hợp chất 618

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 51 (0,04 g, 0,06 mmol) và lithi hydroxit khan (7,0 mg, 0,29 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,25 ml), rồi được khuấy ở 50°C trong 8 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng dung dịch axit clohydric 1M và nước muối. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 50%) để thu được hợp chất 618 (20 mg, 47,4%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); 2:3 hỗn hợp atropisomer; δ 8,50 (d, 0,6H, *J* = 1,1 Hz), 8,48 (d, 0,4H, *J* = 1,1 Hz), 8,29 (dd, 0,6H, *J* = 6,0, 1,2 Hz), 8,26 (dd, 0,4H, *J* = 6,0, 1,2 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,77-7,74 (m, 2H), 7,49 (d, 0,6H, *J* = 6,0 Hz), 7,42 (d, 0,4H, *J* = 6,0 Hz), 7,24 (d, 0,4H, *J* = 1,6 Hz), 7,22 (d, 0,6H, *J* = 1,6 Hz), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,96 (d, 0,4H, *J* = 8,6 Hz), 6,92 (d, 0,6H, *J* = 8,6 Hz), 5,66-5,62 (m, 1H), 4,07-3,90 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 3H), 3,69 (d, 0,6H, *J* = 10,9 Hz), 3,54 (d, 0,4H, *J* = 11,2 Hz), 2,60-2,02 (br m, 2H), 1,98-1,90 (br m, 2H), 1,58-1,45 (br m, 2H), 1,08-1,01 (m, 6H), 0,45 (d, 1,2H, *J* = 4,9 Hz), 0,35 (d, 1,8H, *J* = 4,9 Hz)

MS (ESI) *m/z* 730,1 (M⁺ + H).

Điều chế hợp chất mới theo sơ đồ phản ứng 13

Hợp chất trung gian 53a: etyl 2-(3-clophenyl)-5,5-dimetylxcyclohex-1-enecarboxylat

Nguyên liệu 52 (0,31 g, 1,01 mmol), hợp chất 8 (0,12 ml, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,04 g, 0,05 mmol) và natri cacbonat (0,27 g, 2,5 mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 12 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 5%) để thu được hợp chất 53a (0,25 g, 84,9%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7,22 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H, *J* = 2,6, 1,6 Hz), 7,00 (m, 1H), 3,89 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,37 (m, 2H), 2,21 (t, 2H, *J* = 2,4 Hz), 1,49 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 1,01 (s, 6H), 0,89 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz)

Hợp chất trung gian 53b: etyl 2-(3-clo-5-flophenyl)-5,5-đimetylcyclohex-1-enecarboxylat

Nguyên liệu 52 (0,51 g, 1,66 mmol), hợp chất 8 (0,20 ml, 1,62 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,07 g, 0,08 mmol) và natri cacbonat (0,44 g, 4,14 mmol) được hòa tan trong dimetoxietan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 12 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 5% ~ 35%) để thu được hợp chất 53b (0,37 g, 71,9%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 6,97 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz), 6,75 (m, 1H), 3,93 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 2,34 (m, 2H), 2,20 (t, 2H, *J* = 2,4 Hz), 1,48 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 0,99 (s, 6H), 0,93 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz)

Hợp chất trung gian 54a: 2-(3-clophenyl)-5,5-đimetylcyclohex-1-encarbaldehyt

Nguyên liệu 53a (0,25 g, 1,0 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 ml), và lithi nhôm hydrua (2,6 ml) được bổ sung từng giọt ở 0°C, sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước muối. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được

lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, từ đó thu được hợp chất rượu (0,17 g, 79,4%) dưới dạng dầu không màu, hợp chất này được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không cần bất kì công đoạn tinh sạch bổ sung nào.

Hợp chất rượu (0,17 g, 0,68 mmol) được điều chế như mô tả ở trên được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và Dess–Martin periodinane (DMP; danh pháp quốc tế: 1,1,1-Triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on) (0,43 g, 1,02 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vòng 3 giờ, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 5% ~ 20%) để thu được hợp chất 54a (0,13 g, 74,7%) dưới dạng dầu không màu.

Hợp chất trung gian 54b: 2-(3-clo-5-flophenyl)-5,5-dimetylxyclohex-1-encarbaldehyt

Nguyên liệu 53a (0,31 g, 1,0 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10 ml), và lithi nhôm hidrua (1,5 ml) được bổ sung từng giọt ở 0°C, rồi được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, từ đó thu được hợp chất rượu (0,29 g, 100%) dưới dạng dầu không màu, sau đó hợp chất rượu được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không cần bất kì công đoạn tinh sạch bổ sung nào.

Hợp chất rượu (0,29 g, 1,06 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và DMP (0,68 g, 1,60 mmol) được bổ sung từng giọt vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 5% ~ 25%) để thu được hợp chất 54b (0,15 g, 53%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 9,52 (s, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,15 (t, 2H, $J = 2.1$ Hz), 1,54 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 0,99 (s, 6H)

Hợp chất trung gian 55a: (1R,2S)-1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-((2-(3-clophenyl)-5,5-đimetylxclohex-1-enyl)methylamino)propan-1-ol

Nguyên liệu 54a (0,13 g, 0,51 mmol), hợp chất amin hydroxy 4 (0,17 g) và axit axetic (0,03 ml) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và natri xyanoborohyđrua (33,5 mg) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ phòng, sau đó được khuấy qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, qua đó thu được hợp chất 55a (0,28 g, 100%) dưới dạng dầu không màu mà không cần công đoạn lọc bổ sung.

Hợp chất trung gian 55b: (1R,2S)-1-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-2-((2-(3-clo-5-flophenyl)-5,5-đimetylxclohex-1-enyl)methylamino)propan-1-ol

Nguyên liệu 54b (0,15 g, 0,55 mmol), hợp chất amin hydroxy 4 (0,19 g) và axit axetic (0,03 ml) được hòa tan trong metylen clorua (10 ml), và natri xyanoborohyđrua (36,2 mg) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ phòng, sau đó được khuấy trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, qua đó thu được hợp chất 55b (0,33 g, 100%) dưới dạng dầu màu vàng mà không cần công đoạn lọc bổ sung.

Hợp chất trung gian 56a: (4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(3-clophenyl)-5,5-đimetylxclohex-1-enyl)methyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 55a (0,28 g, 0,54 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và diisopropyletylamin (0,56 ml) và triphosgen (0,1 g) được bổ sung vào, sau đó hỗn hợp được khuấy qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 5% ~ 20%) để thu được hợp chất 56a (0,19 g, 63,3%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7,85 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, *J* = 1,8 Hz), 6,98 (dt, 1H, *J* = 7,0, 1,6 Hz), 5,59 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 4,01 (d, 1H, *J* =

14,8 Hz), 3,89 (m, 1H), 3,64 (d, 1H, $J = 14,8$ Hz), 2,37-2,25 (m, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,49 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,00 (m, 6H), 0,39 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 546,1 ($M^+ + H$).

Hợp chất trung gian 56b: (4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(3-clo-5-flophenyl)-5,5-đimetylxclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 55b (0,33 g, 0,61 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (5 ml), và diisopropyletylamin (0,64 ml) cùng triphosgen (0,1 g) được bổ sung vào đó, sau đó hỗn hợp được khuấy qua đêm. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 5% ~ 20%) để thu được hợp chất 56b (0,17 g, 48,9%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7,86 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 6,99 (dt, 1H, $J = 8,4$, 2,1 Hz), 6,89 (t, 1H, $J = 1,4$ Hz), 6,73 (m, 1H), 5,61 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,03 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 3,91 (m, 1H), 3,63 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 2,32-2,24 (m, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,49 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 1,01 (2s, 6H), 0,45 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

Mẫu 124: Hợp chất 649

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metylbiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 56a (0,13 g, 0,24 mmol), este pinacol axit boronic 57 (0,08 g, 0,29 mmol), $Pd(dbpf)Cl_2$ (8,0 mg, 0,01 mmol) và natri cacbonat (0,06 g, 0,57 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở $120^\circ C$ trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 5% ~ 30%) để thu được hợp chất 649 (15 mg, 9,5%) dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z 660,3 ($M^+ + H$).

Mẫu 125: Hợp chất 648

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-metylbiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 56b (0,07 g, 0,13 mmol), este pinacol axit boronic 57 (0,04 g, 0,15 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (4,0 mg, 0,006 mmol) và natri cacbonat (0,03 g, 0,3 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, hexan/etyl axetat = 1: 4) để thu được hợp chất 648 (21 mg, 24,6%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7,94 (s, 1H), 7,88-7,87 (m, 2H), 7,73 (s, 2H), 7,21 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 6,92 (dt, 1H, *J* = 6,9, 2,2 Hz), 6,84-6,82 (m, 2H), 5,61 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,06 (d, 1H, *J* = 14,6 Hz), 3,93-3,90 (m, 4H), 3,74 (d, 1H, *J* = 14,8 Hz), 2,38-2,27 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,51 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 1,03, 1,00 (2s, 6H), 0,42 (d, 3H, *J* = 6,6Hz)

MS (ESI) *m/z* 678,2 (M⁺ + H).

Mẫu 126: Hợp chất 651

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metylbiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 649 (0,02 g, 0,02 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (3,0 mg, 0,11 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 45°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, hexan/etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất 651 (6,4 mg, 40,9%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,39 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,22 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,00 (s, 1H),

5,59 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,06 (d, 1H, $J = 14,6$ Hz), 3,78 (m, 1H), 3,77 (d, 1H, $J = 14,7$ Hz), 2,46-2,27 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,51 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 1,04, 1,01 (2s, 6H), 0,37 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 646,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 127: Hợp chất 650

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-metylbiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 648 (0,02 g, 0,03 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (4,0 mg, 0,15 mmol) được hòa tan trong dioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 45°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , hexan/etyl axetat = 1:2) để thu được hợp chất 650 (5,5 mg, 30,6%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,92-6,83 (m, 3H), 5,61 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 4,07 (d, 1H, $J = 14,8$ Hz), 3,92 (m, 1H), 3,75 (d, 1H, $J = 14,7$ Hz), 2,43-2,28 (m, 5H), 1,90 (s, 2H), 1,51 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,04, 1,00 (2s, 6H), 0,43 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 664,2 ($M^+ + H$).

Điều chế hợp chất mới theo công thức phản ứng 14

Mẫu 128: Hợp chất 642

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 59 (0,26 g, 0,39 mmol), axit boronic 60 (0,09 g, 0,43 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (13 mg, 0,02 mmol) và natri cacbonat (0,12 g, 1,17 mmol) được hòa tan trong đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 4 ml), rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ

phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 20%) để thu được hợp chất 642 (0,12 g, 41,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); 1: 1,40 hỗn hợp atropisomer; δ 8,14 (d, 0,6H, $J = 1,6$ Hz), 8,10 (d, 0,4H, $J = 1,6$ Hz), 7,96 (dd, 0,6H, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,92 (dd, 0,4H, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,96 (d, 0,4H, $J = 8,5$ Hz), 6,92 (d, 0,6H, $J = 8,5$ Hz), 5,59 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,00-3,89 (m, 5H), 3,84-3,81 (m, 3H), 3,70 (d, 0,6H, $J = 14,7$ Hz), 3,53 (d, 0,4H, $J = 14,7$ Hz), 2,58-2,05 (m, 2H), 1,95-1,93 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 6H), 1,42 (d, 1,2H, $J = 6,5$ Hz), 0,36 (d, 1,8H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 710,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 129: Hợp chất 643

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 642 (0,02 g, 0,03 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (6,0 mg, 0,14 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 0,5 ml), rồi được khuấy qua đêm ở 45°C. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi được pha loãng bằng etyl axetat, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 2, rồi được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ = 5%) để thu được hợp chất 643 (19 mg, 95,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); 1:1,4 hỗn hợp atropisomer; δ 8,19 (d, 0,6H, $J = 1,6$ Hz), 8,16 (d, 0,4H, $J = 1,6$ Hz), 8,01 (dd, 0,6H, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,98 (dd, 0,4H, $J = 8,0, 1,7$ Hz), 7,85-7,84 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,43 (d, 0,6H, $J = 8,0$ Hz), 7,37 (d, 0,4H, $J = 8,0$ Hz), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,96 (d, 0,4H, $J = 8,6$ Hz), 6,92 (d, 0,6H, $J = 8,6$ Hz), 5,59 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,04-3,89 (m, 2H), 3,83-3,81 (m, 3H), 3,67-3,50 (m,

^1H , 2,52-2,03 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 6H), 0,42 (d, 1.2H, $J = 6,5$ Hz), 0,36 (d, 1,8H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 696,1 ($M^+ + H$).

Mẫu 130: Hợp chất 728

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-clo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

(4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(2-clo-5-iodophenyl)-5,5-dimetylxclohex-1-enyl)metyl)-4-oxooxazolidin-2-on (0,030 g, 0,045 mmol), metyl-4(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl) benzoat (0,015 g, 0,045 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,002 g, 0,002 mmol) và natri cacbonat (0,014 g, 0,134 mmol) được thêm vào dimetylformamit (0,8 ml)/nước (0,4 ml) rồi được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 90°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan để loại bỏ dung môi, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất nhìn thấy được 728 (0,025 g, 76,5%) ở dạng không tinh khiết.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,51 (m, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78-7,75 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,12 -7,09 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 4,17-3,93 (m, 5H), 3,60-3,46 (m, 1H), 2,60-2,35 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,60 -1,45 (m, 2H), 1,12-1,02 (m, 6H), 0,50 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 748,1 ($M^+ + H$).

Mẫu 131: Hợp chất 729

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-clo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 728 (0,018 g, 0,024 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,010 g, 0,241 mmol) được hòa tan trong đioxan (4 ml)/nước (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1M, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie

sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Sản phẩm cô đặc được tinh sạch và được cô đặc bằng cách TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn 729 (0,010 g, 56,6%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,44 (m, 1H), 8,23 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 5,67 (2d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,15-3,93 (m, 2H), 3,54 (2d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 2,60-2,35 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 2H), 1,10-1,03 (m, 6H), 0,50 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 734,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 132: Hợp chất 738

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-2-clo-4'-flobiphenyl-4-carboxylat

(4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2'-flo-5'-iot-4,4-đimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on (0,067 g, 0,102 mmol), axit (2-clo-4(metoxycacbonyl)phenyl)boronic (0,024 g, 0,112 mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,007 g, 0,010 mmol) và kaliacetat (0,001 g, 0,307 mmol) được thêm vào đimetylformamit/nước (tỉ lệ thể tích = 2:1, 0,6 ml) rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 20%) để thu được hợp chất 738 (0,024 g, 34%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,15 (dd, 1H, $J = 11,9, 1,2$ Hz), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, 2H, $J = 15,5$ Hz), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,23-7,11 (m, 2H), 5,67-5,60 (m, 1H), 4,07-3,92 (m, 5H), 3,71-3,61 (m, 1H), 2,55-2,19 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,09-1,04 (m, 6H), 0,47-0,43 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 698,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 133: Compound 739

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-flobiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 738 (0,024 g, 0,035 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,007 g, 0,174 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,0 ml), rồi được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi được pha loãng bằng etyl axetat, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 2, sau đó được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5\%$) để thu được hợp chất 739 (0,016 g, 67%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,24-8,21 (m, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, 2H, $J = 15,5$ Hz), 7,44 (dd, 1H, $J = 18,5, 8,0$ Hz), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,24-7,13 (m, 2H), 5,68-5,61 (m, 1H), 4,12-3,93 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 1H), 2,51-2,21 (m, 2H), 2,04-1,96 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,09-1,04 (m, 6H), 0,49-0,44 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 684,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Điều chế hợp chất mới theo sơ đồ phản ứng 15

Hợp chất trung gian 62a: (4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((3'-clo-4'-flo-4,4-đimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 16 (0,500 g, 0,972 mmol), (3-clo-4-flophenyl) axit boronic (0,186 g, 1,069 mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,032 g, 0,049 mmol) và natri cacbonat (0,227 g, 2,139 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1,0 ml) rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được 62a hợp chất (0,455 g, 83%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu vàng nhạt.

Hợp chất trung gian 62b: (4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(3-clo-5-metoxypheyl)-5,5-đimetylxclohex-1-enyl)metyl)-4-metoxyoazolidin-2-on

Nguyên liệu 16 (0,500 g, 2,682 mmol), axit 3-clo-5-metoxypheyl boronic (1,380 g, 2,682 mmol), Pd(đi-t-Bupf)Cl₂ (0,087 g, 0,134 mmol) và natri cacbonat (0,569 g, 5,365 mmol) được thêm vào đimetoxyetan (6 ml)/nước (2 ml) rồi được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch và cô đặc bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 15%) để thu được hợp chất mong muốn 62b (0,900 g, 58,3%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu nâu.

Hợp chất trung gian 62c: (4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(5-clo-2-flophenyl)-5,5-đimetylxclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 16 (0,300 g, 0,583 mmol), axit 5-clo-2-flophenylboronic (0,153 g, 0,875 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,019 g, 0,029 mmol) và Na₂CO₃ (0,185 g, 1,750 mmol) được thêm vào đimetoxyetan (0,9 ml)/nước (0,3 ml) rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch và cô đặc bằng MPLC (SiO₂, cột; etyl axetat/hexan = 0% ~ 10%) để thu được hợp chất 62c (0,250 g, 76,0%) dưới dạng dầu màu nâu.

