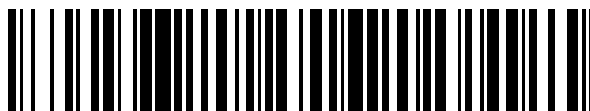


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 172**

51 Int. Cl.:

**C07D 263/18** (2006.01)

**C07D 263/08** (2006.01)

**C07D 413/10** (2006.01)

**A61K 31/421** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.01.2014 PCT/KR2014/000889**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.08.2014 WO14119947**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2014