Hợp chất trung gian 62d: metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metyl-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 16 (0,500 g, 0,972 mmol), axit 3-clo-5-(triflometyl)phenylboronic (0,327 g, 1,458 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,034 g, 0,049 mmol) và natri cacbonat (0,309 g, 2,917 mmol) được thêm vào đimetylformamit (2 ml)/nước (1 ml) rồi được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 100°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC

(SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất mong muốn 62d (0,380 g, 63,7%) dưới dạng dầu không màu.

Mẫu 134: Hợp chất 670

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2'-flobiphenyl-4-carboxylat

Hợp chất 62a (0,100 g, 0,177 mmol), axit (4-(metoxycacbonyl)phenyl)boronic (0,048 g, 0,266 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,006 g, 0,009 mmol) và natri cacbonat (0,056 g, 0,532 mmol) đã được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1,0 ml) rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 10%) để thu được hợp chất 670 (0,087 g, 74%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,09 (d, 2H, *J* = 6,7 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,57 (dd, 2H, *J* = 8,4, 1,4 Hz), 7,18-7,06 (m, 3H), 5,60 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 4,07 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz), 3,95-3,90 (m, 4H), 3,72 (d, 1H, *J* = 15,0 Hz), 2,43-2,25 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,51 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 1,03 (d, 6H, *J* = 15,7 Hz), 0,41 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz)

MS (ESI) *m/z* 664,1 (M⁺ + H).

Mẫu 135: Hợp chất 679

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2'-flobiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 670 (0,078 g, 0,117 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,025 g, 0,587 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,0 ml), rồi được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi được pha loãng bằng etyl axetat, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 2, rồi được rửa bằng nước. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới

áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 5\%$) để thu được hợp chất 679 (0,024 g, 31%) dưới dạng dầu màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,02-8,00 (m, 3H), 7,93 (s, 2H), 7,52 (d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,29 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 7,18 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz), 5,82 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,99 (d, 1H, $J = 14,6$ Hz), 3,77 (d, 1H, $J = 14,7$ Hz), 2,47- 2,31 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,05 (d, 6H, $J = 22,6$ Hz), 0,44 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 650,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 136: Hợp chất 671

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-điflobiphenyl-4-carboxylat

Hợp chất 62a (0,100 g, 0,177 mmol), metyl 3-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzoat (0,075 g, 0,266 mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,006 g, 0,009 mmol) và natri cacbonat (0,056 g, 0,532 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1,0 ml) rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 10%) để thu được hợp chất 671 (0,039 g, 33%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7,90-7,77 (m, 3H), 7,73 (s, 2H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 3H), 5,59 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,08 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz), 3,95 (s, 3H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,73 (d, 1H, $J = 14,8$ Hz), 2,42-2,24 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,50 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 1,02 (d, 6H, $J = 13,9$ Hz), 0,38 (d, 3H, $J = 5,4$ Hz)

MS (ESI) m/z 682,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 137: Hợp chất 680

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-điflobiphenyl-4-carboxylic

Hợp chất 671 (0,029 g, 0,042 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,009 g, 0,211 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,0 ml), rồi được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi được pha loãng bằng etyl axetat, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 2, rồi được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, CH₃OH/CH₂Cl₂ = 5%) để thu được hợp chất 680 (0,011 g, 38%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7,97-7,87 (m, 3H), 7,74 (s, 2H), 7,50 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 7,16 (d, 3H, *J* = 7,5 Hz), 5,59 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,06 (d, 1H, *J* = 14,9 Hz), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,74 (d, 1H, *J* = 14,7 Hz), 2,43-2,26 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,51 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 1,02 (d, 6H, *J* = 13,7 Hz), 0,40 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz)

MS (ESI) *m/z* 668,1 (*M*⁺ + H).

Mẫu 138: Hợp chất 672

Metyl 5'-(2-(((4*S*,5*R*)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylcyclohex-1-enyl)-2'-flo-2-metylbiphenyl-4-carboxylat

Hợp chất 62a (0,100 g, 0,177 mmol), metyl 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,073 g, 0,266 mmol), Pd(*dbpf*)Cl₂ (0,006 g, 0,009 mmol) và natri cacbonat (0,056 g, 0,532 mmol) được thêm vào đimetoxietan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 1,0 ml) rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 10%) để thu được hợp chất 672 (0,073 g, 61%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7,95-7,87 (m, 3H), 7,73 (s, 2H), 7,23 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,11 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz), 6,98 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 5,62 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 4,06 (d, 1H, *J* = 14,8 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,74 (d, 1H, *J* = 14,7 Hz), 2,43-2,28 (m,

2H), 2,20 (s, 3H), 1,94 (s, 2H), 1,50 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 1,02 (d, 6H, $J = 14,6$ Hz), 0,41 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 678,1 ($M^+ + H$).

Mẫu 139: Hợp chất 681

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-2-metylbiphenyl-4-carboxylic

Hợp chất 672 (0,100 g, 0,148 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,031 g, 0,738 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,0 ml), rồi được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi được pha loãng bằng etyl axetat, và được bổ sung từng giọt axit clohydric 1M cho đến khi đạt đến pH 2, rồi được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , $CH_3OH/CH_2Cl_2 = 5\%$) để thu được hợp chất 681 (0,024 g, 25%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 8,03-7,96 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,27 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz), 7,12 (dd, 2H, $J = 7,3, 1,0$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 5,62 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,07 (d, 1H, $J = 15,2$ Hz), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,75 (d, 1H, $J = 14,7$ Hz), 2,42-2,28 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,95 (s, 2H), 1,51 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 1,02 (d, 6H, $J = 14,7$ Hz), 0,42 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 664,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 140: Hợp chất 686

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5'-metoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 62b (0,100 g, 0,174 mmol), axit 4-(metoxycacbonyl)phenylboronic (0,034 g, 0,191 mmol), $Pd(\text{đi-t-Bupf})Cl_2$ (0,006 g, 0,009 mmol) và natri cacbonat (0,037 g, 0,347 mmol) được thêm vào đimetoxyetan (1 ml)/nước (0,3 ml) rồi được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt

độ phòng, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch và cô đặc bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 686 (0,100 g, 85,2%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,10 (d, 2H, $J = 1,5$ Hz), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,61 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz), 7,02 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,60 (d, 1H, $J = 6,1$ Hz), 3,90-4,06 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz), 2,05-2,45 (m, 2H), 1,95-2,00 (m, 2H), 1,52 (t, 2H, $J = 4,8$ Hz), 1,01-1,06 (m, 6H), 0,43 (d, 3H, $J = 4,9$ Hz)

MS (ESI) m/z 676,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 141: Hợp chất 687

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 686 (0,100 g, 0,148 mmol) và lithi hydroxit khan (0,018 g, 0,740 mmol) được hòa tan trong dioxan (1 ml)/nước (0,25 ml) ở 50°C , và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ như trên trong 8 giờ. Sau đó, dung dịch hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1M, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch và cô đặc bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 35%) để thu được hợp chất mong muốn 687 (0,045 g, 46,0%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7,98-8,00 (m, 3H), 7,92 (s, 2H), 7,58 (d, 2H, $J = 6,2$ Hz), 7,09 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,80 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz), 4,15-4,20 (m, 1H), 3,99 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz), 3,79-3,84 (m, 4H), 2,33-2,49 (m, 2H), 1,98 (dd, 2H, $J = 28,5, 12,5$ Hz), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,00 (d, 6H, $J = 11,2$ Hz), 0,44 (d, 3H, $J = 4,9$ Hz)

MS (ESI) m/z 662,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 142: Hợp chất 688

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 62b (0,100 g, 0,174 mmol), metyl 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,072 g, 0,260 mmol), Pd(đi-t-Bupf)Cl₂ (0,006 g, 0,009 mmol) và natri cacbonat (0,037 g, 0,347 mmol) được thêm vào dimetoxetan (1 ml)/nước (0,3 ml) rồi được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất mong muốn 688 (0,070 g, 58,5%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7,93 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,23 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 6,72 (s, 1H), 6,62-6,64 (m, 2H), 5,61 (d, 1H, *J* = 6,1 Hz), 4,05-4,10 (m, 1H), 3,78-3,93 (m, 8H), 2,20-2,50 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,51 (t, 2H, *J* = 4,9 Hz), 1,02 (d, 6H, *J* = 10,6 Hz), 0,43 (d, 3H, *J* = 4,9 Hz)

MS (ESI) *m/z* 690,2 (M⁺ + H).

Mẫu 143: Hợp chất 689

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-metoxy-2-metylbi-phenyl-4-carboxylic

Hợp chất 688 (0,072 g, 0,104 mmol) và lithi hydroxit khan (0,013 g, 0,522 mmol) được hòa tan trong đioxan (1 ml)/nước (0,25 ml) ở 50°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ như trên trong 8 giờ. Sau đó, dung dịch hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1M, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch và cô đặc bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 35%) để thu được hợp chất 689 (0,035 g, 49,6%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz), 7,87 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,65 (d, 2H, *J* = 5,1 Hz), 5,61 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,08 (d, 1H, *J* = 10,7 Hz), 3,90-3,96 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,50-3,77 (m, 1H), 2,20-2,50 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,52 (t, 2H, *J* = 4,7 Hz), 1,03 (d, 6H, *J* = 13,8 Hz), 0,38 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz)

MS (ESI) *m/z* 676,2 (M⁺ + H).

Mẫu 144: Hợp chất 690

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-5'-metoxybiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 62b (0,100 g, 0,174 mmol), metyl 3-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,073 g, 0,260 mmol), Pd(đi-t-Bupf)Cl₂ (0,006 g, 0,009 mmol) và natri cacbonat (0,037 g, 0,347 mmol) được thêm vào đimetoxyetan (1 ml)/nước (0,3 ml) rồi được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch và cô đặc bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất mong muốn 690 (0,060 g, 49,8%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7,85-7,88 (m, 2H), 7,76 (d, 1H, *J* = 13,4 Hz), 7,73 (s, 2H), 7,40-7,47 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,55-5,60 (m, 1H), 3,95-4,10 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,75-3,79 (m, 1H), 2,20-2,50 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,40-1,60 (m, 2H), 1,03 (d, 6H, *J* = 12,8 Hz), 0,40 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz)

MS (ESI) *m/z* 694,2 (M⁺ + H).

Mẫu 145: Hợp chất 691

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-5'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 690 (0,062 g, 0,089 mmol) và lithi hydroxit khan (0,011 g, 0,447 mmol) được hòa tan trong dioxan (1 ml)/nước (0,25 ml) ở 50°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ như trên trong 8 giờ. Sau đó, dung dịch hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1M, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch và cô đặc bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 35%) để thu được hợp chất mong muốn 691 (0,010 g, 16,5%) dưới dạng chất rắn dạng bột màu nâu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,80 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz), 7,70 (d, 1H, *J* = 11,9 Hz), 7,44 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz), 7,00 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,74 (s, 1H),

5,80 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 4,11-4,18 (m, 1H), 3,98 (d, 1H, $J = 14,8$ Hz), 3,78-3,83 (m, 4H), 2,16-2,47 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,08,1,03 (2s, 6H), 0,43 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 680,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 146: Hợp chất 724

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,4'-diflobiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 62c (0,240 g, 0,426 mmol), axit(2-flo-4-(metoxycacbonyl)phenyl)boronic (0,093 g, 0,468 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,014 g, 0,021 mmol) và natri cacbonat (0,099 g, 0,936 mmol) được thêm vào dimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 2,0 ml) rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 724 (0,149 g, 51%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7,92-7,88 (m, 2H), 7,85-7,77 (m, 3H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H, $J = 16,2, 7,0$ Hz), 7,22-7,13 (m, 1H), 5,65-5,62 (m, 1H), 4,12-4,01 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,68-3,57 (m, 1H), 2,53-2,20 (m, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,60-1,54 (m, 2H), 1,09-1,05 (m, 6H), 0,47-0,40 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 682 ($M^+ + H$).

Mẫu 147: Hợp chất 722

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,4'-diflobiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 724 (0,126 g, 0,185 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,039 g, 0,926 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 2.0 ml), rồi được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi được pha loãng bằng etyl

axetat, và được bổ sung từng giọt dung dịch HCl 1M cho đến khi đạt đến pH 2, rồi được rửa bằng nước. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 30%) để thu được hợp chất 722 (0,093 g, 75%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,00-7,96 (m, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,59-7,46 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 5,67-5,63 (m, 1H), 4,12-3,96 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 1H), 2,53-2,22 (m, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,60-1,52 (m, 2H), 1,10-1,05 (m, 6H), 0,49-0,42 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 668,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 148: Hợp chất 725

Metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Hợp chất 62a (0,140 g, 0,248 mmol), metyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-(triflometyl)benzoat (0,090 g, 0,273 mmol), $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,008 g, 0,012 mmol) và natri cacbonat (0,058 g, 0,546 mmol) được thêm vào dimetylformamit/nước (tỉ lệ thể tích = 2:1, 1,0 ml) rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 5 phút. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, rồi được rửa bằng nước và nước muối. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 10%) để thu được hợp chất 725 (0,086 g, 47%) dưới dạng dầu màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,47 (d, 1H, $J = 7,1$ Hz), 8,27 (t, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,89 (d, 1H, $J = 4,7$ Hz), 7,74 (d, 2H, $J = 9,4$ Hz), 7,53 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,16-7,12 (m, 2H), 7,09-7,03 (m, 1H), 5,64-5,59 (m, 1H), 4,09-4,00 (m, 4H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,81-3,70 (m, 1H), 2,44-2,31 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,52-1,50 (m, 2H), 1,06-1,00 (m, 6H), 0,45 - 0,37 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 732,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 149: Hợp chất 723

Axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-2'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

Hợp chất 725 (0,086 g, 0,118 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,025 g, 0,588 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 1,0 ml), rồi được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, rồi được pha loãng bằng etyl axetat, và được bổ sung từng giọt dung dịch HCl 1M cho đến khi đạt đến pH 2, rồi được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, được lọc, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, CH₃OH/CH₂Cl₂ = 5%) để thu được hợp chất 723 (0,027 g, 32%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,55 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 8,35 (t, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,89 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 7,75 (d, 2H, *J* = 10,0 Hz), 7,58 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,26-7,12 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 1H), 5,66-5,62 (m, 1H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,53-1,52 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 6H), 0,46 - 0,41 (m, 3H)

MS (ESI) *m/z* 718,1 (M⁺ + H).

Mẫu 150: Hợp chất 743

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metyl-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Hợp chất 63d (0,100 g, 0,163 mmol), metyl 6-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzoat (0,090 g, 0,326 mmol), natri cacbonat (0,052 g, 0,489 mmol) và Pd(dbpf)Cl₂ (0,005 g, 0,008 mmol) được thêm vào đimetylformamit (0,8 ml)/nước (0,4 ml) và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 100°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất mong muốn 743 (0,075 g, 63,3%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7,98 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H, $J = 7,7, 1,5$ Hz), 7,89 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,27-7,25 (m, 2H), 5,63 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,11-3,92 (m, 5H), 3,67 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 2,53-2,29 (m, 5H), 1,99 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,05 (m, 6H), 0,42 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 728,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 151: Hợp chất 744

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metyl-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 743 (0,070 g, 0,096 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,040 g, 0,962 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (8 ml)/nước (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan để loại bỏ nước, sau đó được lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 10% ~ 50%) để thu được hợp chất mong muốn 744 (0,046 g, 67,0%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,06 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, $J = 7,9, 1,5$ Hz), 7,89 (s, 1H), 7,75 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 5,64 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz), 4,11 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 3,96 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,68 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 2,50-2,31 (m, 5H), 1,99 (s, 2H), 1,56 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,06 (d, 6H, $J = 15,5$ Hz), 0,44 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 714,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 152: Hợp chất 745

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 6d (0,050 g, 0,081 mmol), metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborlan-2-yl)benzoat (0,043 g, 0,163 mmol), natri cacbonat (0,026 g, 0,244 mmol) và $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,003 g, 0,004 mmol) được thêm vào dimetylformamit (0,8 ml)/nước (0,4 ml) rồi được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 100°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng

được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan để loại bỏ nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất mong muốn 745 (0,050 g, 86,0%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,13 (m, 2H), 7,88 (m, 1H), 7,77-7,74 (m, 3H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 5,63 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz), 4,13 (m, 1H), 3,97 (m, 4H), 3,66 (d, 1H, $J = 14,9$ Hz), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,57 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 1,07 (d, 6H, $J = 14,6$ Hz), 0,44 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz)

MS (ESI) m/z 714,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 153: Hợp chất 746

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 745 (0,045 g, 0,063 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,026 g, 0,631 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (8 ml)/nước (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan để loại bỏ nước, sau đó được lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch và cô đặc bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 10% ~ 50%) để thu được hợp chất mong muốn 746 (0,021 g, 47,6%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,23 (dd, 2H, $J = 6,7, 1,8$ Hz), 7,88 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,71 (dd, 2H, $J = 6,7, 1,8$ Hz), 7,57 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,62 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,14-3,93 (m, 2H), 3,67-3,63 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,57 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,08 (d, 6H, $J = 14,1$ Hz), 0,44 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 700,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 154: Hợp chất 747

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxyclohex-1-enyl)-2-flo-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 63d (0,050 g, 0,081 mmol), methyl 6-flo-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,046 g, 0,163 mmol), natri cacbonat (0,026 g, 0,244 mmol) và Pd(dbpf)Cl₂ (0,003 g, 0,004 mmol) được thêm vào dimetylformamit (0,8 ml)/nước (0,4 ml) và được làm nóng bởi bức xạ vi sóng ở 100°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất mong muốn 747 (0,058 g, 97,3%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7,95-7,82 (m, 3H), 7,75-7,71 (m, 3H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 5,59 (d, 1H, *J* = 20,0 Hz), 4,09 (d, 1H, *J* = 14,9 Hz), 3,97 (s, 4H), 3,68 (d, 1H, *J* = 14,9 Hz), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,55 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 1,08-1,04 (m, 6H), 0,41 (d, 3H, *J* = 6,4 Hz)

MS (ESI) *m/z* 732,1 (M⁺ + H).

Mẫu 155: Hợp chất 748

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxcyclohex-1-enyl)-2-flo-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 747 (0,044 g, 0,060 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,025 g, 0,601 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (8 ml)/nước (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, sau đó được lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch và cô đặc bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 10% ~ 50%) để thu được hợp chất mong muốn 748 (0,030 g, 69,5%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,02 (dd, 1H, *J* = 8,0, 1,5 Hz), 7,92 (dd, 1H, *J* = 10,8, 1,4 Hz), 7,88 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 3H), 7,60-7,54 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 5,63 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 4,12-3,93 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,56 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz), 1,07 (d, 6H, *J* = 14,0 Hz), 0,41 (m, 3H)

MS (ESI) *m/z* 718,1 (M⁺ + H).

Điều chế hợp chất mới theo sơ đồ phản ứng 16

Mẫu 156: Hợp chất 682

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxamit

Nguyên liệu 554 (1,370 g, 2,028 mmol), thionyl clorua (0,221 ml, 3,041 mmol) và dimetylformamit (0,156 ml, 2,028 mmol) được thêm vào điclotetan (30 ml), và hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 4 giờ, sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Hỗn hợp phản ứng được hòa tan trong tetrahydrofuran (30 ml), và được bổ sung 2-3 giọt nước amoniac, rồi được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 0\% \sim 5\%$) để thu được hợp chất 682 (1,180 g, 86,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); 1:1,40 hỗn hợp atropisomer; δ 7,85 (s, 1H), 7,73-7,70 (m, 3H), 7,64-7,61 (m, 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 6,94-6,87 (m, 2H), 6,10 (brs, 1H), 5,62 (brs, 1H), 5,61-5,57 (m, 1H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,82 (s, 1,3H), 3,79 (s, 1,7H), 3,64 (d, 0,6H, $J = 14,5$ Hz), 3,51 (d, 0,4H, $J = 14,8$ Hz), 2,56-2,06 (m, 5H), 1,98-1,86 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 6H), 0,42 (d, 1,3H, $J = 6,6$ Hz), 0,35 (d, 1,7H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 675,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 157: Hợp chất 740

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxamit

Nguyên liệu 643 (0,01 g, 0,014 mmol), thionyl clorua (0,002 ml, 0,022 mmol) và dimetylformamit (0,001 g, 0,007 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước amoniac ở nhiệt độ phòng, rồi được khuấy đều ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp

hữu cơ được rửa bằng nước muối và được sấy bằng magie sulfat khan, sau đó được lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch và cô đặc bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 50%) để thu được hợp chất mong muốn 740 (0,006 g, 60,1%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7,95-7,91 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,44-7,31 (m, 2H), 7,13 (m, 1H), 6,95 (2d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 6,20-5,80 (m, 2H), 5,61 (2d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 4,10-3,90 (m, 2H), 3,84 (2s, 3H), 3,72-3,50 (m, 1H), 2,60-2,20 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,10-1,02 (m, 6H), 0,40 (2d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 695,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 158: Hợp chất 741

5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-methyl-2-oxooxazolidin-3-yl)methyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-enyl)-2'-fluoro-2-methylbiphenyl-4-carboxamid

Nguyên liệu 681 (0,010 g, 0,014 mmol), thionyl clorua (0,002 ml, 0,022 mmol) và dimethylformamid (0,001 g, 0,007 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước amoniac ở nhiệt độ phòng, rồi được khuấy đều ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được sấy bằng magie sulfat khan, sau đó được lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch và cô đặc bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 50%) để thu được hợp chất mong muốn 741 (0,007 g, 70,1%) dưới dạng dầu không màu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7,88 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,67 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,26-5,80 (m, 2H), 5,64 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,10-3,87 (m, 2H), 3,75 (d, 1H, $J = 14,7$ Hz), 2,23-2,20 (m, 5H), 1,91 (m, 2H), 1,53 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 1,00 (m, 6H), 0,43 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 663,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 159: Hợp chất 742

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxamit

Nguyên liệu 695 (0,010 g, 0,014 mmol), thionyl clorua (0.002 ml, 0,021 mmol) và dimetylformamit (0,001 g, 0,007 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (3 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước amoniac ở nhiệt độ phòng, rồi được khuấy đều ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được sấy bằng magie sulfat khan, sau đó được lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch và cô đặc bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 50%) để thu được hợp chất mong muốn 742 (0,008 g, 80,1%) dưới dạng dầu không màu.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,21 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,21-7,05 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 6,30-5,75 (m, 2H), 5,64 (2d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 4,10-3,82 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 2,53-2,26 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,05 (m, 6H), 0,44 (2d, 1H, *J* = 6,3 Hz)

MS (ESI) *m/z* 717,1 (*M*⁺ + H).

Mẫu 160: Hợp chất 754

(4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(4'-(3,3-difloazetidin-1-cacbonyl)-4-flo-2'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Hợp chất 695 (0,072 g, 0,100 mmol), 3,3-difloazetidinhydroclorua (0,014 g, 0,110 mmol), etylen điclorua (EDC) (0,038 g, 0,201 mmol) và hydroxybenzotriazole (HOBt) (0,027 g, 0,201 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được bổ sung diisopropyletylamin (0,088 ml, 0,502 mmol), rồi được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng metylenclorua. Dịch chiết được lọc qua một bộ lọc bằng nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, etyl axetat/hexan = 33%) để thu được hợp chất 754 (0,062 g, 78%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,04 (s, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 5,68-5,60 (m, 1H), 4,65-4,59 (m, 4H), 4,13-3,90 (m, 2H), 3,66-3,60 (m, 1H), 2,55-2,19 (m, 2H), 2,04- 1,94 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 6H), 0,49-0,41 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 793,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 161: Hợp chất 755

(4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(4-flo-4'-(3-hydroxyazetidin-1-cacbonyl)-2'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Hợp chất 695 (0,072 g, 0,100 mmol), azetion-3-ol hydroclorua (0,012 g, 0,110 mmol), EDC (0,038 g, 0,201 mmol) và HOBt (0,027 g, 0,201 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được bổ sung diisopropyletylamin (0,088 ml, 0,502 mmol), rồi được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng metylenclorua. Dịch chiết được lọc qua bộ lọc bằng nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 33%) để thu được hợp chất 755 (0,012 g, 16%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,44-8,24 (m, 1H), 8,06-7,89 (m, 2H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,50-7,39 (m, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 5,68-5,60 (m, 1H), 4,83-4,75 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,12-3,90 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 1H), 2,55-2,19 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,72-1,51 (m, 5H), 1,08-1,03 (m, 6H), 0,49-0,41 (m, 3H)

MS (ESI) m/z Không phát hiện ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 162: Hợp chất 756

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-N-etyl-4'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxamit

Hợp chất 695 (0,072 g, 0,100 mmol), etylamin (0,005 g, 0,110 mmol), EDC (0,038 g, 0,201 mmol) và HOBt (0,027 g, 0,201 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được bổ sung diisopropyletylamin (0,088 ml,

0,502 mmol), rồi được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng metylenclorua. Dịch chiết được lọc qua bộ lọc bằng nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 33%) để thu được hợp chất 756 (0,055 g, 74%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,14 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H, $J = 14,9, 7,9$ Hz), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, 2H, $J = 14,2$ Hz), 7,40 (dd, 1H, $J = 20,0, 8,0$ Hz), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,16-7,02 (m, 2H), 6,39-6,28 (m, 1H), 5,67-5,61 (m, 1H), 4,11-3,89 (m, 2H), 3,67-3,53 (m, 3H), 2,55-2,19 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,60-1,47 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 3H), 1,08-1,02 (m, 6H), 0,47-0,40 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 745,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 163: Hợp chất 757

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylcyclohex-1-enyl)-N-etyl-4'-flo-N-metyl-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxamit

Hợp chất 695 (0,072 g, 0,100 mmol), N-metyletylamin (0,009 ml, 0,110 mmol), EDC (0,038 g, 0,201 mmol) và HOBt (0,027 g, 0,201 mmol) được hòa tan trong metylenclorua (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được bổ sung diisopropyletylamin (0,088 ml, 0,502 mmol), rồi được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng metylenclorua. Dịch chiết được lọc qua bộ lọc bằng nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 33%) để thu được hợp chất 757 (0,048 g, 64%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7,89 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 3H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H, $J = 20,0, 7,7$ Hz), 7,21-7,20 (m, 1H), 7,16-7,04 (m, 2H), 5,67-5,61 (m, 1H), 4,13-3,89 (m, 2H), 3,68-3,61 (m, 2H), 3,35-3,34 (m, 1H), 3,13-3,01 (m, 3H), 2,55-2,16 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 3H), 1,08-1,03 (m, 6H), 0,48-0,41 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 759,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 164: Hợp chất 758

(4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(4-flo-4'-(morpholin-4-cacbonyl)-2'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Hợp chất 695 (0,072 g, 0,100 mmol), morpholin (0,010 ml, 0,110 mmol), EDC (0,038 g, 0,201 mmol) và HOBt (0,027 g, 0,201 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (1 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được bổ sung diisopropyletylamin (0,088 ml, 0,502 mmol), rồi được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng metylenclorua. Dịch chiết được lọc qua bộ lọc bằng nhựa để loại bỏ cặn rắn và lớp nước, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng TLC điều chế (SiO₂, etyl axetat/hexan = 33%) để thu được hợp chất 758 (0,066 g, 83%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 7,59 (s, 1H), 7,78 (t, 3H, *J* = 14,9 Hz), 7,62 (t, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,39 (dd, 1H, *J* = 17,9, 7,8 Hz), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,17-7,03 (m, 2H), 5,67-5,60 (m, 1H), 4,13-3,89 (m, 2H), 3,83-3,51 (m, 9H), 2,55-2,18 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,08-1,05 (m, 6H), 0,48-0,41 (m, 3H)

MS (ESI) *m/z* 787,2 (*M*⁺ + H).

Điều chế hợp chất mới theo sơ đồ phản ứng 17

Hợp chất trung gian 66: (2-(5-clo-2-metoxyphenyl)-5,5-đimetylxclohex-1-enyl)metanol

Nguyên liệu 65 (0,560 g, 2,009 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (20 ml) 0°C, và hỗn hợp phản ứng được bổ sung lithi nhôm hydrua (LAH) (dung dịch 1,00 M trong THF, 4,018 ml, 4,018 mmol) ở cùng nhiệt độ, rồi được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1M, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất mong muốn 66 (0,350 g, 62,1%) dưới dạng dầu không màu.

Hợp chất trung gian 67: metyl 3'-(2-(hydroxymetyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 66 (0,500 g, 1,781 mmol), hợp chất 57 (0,983 g, 3,561 mmol), natri cacbonat (0,566 g, 5,342 mmol) và $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$ (0,058 g, 0,089 mmol) được thêm vào dimetoxymetan (1,2 ml)/nước (0,4 ml) rồi được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 67 (0,250 g, 35,6%) dưới dạng dầu không màu.

Hợp chất trung gian 68: methyl 3'-(2-(clometyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 67 (0,250 g, 0,634 mmol) và thionyl clorua (0,069 ml, 0,951 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (10 ml) 0°C , và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ như trên trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 100%) để thu được hợp chất 68 (0,190 g, 72,6%) dưới dạng dầu không màu.

Hợp chất trung gian 70: methyl 3'-(2-(((4S,5S)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-methyl-2-oxooxazolidin-3-yl)methyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-enyl)-4'-metoxyphenyl-2-metylbiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 68 (0,044 g, 0,107 mmol) và hợp chất 69 (0,033 g, 0,107 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (10 ml), và hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri hydrua (0,003 g, 0,107 mmol) ở 0°C , rồi được khuấy ở nhiệt độ như trên trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 100%) để thu được hợp chất 70 (0,030 g, 40,8%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

Hợp chất trung gian 72: methyl 3'-(2-(((4R,5S)-5-(3,5-bis(triflomthyl)phenyl)-4-methyl-2-oxooxazolidin-3-yl)methyl)-4,4-dimethylxyclohex-1-enyl)-4'-metoxyphenyl-2-metylbiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 68 (0,080 g, 0,194 mmol) và hợp chất 71 (0,061 g, 0,194 mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (10 ml), và hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri hydrua (0,005 g, 0,194 mmol) ở 0°C, rồi được khuấy ở nhiệt độ như trên trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, ethyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 72 (0,030 g, 22,5%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

Hợp chất trung gian 74: methyl 3'-(2-(((4R,5R)-5-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-methyl-2-oxooxazolidin-3-yl)methyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-enyl)-4'-methoxyphenyl-2-methylbiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 68 (0,090 g, 0,218 mmol) và hợp chất 73 (0,048 g, 0,153 mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (10 ml), và hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri hydrua (0,005 g, 0,218 mmol), rồi được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, rồi được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, ethyl axetat/hexan = 0% ~ 20%) để thu được hợp chất 74 (0,035 g, 23,3%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

Mẫu 165: Hợp chất 718

Axit 3'-(2-(((4S,5S)-5-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-4-methyl-2-oxooxazolidin-3-yl)methyl)-4,4-dimethylcyclohex-1-enyl)-4'-methoxy-2-methylbiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 70 (0,030 g, 0,043 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,037 g, 0,870 mmol) được hòa tan trong dioxan (8 ml)/nước (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ như trên trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1M, rồi được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, ethyl axetat/hexan = 0% ~ 100%) để thu được hợp chất mong muốn 718 (0,025 g, 85,1%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); δ 8,03-7,75 (m, 4H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 4,98 (2d, 1H, *J* = 5,6 Hz), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 3H), 3,70-3,31 (m, 2H), 2,45-

2,12 (m, 4H), 2,32-2,29 (m, 3H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,00-1,83 (m, 2H), 1,57-1,23 (m, 4H), 1,09-1,00 (m, 3H), 0,98-0,60 (m, 6H)

MS (ESI) m/z 676,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 166: Hợp chất 719

Axit 3'-(2-(((4R,5S)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 72 (0,030 g, 0,043 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,037 g, 0,870 mmol) được hòa tan trong đioxan (8 ml)/nước (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ như trên trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1M, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 100%) để thu được hợp chất mong muốn 719 (0,025 g, 85,1%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 7,99-7,69 (m, 5H), 7,29-7,16 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 5,59 (m, 1H), 4,06-3,87 (m, 2H), 3,81-3,78 (m, 3H), 3,65-3,48 (m, 1H), 2,55-2,06 (m, 5H), 1,93 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,04-1,99 (m, 6H), 0,38 (2d, 3H, $J = 6,6$ Hz)

MS (ESI) m/z 676,2 ($M^+ + H$).

Mẫu 167: Hợp chất 720

Axit 3'-(2-(((4R,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 74 (0,030 g, 0,043 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,037 g, 0,870 mmol) được hòa tan trong đioxan (8 ml)/nước (2 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ như trên trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1M, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 0% ~ 100%) để thu được hợp chất mong muốn 720 (0,028 g, 95,3%) dưới dạng chất rắn dạng bột trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3); δ 8,03-7,75 (m, 5H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 4,98 (2d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 4,00-3,88 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 3H), 3,70-3,31 (m, 2H), 2,45-2,12 (m, 4H), 2,00-1,83 (m, 2H), 1,57-1,23 (m, 4H), 1,09-1,00 (m, 3H), 0,98-0,60 (m, 6H)

MS (ESI) m/z 676,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Điều chế hợp chất mới theo sơ đồ phản ứng 18

Hợp chất trung gian 76: (1R,2S)-2-((2-(5-clo-2-metoxyphenyl)-5,5-dimethylxyclohex-1-enyl)methylamino)-1-(3,5-điflophenyl)propan-1-ol

Nguyên liệu 3b (0,500 g, 1,794 mmol), hợp chất 75 (0,353 g, 1,883 mmol), natri xyanoborohydrua (0,135 g, 2,152 mmol) và axit axetic (0,123 ml, 2,152 mmol) được hòa tan trong điclorometan (10 ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch bão hòa natri bicacbonat, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat và được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 5% ~ 10%) để thu được hợp chất 76 (0,182 g, 22,6%) dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z 450,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Hợp chất trung gian 77: (4S,5R)-3-((2-(5-clo-2-metoxyphenyl)-5,5-dimethylxyclohex-1-enyl)methyl)-5-(3,5-điflophenyl)-4-metyloxazolidin-2-on

Nguyên liệu 76 (0,182 g, 0,331 mmol) và diisopropyletylamin (0,347 ml, 1,986 mmol) được hòa tan trong điclorometan (5 ml), và hỗn hợp được bổ sung triphosgen (0,118 g, 0,397 mmol) ở nhiệt độ phòng, rồi được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch bão hòa natri bicacbonat, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat và được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO_2 , etyl axetat/hexan = 5% ~ 10%) để thu được hợp chất 77 (0,142 g, 90,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS (ESI) m/z 476,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Mẫu 168: Hợp chất 705

Metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-điflophenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylat

Nguyên liệu 77 (0,138 g, 0,290 mmol), hợp chất 57 (0,073 g, 0,377 mmol), Pd(dbpf)Cl₂ (0,009 g, 0,014 mmol) và natri cacbonat (0,092 g, 0,870 mmol) được thêm vào đimetoxyetan/nước (tỉ lệ thể tích = 3:1, 2 ml) rồi được đun nóng bằng bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa natri bicacbonat và được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, etyl axetat/hexan = 10% ~ 20%) để thu được hợp chất 705 (0,110 g, 64,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); 1:1,31 hỗn hợp atropisomer; δ 7,93-7,82 (m, 2H), 7,26-7,15 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 2H), 6,82-6,74 (m, 3H), 5,46-5,41 (m, 1H), 3,98-3,84 (m, 5H), 3,81-3,79 (m, 3H), 3,61 (d, 0,6H, *J* = 14,5 Hz), 3,47 (d, 0,4H, *J* = 15,1 Hz), 2,56-2,04 (m, 5H), 1,97 -1,84 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,06-0,99 (m, 6H), 0,45 (d, 1,3H, *J* = 6,5 Hz), 0,39 (d, 1,7H, *J* = 6,5 Hz)

MS (ESI) *m/z* 590,2 (*M*⁺ + H).

Mẫu 169: Hợp chất 706

Axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-điflophenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylic

Nguyên liệu 705 (0,103 g, 0,175 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (0,037 g, 0,874 mmol) được hòa tan trong đioxan/nước (tỉ lệ thể tích = 4:1, 2 ml) ở 45°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và được bổ sung nước, rồi được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước của axit clohydric 1M và được sấy bằng magie sulfat khan, rồi được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh sạch bằng MPLC (SiO₂, CH₃OH/CH₂Cl₂ = 5%) để thu được hợp chất 706 (0,051 g, 50,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃); 1:1,35 hỗn hợp atropisomer; δ 8,05-7,91 (m, 2H), 7,31-7,17 (m, 2H), 6,94-6,89 (m, 2H), 6,81-6,74 (m, 3H), 5,47-5,42 (m, 1H), 4,03-3,80 (m, 5H), 3,62 (d, 0,6H, *J* = 14,6 Hz), 3,47 (d, 0,4H, *J* = 15,0 Hz), 2,56-2,09 (m, 5H), 1,99-1,84

(m, 2H), 1,53 -1,44 (m, 2H), 1,04-0,87 (m, 6H), 0,46 (d, 1,3H, $J = 6,6$ Hz), 0,40 (d, 1,7H, $J = 6,5$ Hz)

MS (ESI) m/z 576,3 ($M^+ + H$).

Các hợp chất 553-764 được điều chế như mô tả ở trên có công thức cấu tạo được thể hiện trong các bảng 1-29 dưới đây.

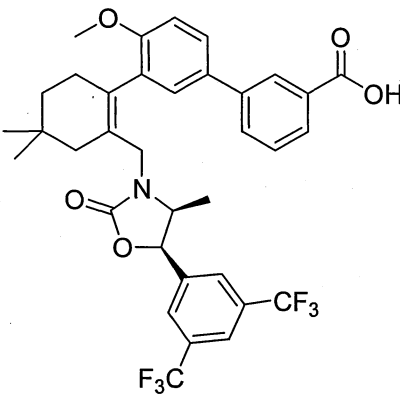
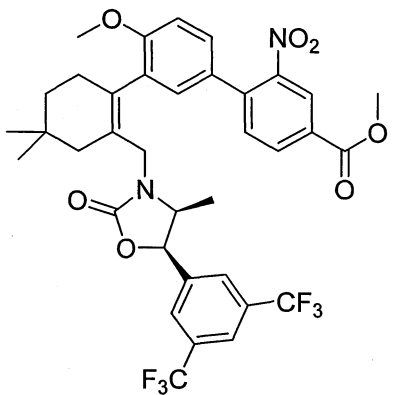
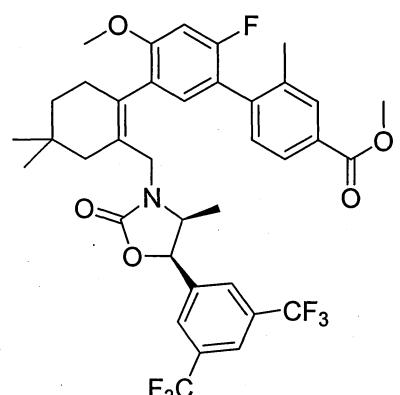
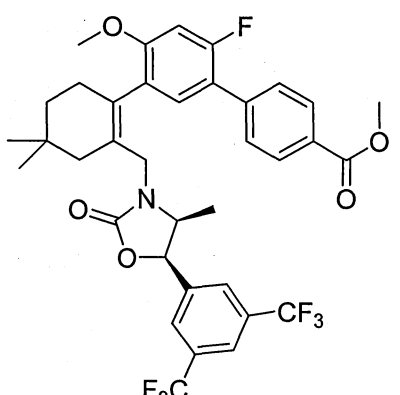
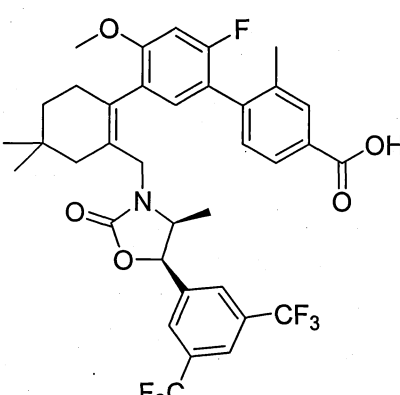
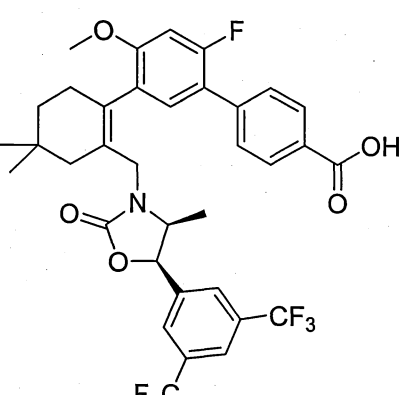
Bảng 1

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
553		554	
555		556	
557		558	

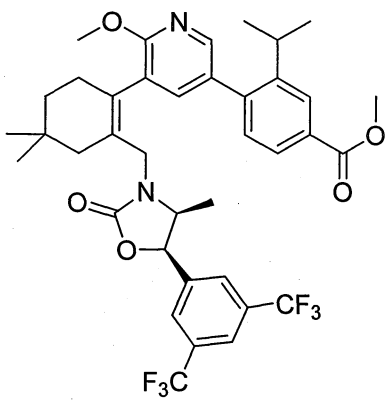
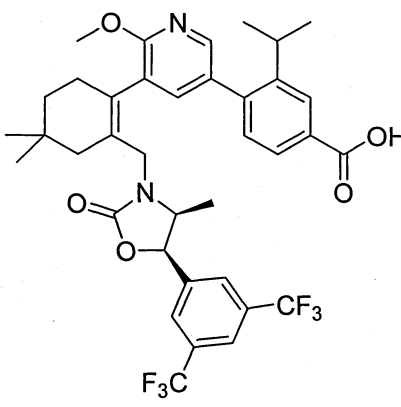
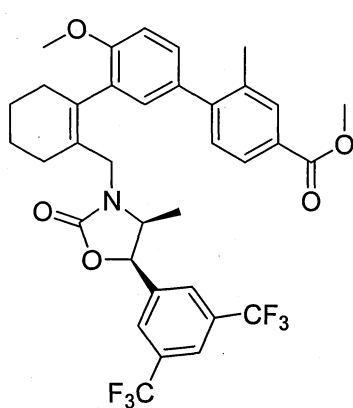
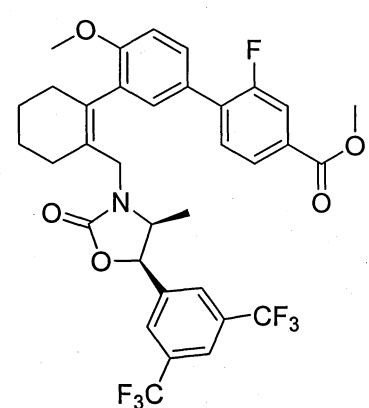
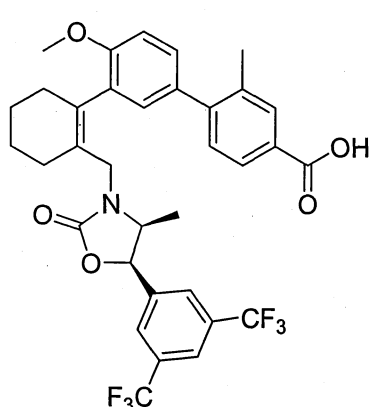
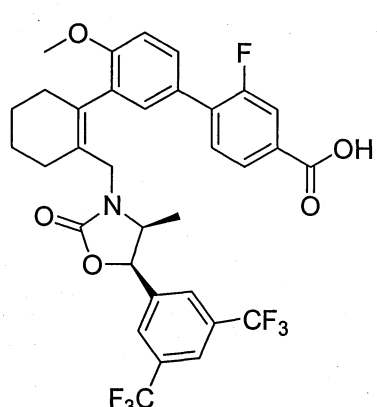
Bảng 2

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
559		560	
561		564	
565		567	

Bảng 3

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
568		569	
572		573	
574		575	

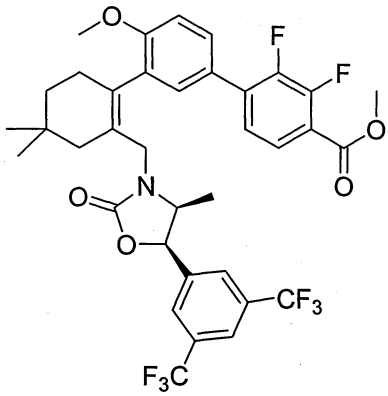
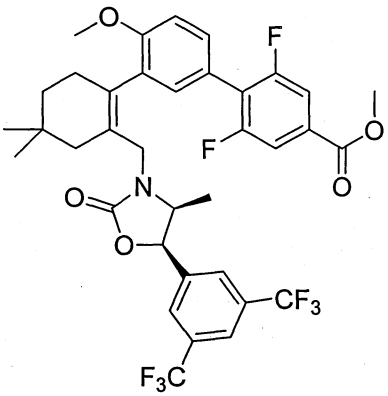
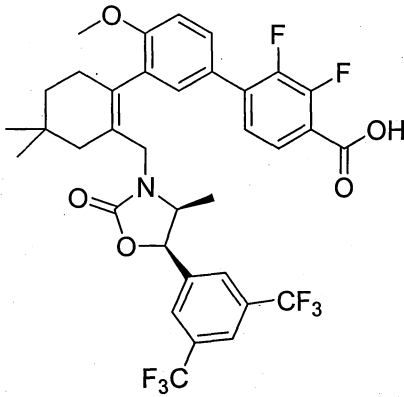
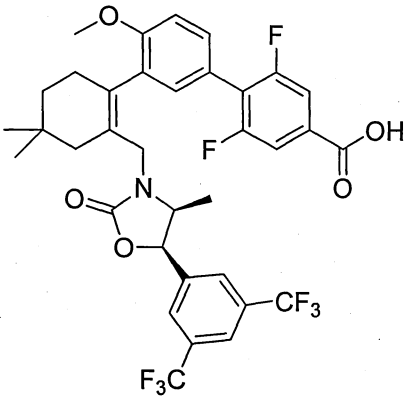
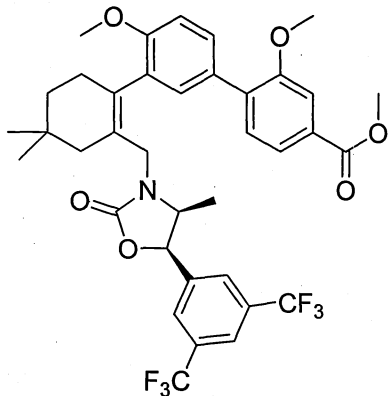
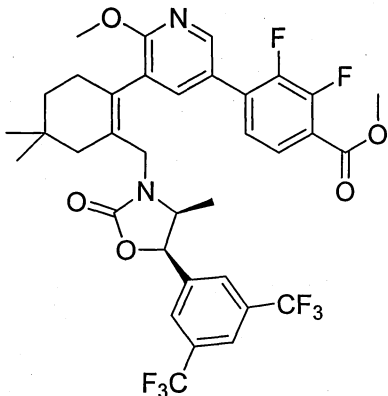
Bảng 4

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
577		578	
579		580	
581		582	

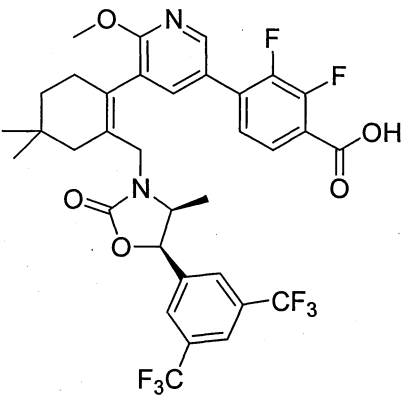
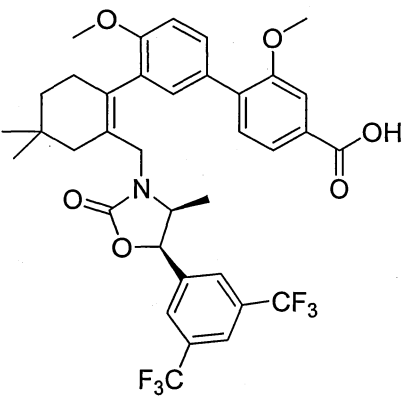
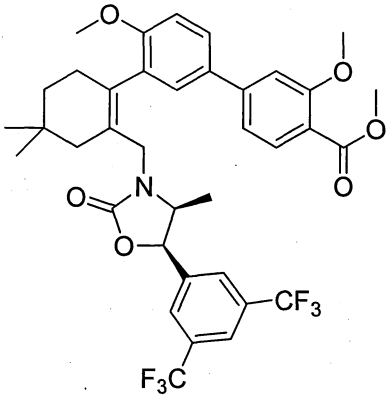
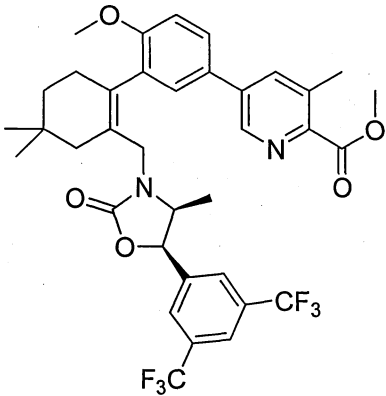
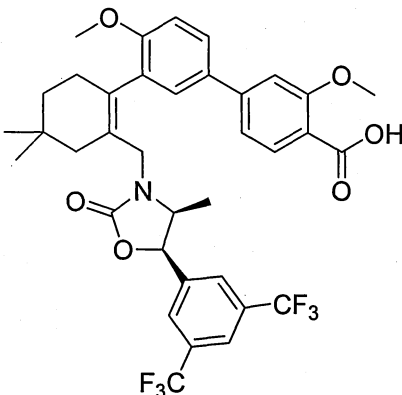
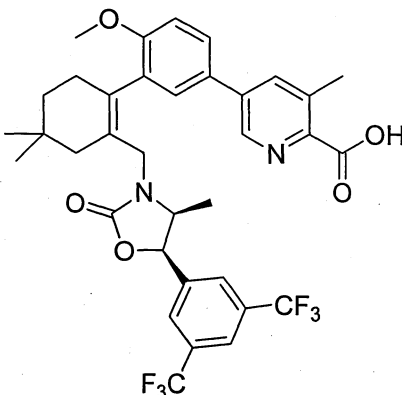
Bảng 5

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
583		584	
585		586	
587		588	

Bảng 6

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
590		591	
592		593	
594		595	

Bảng 7

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
596		597	
599		600	
601		602	

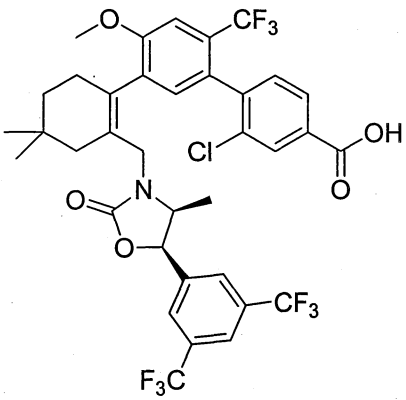
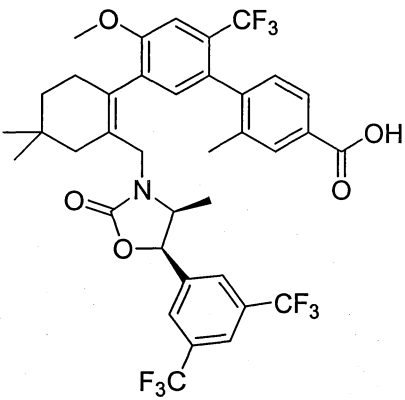
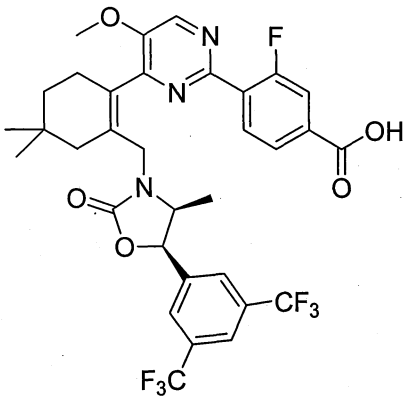
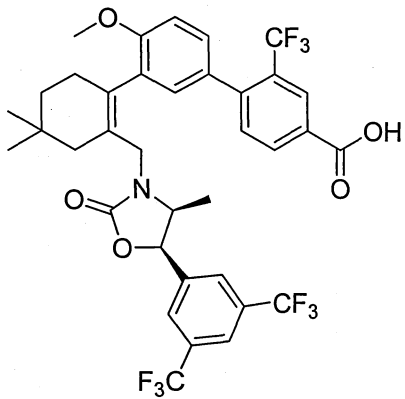
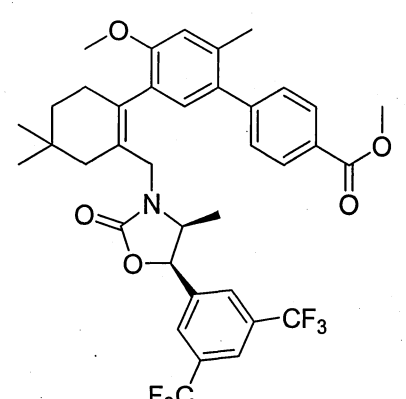
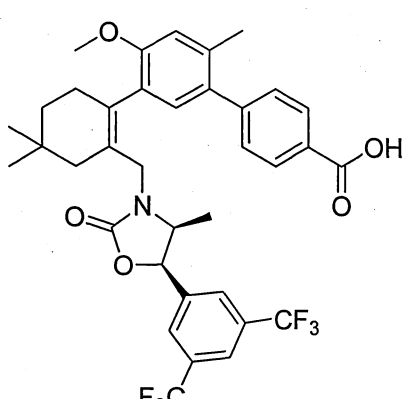
Bảng 8

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
603		604	
605		606	
607		608	

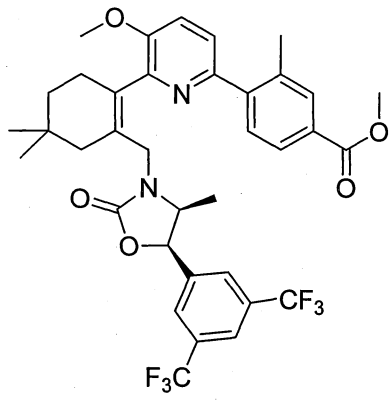
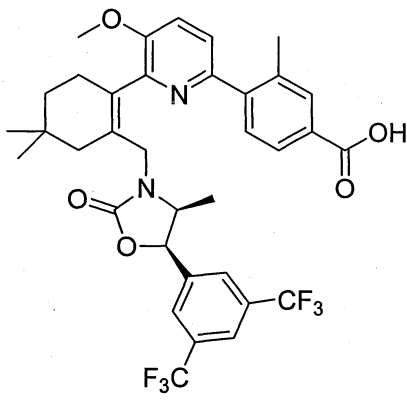
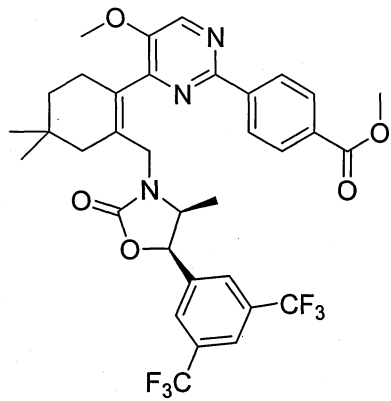
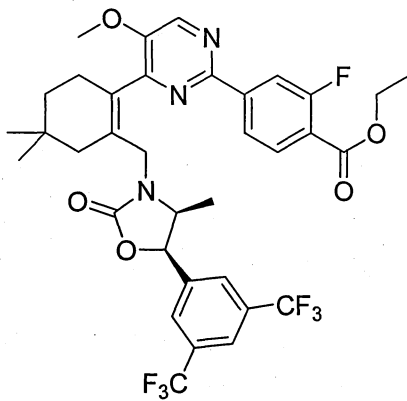
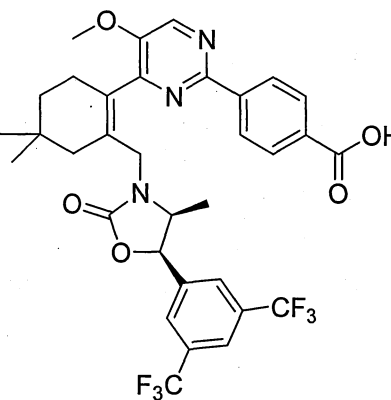
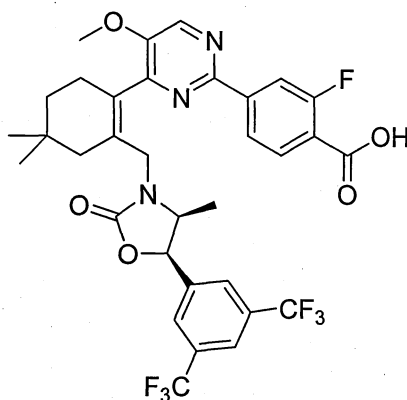
Bảng 9

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
609		610	
611		612	
613		614	

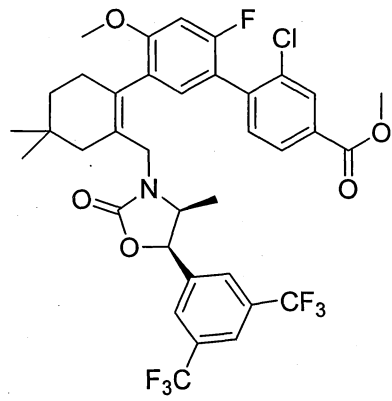
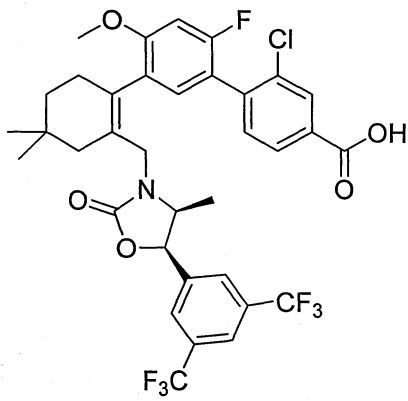
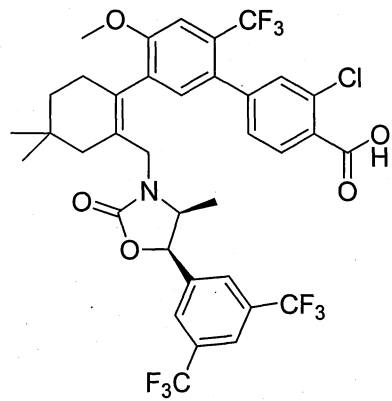
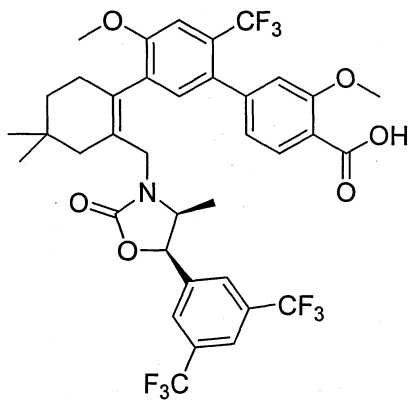
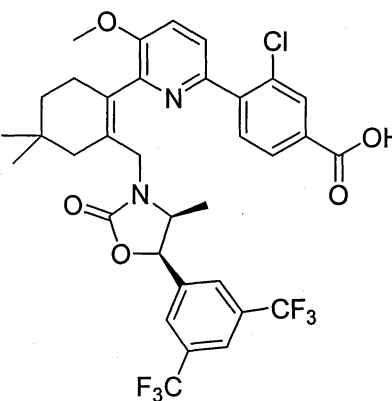
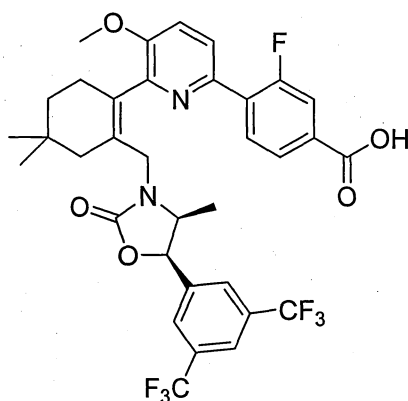
Bảng 10

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
615		616	
617		618	
619		620	

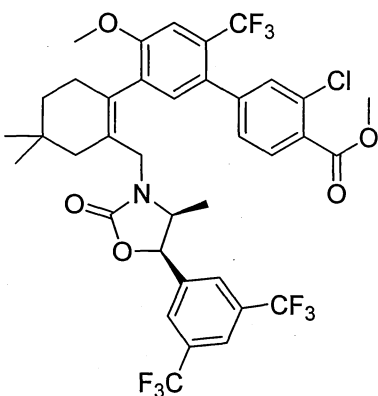
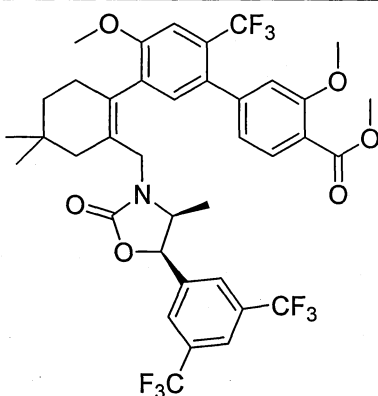
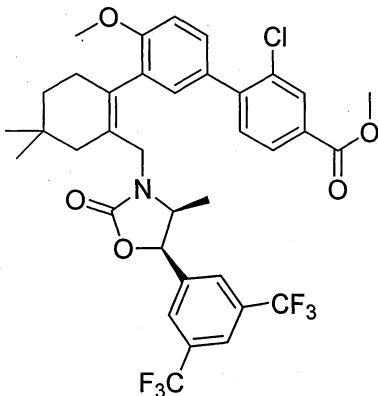
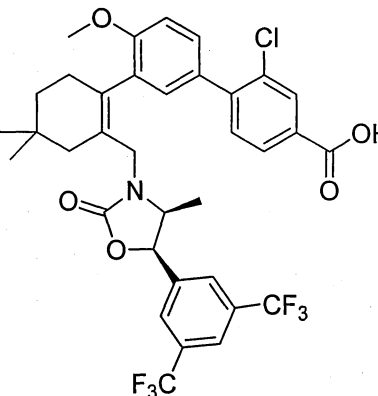
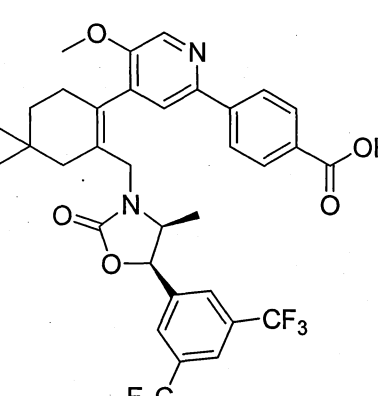
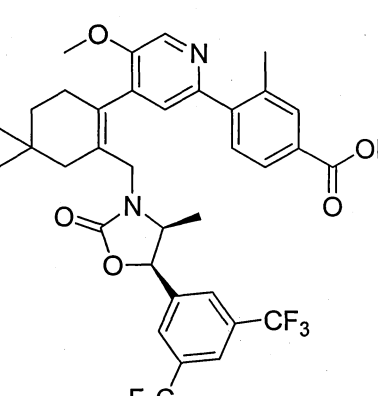
Bảng 11

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
621		622	
625		626	
628		629	

Bảng 12

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
630		631	
632		633	
636		637	

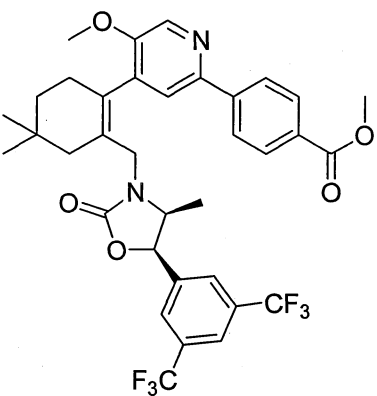
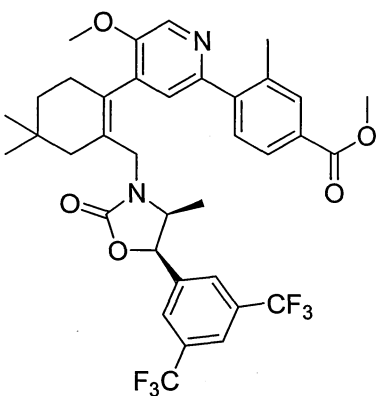
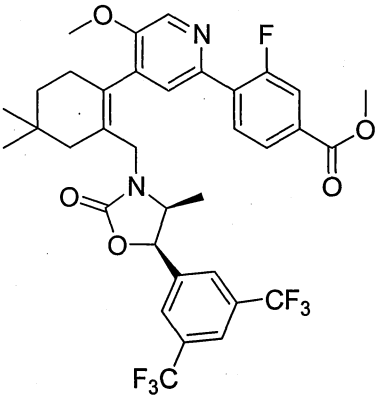
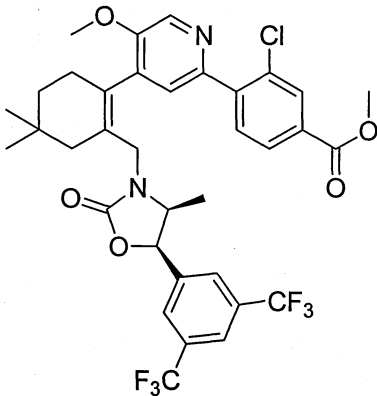
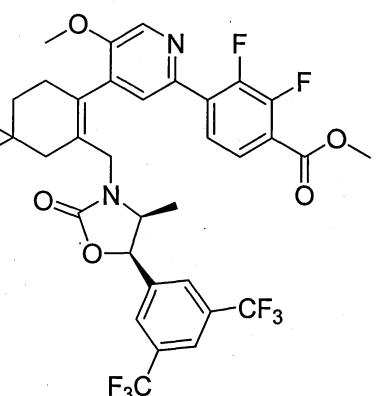
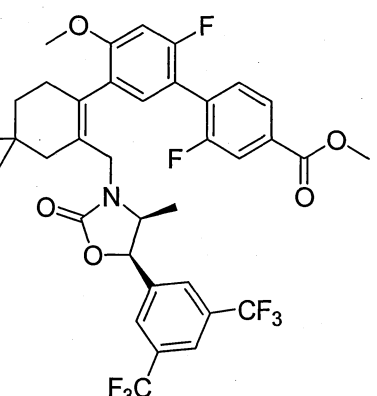
Bảng 13

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
638		639	
642		643	
644		645	

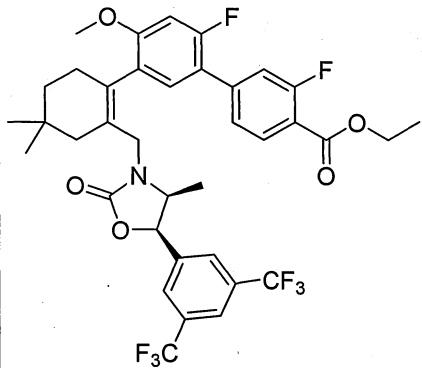
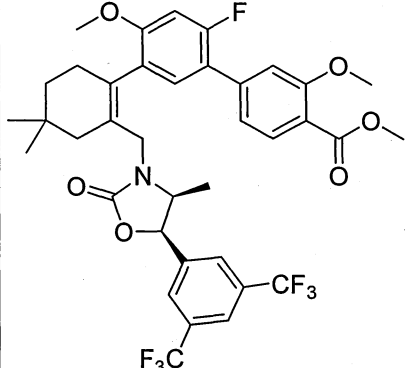
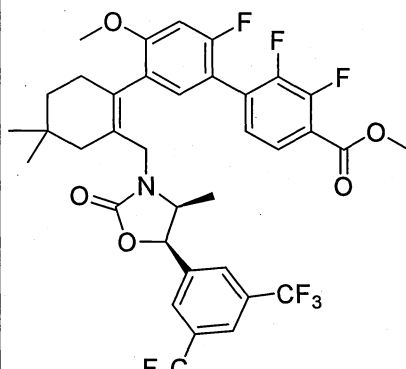
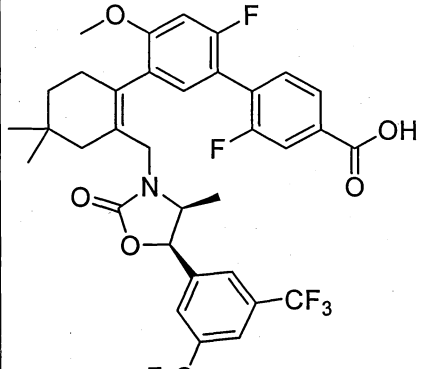
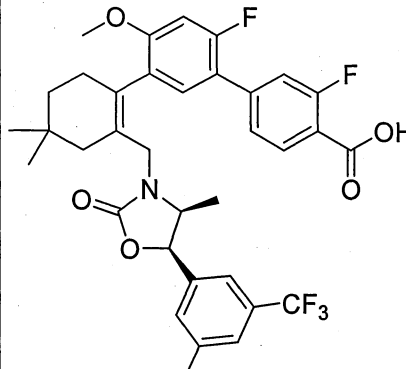
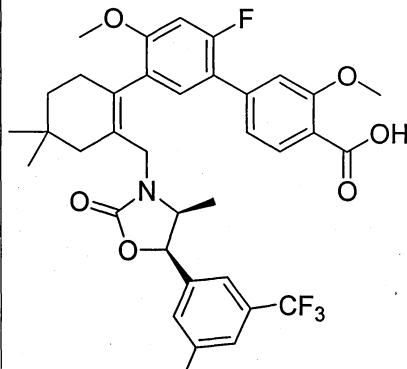
Bảng 14

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
646		647	
648		649	
650		651	

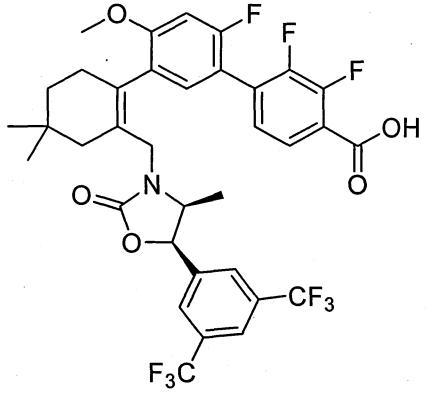
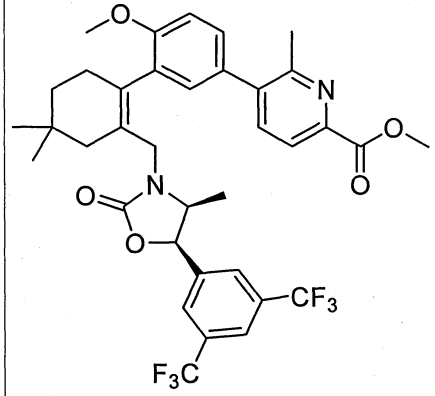
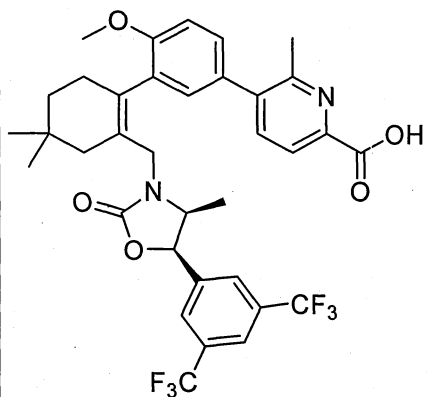
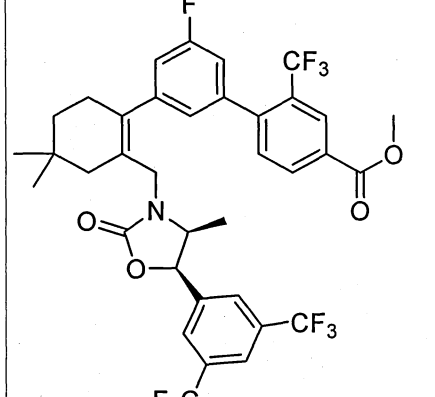
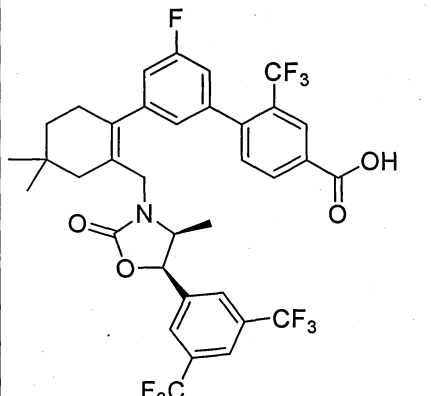
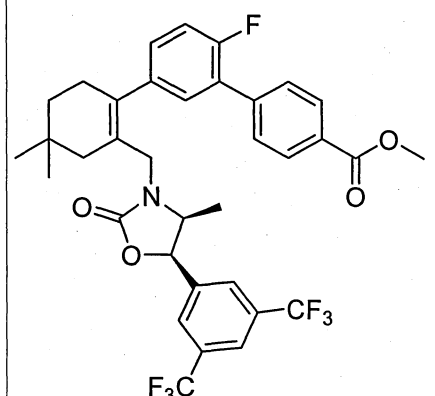
Bảng 15

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
652		653	
654		655	
656		657	

Bảng 16

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
658		659	
660		661	
662		663	

Bảng 17

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
664		665	
666		667	
668		670	

Bảng 18

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
671		672	
673		674	
675		676	

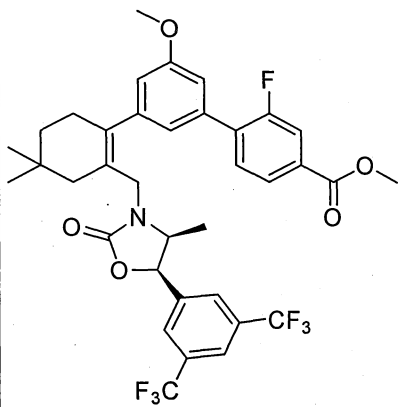
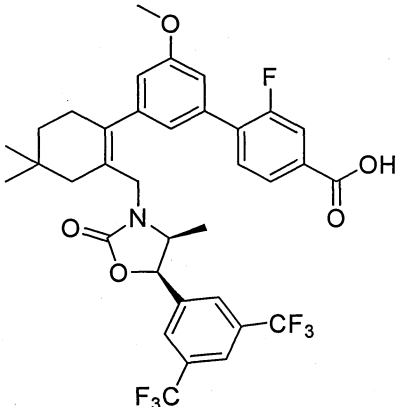
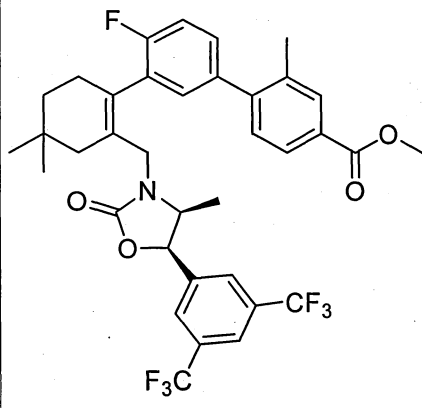
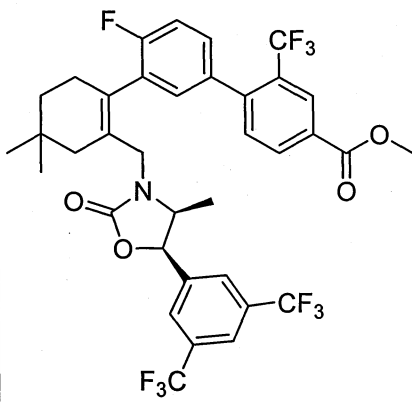
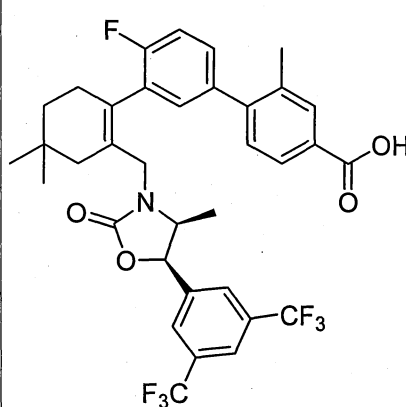
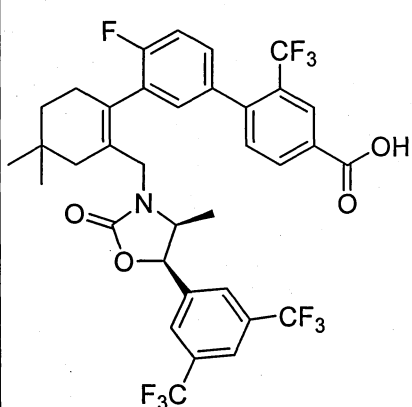
Bảng 19

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
677		678	
679		680	
681		682	

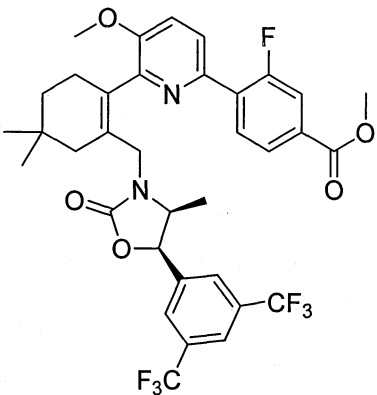
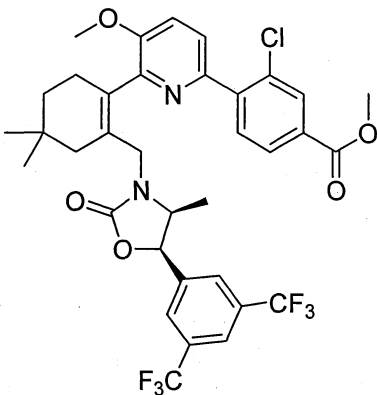
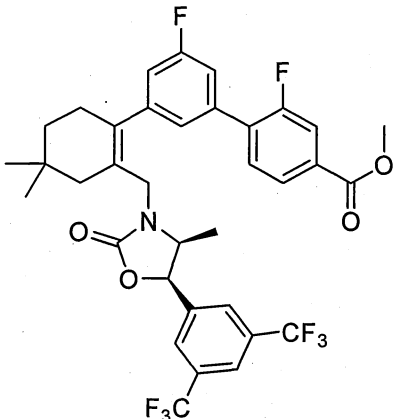
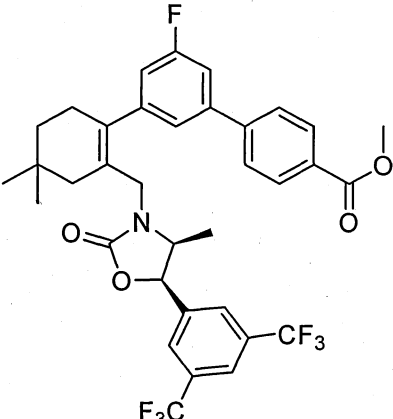
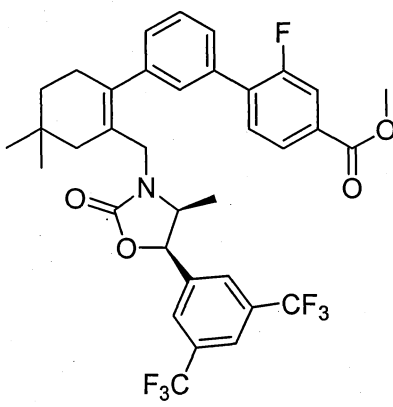
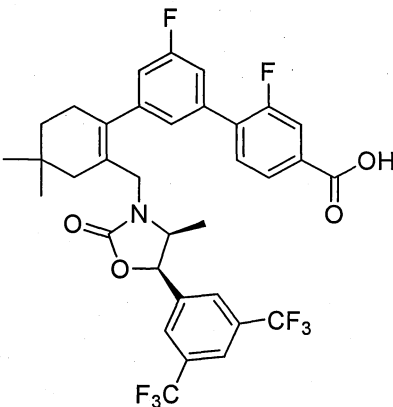
Bảng 20

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
683		684	
686		687	
688		689	

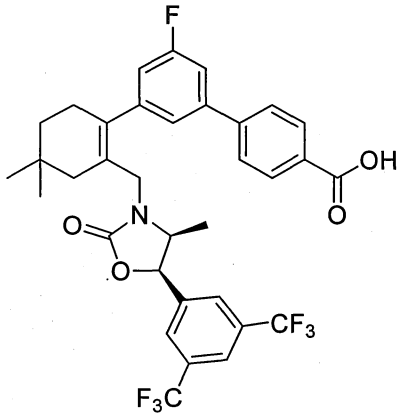
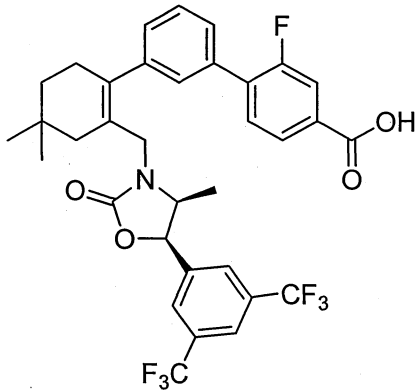
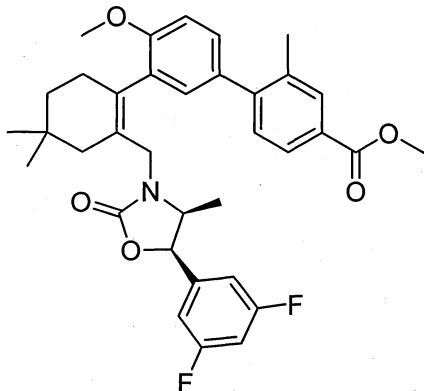
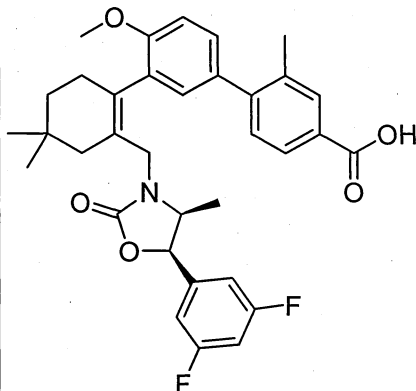
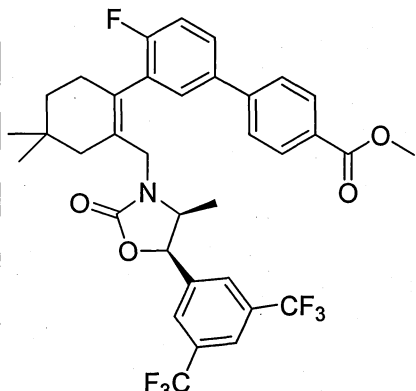
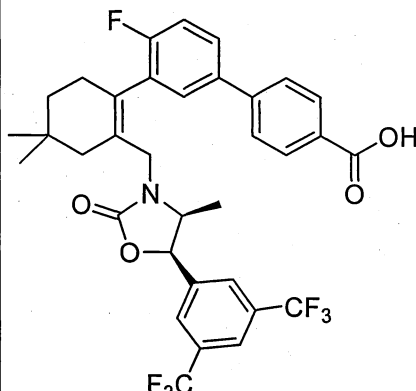
Bảng 21

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
690		691	
692		693	
694		695	

Bảng 22

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
696		697	
699		700	
701		702	

Bảng 23

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
703		704	
705		706	
708		709	

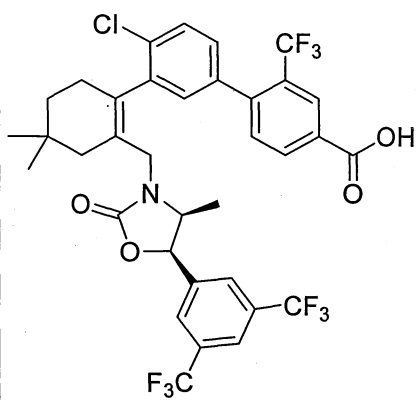
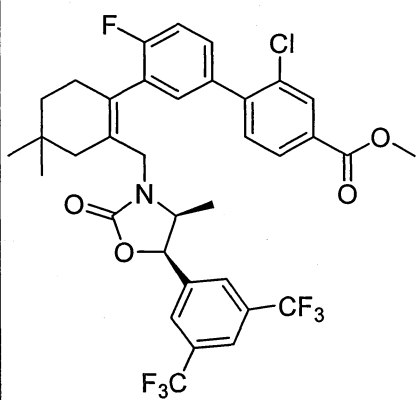
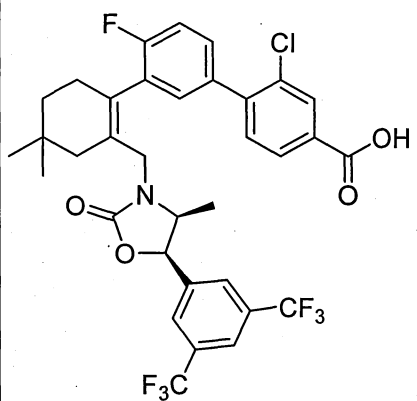
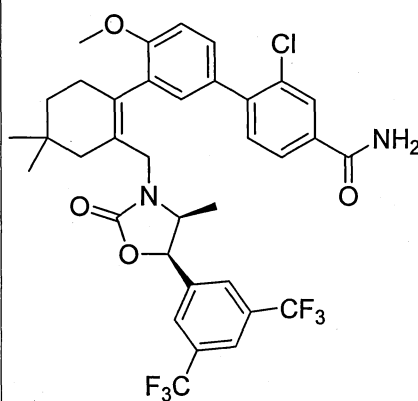
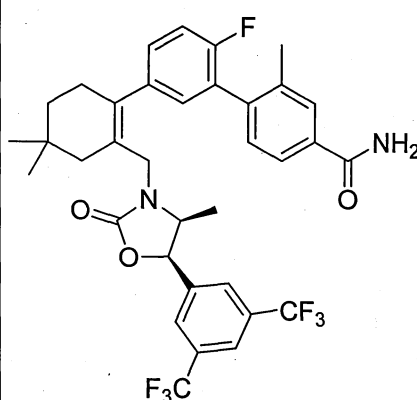
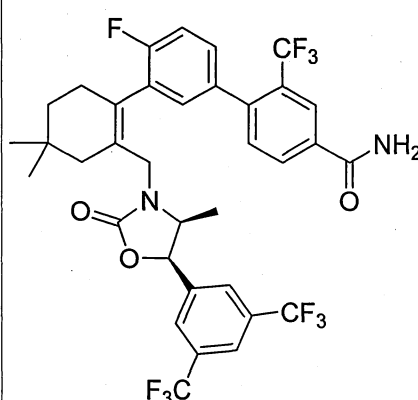
Bảng 24

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
714		716	
718		719	
720		722	

Bảng 25

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
723		724	
725		726	
727		728	

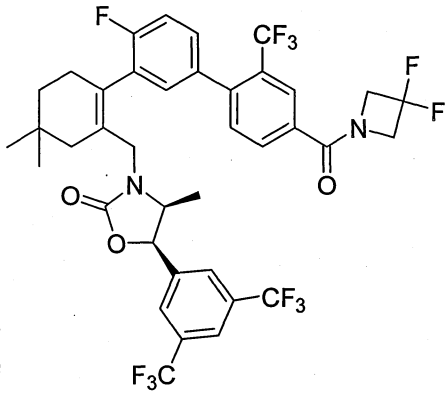
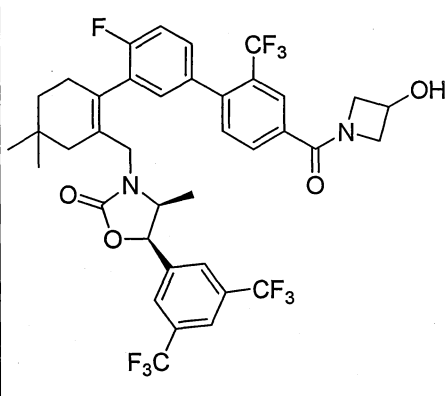
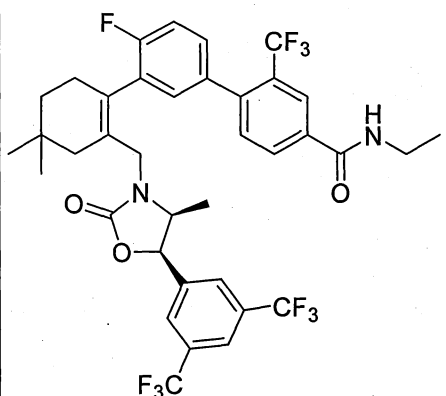
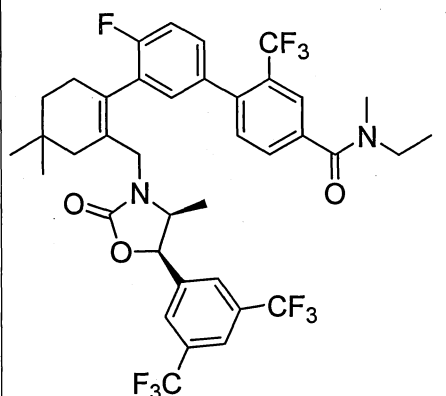
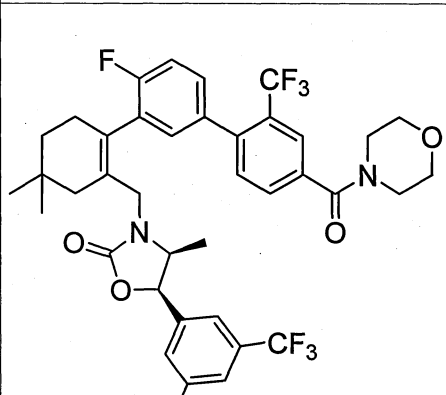
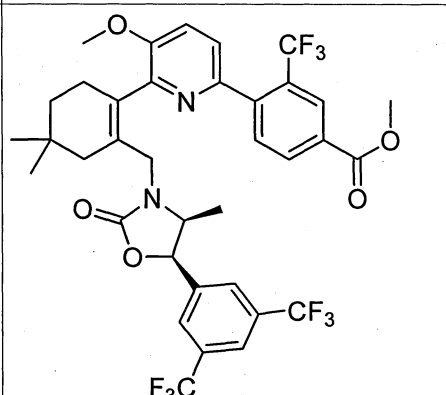
Bảng 26

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
729		738	
739		740	
741		742	

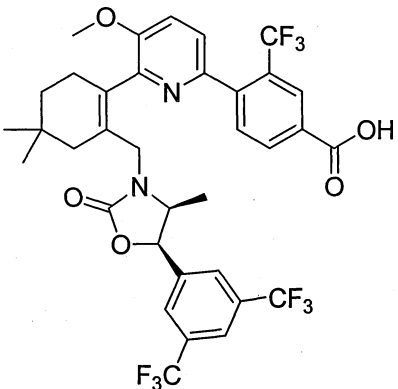
Bảng 27

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
743		744	
745		746	
747		748	

Bảng 28

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
754		755	
756		757	
758		763	

Bảng 29

Hợp chất	Cấu trúc	Hợp chất	Cấu trúc
764			

Đo hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế - quy trình kiểm tra

Theo sáng chế, để kiểm tra hiệu quả phòng hoặc điều trị của các hợp chất của công thức I đối với bệnh xơ cứng động mạch và tăng lipid máu cũng như độ an toàn của các hợp chất, các thí nghiệm kiểm tra so sánh đã được thực hiện bằng cách sử dụng các hợp chất được phát triển trước đó làm nhóm đối chứng.

Mẫu thí nghiệm 1: Kiểm tra sự ức chế chất vận chuyển cholesteryl este (trong ống nghiệm)

1. Tổng hợp chất cho cholesteryl este

Để tổng hợp chất cho cholesteryl este được sử dụng trong thí nghiệm kiểm tra, lipoprotein mật độ cao (HDL) tái tổ hợp gắn phóng xạ chứa [^3H]-cholesteryl oleat (GE healthcare, TRK886, apoA-1 nồng độ 3,5 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$) và apoA-1 đã được tổng hợp. Tiếp đó, HDL hoàn nguyên-agarosa (rHDL-agarosa) có HDL tái tổ hợp được cố định vào đó bởi Sepharose 4B đã hoạt hóa bằng xyanogen bromua (CNBr) (Amersham Biosciences, Thụy Điển) đã được sử dụng trong thí nghiệm kiểm tra.

2. Kiểm tra chất vận chuyển cholesteryl este

Huyết tương từ người khỏe mạnh đã được sử dụng làm nguồn protein cho chất vận chuyển cholesteryl este, và lipoprotein mật độ thấp (LDL) từ người khỏe mạnh được sử dụng làm chất nhận cholesteryl este. Mẫu đã được xử lý với từng hợp chất được kiểm tra để

có nồng độ cuối cùng là 16, 80, 400, 2000 và 10000 nM rồi được phân tích hai lần. Đối với thí nghiệm kiểm tra chất vận chuyển cholesteryl este, 20 μ l huyết tương, 50 μ l LDL (0,25 mg/ml) và 50 μ l rHDL-agarosa (0,25 mg/ml) đã được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch chứa hợp chất được kiểm tra, rồi phản ứng ở 37°C. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được li tâm ở 4°C trong 3 phút để dừng phản ứng, và 150 μ l dịch nổi được lấy ra và chuyển sang đĩa 96 giếng để đo độ phóng xạ, và độ phóng xạ được đo bằng máy dò tia beta.

3. Xử lý thống kê

Tỉ lệ [^{3} H]-cholesteryl oleat của HDL so với LDL đã được tính toán và được sử dụng làm giá trị kết quả, và giá trị nồng độ ức chế 50% (IC₅₀) đã được tính toán từ giá trị kết quả bằng cách sử dụng GraphPad Prism 5.0.

Bảng 30: Kiểm tra chất vận chuyển cholesteryl este

Hợp chất	IC ₅₀ (nM)	Hợp chất	IC ₅₀ (nM)
554	5,8	620	11,6
555	28,4	631	1,9
557	5,4	643	7,3
561	23,2	650	11,9
567	56,6	651	10,7
572	15,0	661	2,5
574	3,9	668	5,0
575	14,6	677	15,9
578	12,6	681	6,6
584	5,3	684	1,9
586	13,0	689	24,3
592	8,4	695	6,4
593	1,5	723	9,6
596	17,9	727	11,4
597	50,2	729	7,5
612	6,9	739	20,3
613	9,1	748	15,9
614	27,0	756	5,9
615	12,3	758	7,1

616	7,6	764	8,9
618	1,6		

Kết quả kiểm tra chất vận chuyển cholesteryl este trên bảng 30 trên đây cho thấy rằng, hợp chất xyclohexen được thể ở vị trí biaryl hoặc biaryl dị vòng thể hiện khả năng ức chế chất vận chuyển cholesteryl xuất sắc.

Mẫu thí nghiệm 2: Kiểm tra hiệu quả chống tăng lipit máu ở chuột đồng (trong cơ thể)

1. Động vật thí nghiệm

Chuột đồng Xyri đực màu vàng 8 tuần tuổi đã được sử dụng trong thí nghiệm này. Phòng nuôi được duy trì ở nhiệt độ và độ ẩm không đổi và chu kì 12 giờ chiếu sáng/12 giờ tối. Chuột thí nghiệm được phép ăn và uống tự do.

2. Kiểm tra hiệu quả chống tăng lipit máu ở chuột đồng

Động vật thí nghiệm được làm cho thích nghi trong 1 tuần trước khi sử dụng trong thí nghiệm. Động vật thí nghiệm được chia thành một số nhóm theo khối lượng cơ thể, mỗi nhóm gồm 5-8 cá thể, và được cho uống với liều 3 mg/kg thể trọng. Dung môi đối chứng và chất ức chế CETP được hòa tan trong imwitor 742 : tween 80 (1:1), rồi được cho chuột thí nghiệm uống trong 5 ngày, 4 giờ sau lần sử dụng cuối cùng, mẫu máu được lấy từ tim chuột. Mẫu máu được li tâm 3000 vòng/phút trong 15 phút, và huyết thanh tách ra được đo HDL-C (Biosystem) và LDL-C (Biosystem) bằng cách sử dụng thiết bị phân tích hóa sinh (ILab 300 plus, Instrumentation Laboratory).

3. Xử lý thống kê

Kết quả thí nghiệm được thể hiện dưới dạng số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (Mean $\pm$ SEM), và để đánh giá hiệu quả của từng nhóm thí nghiệm, mỗi nhóm thí nghiệm được so sánh với nhóm đối chứng bằng cách sử dụng thử nghiệm thống kê ANOVA một yếu tố (thử nghiệm Dunnett, $p < 0,001$).

Bảng 31: Đo sự tăng HDL-C và sự giảm LDL-C trong máu của chuột đồng

Hợp chất	Tăng HDL-C (%)	Giảm LDL-C (%)
----------	----------------	----------------

554	72	42
557	77	39
574	41	36
584	46	40
586	37	34
593	61	29
618	65	26
631	56	30
643	68	17
650	50	24
661	53	20
668	44	16
681	25	29
695	71	35

Kết quả đo sự tăng HDL-C trong máu chuột đồng trên bảng 31 trên đây cho thấy rằng, hợp chất xyclohexen được thể ở vị trí biaryl hoặc biaryl dị vòng thể hiện hiệu quả xuất sắc trong việc làm tăng HDL-C và làm giảm LDL-C.

Mẫu thí nghiệm 3: Đánh giá khả năng của chất ức chế CETP đối với sự tiết hormon huyết áp

1. Phương pháp thí nghiệm

Phân tích kết quả thử nghiệm lâm sàng giai đoạn 3 đối với chất ức chế CETP đầu tiên torcetrapib (Pfizer) chỉ ra rằng, tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ chết ở bệnh nhân sử dụng kết hợp torcetrapib và atorvastatin tăng lên so với bệnh nhân chỉ sử dụng atorvastatin. Thật vậy, sự tiết hormon từ tế bào khối u vỏ thượng thận của người được đánh giá bằng cách sử dụng torcetrapib, và kết quả là, torcetrapib làm tăng sự tiết aldosteron và cortisol vốn là những hormon làm tăng huyết áp (Theo Endocrinology, 2009, 150(5), 2211-2219). Trên cơ sở đó, sự tiết hormon làm tăng huyết áp từ tế bào khối u vỏ thượng thận của người đã được đánh giá. Dòng tế bào H295R được mua từ ATCC (CRL-2128) và được nuôi trong môi trường DMEM/F-12 (1% ITS, 2,5% Nu-serum). Dòng tế bào H295R được chia vào đĩa 24 giếng với mật độ tế bào 1×10^5 /giếng, và được giữ ổn định trong 24 giờ, sau đó tế bào được bỏ đói trong 24 giờ bằng cách sử dụng môi trường DMEM/F-12 không huyết thanh. Tiếp đó, tế bào được xử lý với từng chất ở nồng độ 100 nM đối với torcetrapib và 1

μM đối với các hợp chất 554, 557, 574, 584, 586, 593, 618, 643, 650, 661, 681 và 695. 24 giờ sau khi xử lý với thuốc hoặc hợp chất thí nghiệm, dịch nổi được thu lại và được bảo quản ở -20°C . Dịch nổi được bảo quản ở -20°C được rã đông, và lượng aldosteron và cortisol được tiết ra từ tế bào được đo bằng cách sử dụng bộ công cụ xét nghiệm miễn dịch enzym (EIA) aldosteron (Cayman-10004377) và bộ công cụ xét nghiệm miễn dịch enzym cortisol (Cayman-500360).

2. Xử lý thống kê

Kết quả thí nghiệm được thể hiện dưới dạng số trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (Mean $\pm$ SEM), và để đánh giá hiệu quả của từng nhóm thí nghiệm, mỗi nhóm thí nghiệm được so sánh với nhóm đối chứng bằng cách sử dụng thử nghiệm thống kê ANOVA một yếu tố (thử nghiệm Dunnett, $p < 0,001$).

Bảng 32: Đánh giá sự bài tiết hormon liên quan đến huyết áp (được xử lý với 1 mM của hợp chất thí nghiệm)

Hợp chất	Aldosteron (lần lặp lại, có đối chứng)	Cortisol (lần lặp lại, có đối chứng)
554	0,90	0,93
557	0,96	1,01
574	1,13	1,32
584	0,95	0,92
586	0,99	1,10
593	1,14	0,75
618	0,73	1,09
643	0,72	0,81
650	0,80	0,82
661	0,80	0,68
681	0,83	0,76
695	0,67	0,89
Torcetrapib	1,21~2,25	2,08~3,77

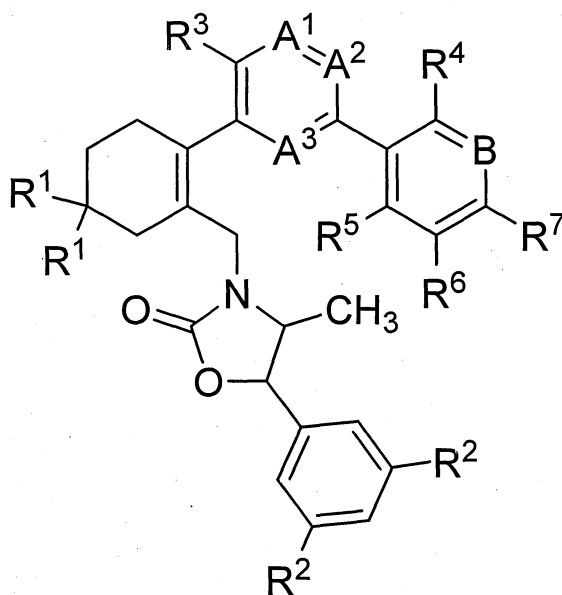
Kết quả kiểm tra sự tiết hormon aldosteron và cortisol liên quan đến huyết áp trên bảng 32 trên đây cho thấy rằng, hợp chất đối chứng torcetrapib làm tăng sự tiết hai hormon, nhưng hợp chất xyclohexen được thể ở vị trí biaryl hoặc biaryl dị vòng của sáng chế không ảnh hưởng đến sự tiết aldosteron và cortisol vốn có mối liên hệ với tác dụng

phụ liên quan đến huyết áp. Như vậy, hợp chất theo sáng chế không dẫn đến sự gia tăng huyết áp và tác dụng phụ liên quan đến huyết áp.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất xyclohexen được thế ở vị trí biaryl hoặc biaryl dị vòng có công thức I, chất đồng phân lập thể, muối được dụng của chúng:

Công thức hóa học I



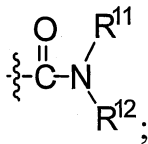
trong đó:

R^1 là -H hoặc $-C_1-C_3$ alkyl;

R^2 là -H, halogen hoặc $-C_1-C_3$ alkyl;

R^3 , R^4 , R^5 và R^6 độc lập với nhau, là -H, halogen, $-NO_2$, $-C_1-C_3$ alkyl, hoặc $-OC_1-C_3$ alkyl;

R^7 là -H, $-(C=O)OR^8$, hoặc



R^8 là -H hoặc $-C_1-C_3$ alkyl;

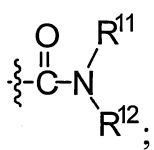
R^{11} và R^{12} độc lập với nhau, là -H hoặc $-C_1-C_3$ alkyl, hoặc có thể tạo thành vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh, trong đó vòng không thơm này có thể chứa 0 đến 2 nguyên

từ khác loại N hoặc O, và một hoặc nhiều -H trong vòng không thơm có thể được thế bởi halogen hoặc -OH;

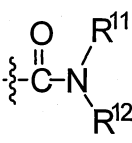
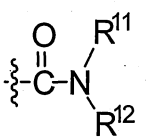
A^1 , A^2 và A^3 độc lập với nhau, là N hoặc CR^9 , trong đó nếu A^2 hoặc A^3 là N thì A^1 là CR^9 ;

R^9 là -H, halogen, $-C_1-C_3$ alkyl hoặc $-OC_1-C_3$ alkyl;

B là N hoặc CR^{10} ;

R^{10} là -H, halogen, $-C_1-C_3$ alkyl; $-OC_1-C_3$ alkyl, $-(C=O)OR^8$, hoặc ;

với điều kiện là một hoặc nhiều nguyên tử -H trong $-C_1-C_3$ alkyl hoặc $-OC_1-C_3$ alkyl có thể được thế bởi -F hoặc $-CH_3$, và nếu R^7 là -H, thì B là CR^{10} , và R^{10} là $-(C=O)OR^8$

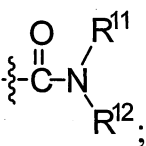
hoặc , và nếu R^7 không phải là -H, thì R^{10} không thể là $-(C=O)OR^8$ hoặc .

2. Hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó:

R^1 là -H hoặc $-CH_3$;

R^2 là -F hoặc $-CF_3$;

R^3 , R^4 , R^5 và R^6 độc lập với nhau, là -H, -F, -Cl, $-NO_2$, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$ hoặc $-OCH_3$;

R^7 là -H, $-(C=O)OR^8$, hoặc .

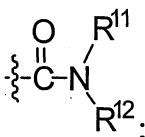
R^8 là -H, $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH_3$;

R^{11} và R^{12} độc lập với nhau, là -H, -CH₃ hoặc -CH₂CH₃ hoặc có thể tạo thành vòng không thơm có 4 đến 6 cạnh, trong đó vòng không thơm này có thể chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại N hoặc O, và một hoặc nhiều nguyên tử -H trong vòng không thơm có thể được thế bởi -F hoặc -OH;

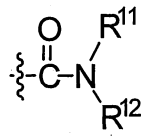
A^1 , A^2 và A^3 độc lập với nhau, là N hoặc CR⁹, trong đó nếu A^2 hoặc A^3 là N, thì A^1 là CR⁹;

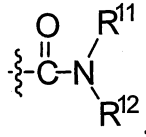
R^9 là -H, -F, -Cl, -CH₃, -CF₃ hoặc -OCH₃;

B là N hoặc CR¹⁰;

R^{10} là -H, -F, -Cl, -CH₃, -OCH₃, -CO₂H, -CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, hoặc ;

với điều kiện nếu R^7 là -H, thì B là CR¹⁰, và R^{10} là -CO₂H, -CO₂CH₃,

-CO₂CH₂CH₃, hoặc , và nếu R^7 không là -H, thì R^{10} không phải là -CO₂H, -

CO₂CH₃, -CO₂CH₂CH₃, hoặc .

3. Hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dựng theo điểm 2, trong đó:

R^1 là -CH₃;

R^2 là -CF₃;

R^3 là -H, -F, -Cl hoặc -OCH₃;

R^4 là -H, -F, -Cl, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃ hoặc -OCH₃;

R^5 là -H, -F hoặc -Cl;

R^6 là -H;

R^7 là -H, $-(C=O)OH$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-OCH_3$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-NH-CH_2CH_3$, hoặc $-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-N$ (với vòng 6 cạnh có 1 nguyên tử O);

A^1 , A^2 và A^3 độc lập với nhau, là N hoặc CR^9 , trong đó nếu A^2 hoặc A^3 là N, thì A^1 là CR^9 ;

R^9 là -H, -F, $-CH_3$, $-CF_3$ hoặc $-OCH_3$;

B là CR^{10} ;

R^{10} là -H, -F hoặc $-CO_2CH_3$;

với điều kiện nếu R^7 là -H, thì B là CR^{10} , và R^{10} là $-CO_2CH_3$, và nếu R^7 không là -H, thì R^{10} không phải là $-CO_2CH_3$.

4. Hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dựng theo điểm 3, trong đó:

R^3 là -H, -F hoặc $-OCH_3$;

R^4 là -H, -F, -Cl, $-CH_3$ hoặc $-CF_3$;

R^5 là -H hoặc -F;

R^7 là $-(C=O)OH$;

A^1 là N hoặc CR^9 ;

A^2 và A^3 độc lập với nhau, là CR^9 ;

R^9 là -H hoặc -F; và

B là CH.

5. Hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dựng theo điểm 1, trong đó hợp chất này được lựa chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

Số	Tên hợp chất
553	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylat
554	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylic
555	metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-metylbenzoat
556	metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)benzoat
557	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-metylbenzoic
558	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)benzoic
559	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
560	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
561	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

564	metyl 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxyphenyl)picolinat
565	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
567	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxybiphenyl-3-carboxylat
568	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxybiphenyl-3-carboxylic
569	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-nitrobiphenyl-4-carboxylat
572	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxy-2-metyl biphenyl-4-carboxylat
573	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
574	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxy-2-metyl biphenyl-4-carboxylic
575	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
577	metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-isopropylbenzoat
578	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-isopropylbenzoic

579	metyl	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)xclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylat
580	metyl	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)xclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
581	axit	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)xclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylic
axit 582		3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)xclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
583	metyl	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-clobenzoat
584	axit	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-clobenzoic
585	metyl	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-flobenzoat
586	axit	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-flobenzoic
587	metyl	3-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)benzoat
588	axit	3-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)benzoic
590	metyl	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,3-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat

591	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,6-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
592	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,3-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
593	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,6-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
594	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,4'-dimetoxibiphenyl-4-carboxylat
595	metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-2,3-diflobenzoat
596	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-2,3-diflobenzoic
597	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,4'-dimetoxibiphenyl-4-carboxylic
599	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3,4'-dimetoxibiphenyl-4-carboxylat
600	metyl 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxyphenyl)-3-metylpicolinat
601	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3,4'-dimetoxibiphenyl-4-carboxylic
602	axit 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxyphenyl)-3-metylpicolinic

603	metyl	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoat
604	axit	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-3-metylbenzoic
605	metyl	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
606	metyl	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
607	etyl	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-flo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
608	metyl	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
609	metyl	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metyl-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
610	metyl	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-3-flobenzoat
611	axit	5-(5-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)-3-flopicolinic
612	axit	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
613	axit	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-

	3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxy-2'- (triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
614	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin- 3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-3-flo-4'-metoxy-2'- (triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
615	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin- 3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxy-2'- (triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
616	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin- 3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metyl-2'- (triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
617	axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2- oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin- 2-yl)-3-flobenzoic
618	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin- 3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-(triflometyl)biphenyl- 4-carboxylic
619	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2- oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2'- metyl biphenyl-4-carboxylat
620	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin- 3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2'-metyl biphenyl-4- carboxylic
621	metyl 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2- oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6- yl)-3-metylbenzoat
622	axit 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2- oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6- yl)-3-metylbenzoic
625	metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2- oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-

	2-yl)benzoat
626	etyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-2-flobenzoat
628	axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)benzoic
629	axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyrimidin-2-yl)-2-flobenzoic
630	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-2'-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
631	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-2'-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
632	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-clo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
633	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3,4'-dimetoxo-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
636	axit 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-clobenzoic
637	axit 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-flobenzoic
638	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-clo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

639	metyl	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3,4'-dimetoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
642	metyl	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
643	axit	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
644	axit	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)benzoic
645	axit	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-metylbenzoic
646	axit	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-flobenzoic
647	axit	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-clobenzoic
648	metyl	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-metylbiiphenyl-4-carboxylat
649	metyl	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metylbiiphenyl-4-carboxylat
650	axit	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic
651	axit	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic

652	metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)benzoat
653	metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-metylbenzoat
654	metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-flobenzoat
655	metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-3-clobenzoat
656	metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5-metoxypyridin-2-yl)-2,3-diflobenzoat
657	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
658	etyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2',3-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
659	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-3,4'-dimetoxibiphenyl-4-carboxylat
660	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2',3-triflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylat
661	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic

662	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2',3-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
663	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-3,4'-dimetoxibiphenyl-4-carboxylic
664	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2',3-triflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
665	metyl 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxyphe-nyl)-6-metylpicolinat
666	axit 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4-metoxyphe-nyl)-6-metylpicolinic
667	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
668	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
670	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flobiphenyl-4-carboxylat
671	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-diflobiphenyl-4-carboxylat
672	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-2-metyl-2-biphenyl-4-carboxylat

673	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-metylbiiphenyl-4-carboxylat
674	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-dimetylbiiphenyl-4-carboxylat
675	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-2'-metylbiiphenyl-4-carboxylat
676	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-metylbiiphenyl-4-carboxylic
677	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-dimetylbiiphenyl-4-carboxylic
678	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-2'-metylbiiphenyl-4-carboxylic
679	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flobiiphenyl-4-carboxylic
680	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-diflobiiphenyl-4-carboxylic
681	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic
682	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiiphenyl-4-carboxamit
683	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2,2'-dimetylbiiphenyl-4-carboxylat

684	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2,2'-dimetylbiiphenyl-4-carboxylic
686	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-metoxybiiphenyl-4-carboxylat
687	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-metoxybiiphenyl-4-carboxylic
688	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-metoxy-2-metylbiiphenyl-4-carboxylat
689	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-metoxy-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic
690	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-5'-metoxybiiphenyl-4-carboxylat
691	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-5'-metoxybiiphenyl-4-carboxylic
692	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-flo-2-metylbiiphenyl-4-carboxylat
693	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-flo-2-(triflometyl)biiphenyl-4-carboxylat
694	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-flo-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic
695	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-flo-2-(triflometyl)biiphenyl-4-

	carboxylic
696	metyl 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-flobenzoat
697	metyl 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-clobenzoat
699	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,5'-diflobiphenyl-4-carboxylat
700	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-flobiphenyl-4-carboxylat
701	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flobiphenyl-4-carboxylat
702	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,5'-diflobiphenyl-4-carboxylic
703	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-flobiphenyl-4-carboxylic /
704	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flobiphenyl-4-carboxylic
705	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-diflophenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiiphenyl-4-carboxylat
706	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-diflophenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic

708	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-flobiphenyl-4-carboxylat
709	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-flobiphenyl-4-carboxylic
714	metyl 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)pyridin-2-yl)-3-metylbenzoat
716	axit 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)pyridin-2-yl)-3-metylbenzoic
718	axit 3'-(2-(((4S,5S)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic
719	axit 3'-(2-(((4R,5S)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic
720	axit 3'-(2-(((4R,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic
722	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,4'-diflobiphenyl-4-carboxylic
723	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-2-(triflometyl)biiphenyl-4-carboxylic
724	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,4'-diflobiphenyl-4-carboxylat
725	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-2-

	(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
726	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-clo-2-metyl biphenyl-4-carboxylat
727	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-clo-2-metyl biphenyl-4-carboxylic
728	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-clo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
729	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-clo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
738	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-clo-4'-flobiphenyl-4-carboxylat
739	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-clo-4'-flobiphenyl-4-carboxylic
740	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxamit
741	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2'-flo-2-metyl biphenyl-4-carboxamit
742	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxamit
743	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metyl-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat

744	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-metyl-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
745	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
746	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
747	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-flo-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylat
748	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-flo-5'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
754	(4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(4'-(3,3-difloazetidin-1-cacbonyl)-4-flo-2'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on
755	(4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(4-flo-4'-(3-hydroxyazetidin-1-cacbonyl)-2'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on
756	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-N-etyl-4'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxamit
757	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-N-etyl-4'-flo-N-metyl-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxamit
758	(4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(4-flo-4'-(morpholin-4-cacbonyl)-2'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on

763	metyl	4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-(triflometyl)benzoat
764	axit	4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-(triflometyl)benzoic

6. Hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng theo điểm 5, trong đó hợp chất được lựa chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

Số	Tên hợp chất
554	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbi-phenyl-4-carboxylic
555	metyl 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-metylbenzoat
557	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-metylbenzoic
561	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxybi-phenyl-4-carboxylic
567	metyl 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxybi-phenyl-3-carboxylat
572	metyl 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxy-2-metylbi-phenyl-4-carboxylat
574	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxy-2-metylbi-phenyl-4-carboxylic

575	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
578	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-isopropylbenzoic
584	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-clobenzoic
586	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-flobenzoic
592	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,3-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
593	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,6-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
596	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-2,3-diflobenzoic
597	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,4'-dimetoxibiphenyl-4-carboxylic
612	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
613	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-flo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
614	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-3-flo-4'-metoxy-2'-

	(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
615	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxy-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
616	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metyl-2'-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
618	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
620	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2'-metyl biphenyl-4-carboxylic
631	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-2'-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
643	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
650	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-metyl biphenyl-4-carboxylic
651	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2-metyl biphenyl-4-carboxylic
661	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-diflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
668	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

677	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2,2'-dimetylbiiphenyl-4-carboxylic
681	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2'-flo-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic
684	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2,2'-dimetylbiiphenyl-4-carboxylic
689	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-5'-metoxy-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic
695	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-flo-2-(triflometyl)biiphenyl-4-carboxylic
723	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2'-flo-2-(triflometyl)biiphenyl-4-carboxylic
727	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-clo-2-metylbiiphenyl-4-carboxylic
729	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-4'-clo-2-(triflometyl)biiphenyl-4-carboxylic
739	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-clo-4'-flobiiphenyl-4-carboxylic
748	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-2-flo-5'-(triflometyl)biiphenyl-4-carboxylic
756	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-dimetylxcyclohex-1-enyl)-N-etyl-4'-flo-2-(triflometyl)biiphenyl-4-carboxamit

758	(4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-3-((2-(4-flo-4'-(morpholin-4-cacbonyl)-2'-(triflometyl)biphenyl-3-yl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)metyl)-4-metyloxazolidin-2-on
764	axit 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-3-metoxypyridin-6-yl)-3-(triflometyl)benzoic

7. Hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dùng theo điểm 6, trong đó hợp chất được lựa chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

Số	Tên hợp chất
554	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylic
557	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-metylbenzoic
574	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-4'-metoxy-2-metylbiphenyl-4-carboxylic
584	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-clobenzoic
586	axit 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-metoxypyridin-5-yl)-3-flobenzoic
593	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,6-điflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
618	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-metoxy-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

631	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-2'-flo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
643	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2-clo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
650	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-metyl biphenyl-4-carboxylic
661	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2,2'-điflo-4'-metoxybiphenyl-4-carboxylic
668	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-5'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic
681	axit 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-2'-flo-2-metyl biphenyl-4-carboxylic
695	axit 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-4-metyl-2-oxooxazolidin-3-yl)metyl)-4,4-đimetylxclohex-1-enyl)-4'-flo-2-(triflometyl)biphenyl-4-carboxylic

8. Dược phẩm có chứa hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng theo một trong các điểm 1 đến 7 cùng với chất mang được dụng.

9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó dược phẩm chứa hợp chất, chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng của hợp chất theo công thức hóa học I đóng vai trò là thành phần hoạt tính, và được sử dụng để phòng và điều trị bệnh rối loạn lipid máu hoặc bệnh liên quan đến rối loạn lipid máu, bao gồm chứng đau thắt ngực, bệnh nhồi máu cơ tim hoặc xơ cứng động mạch.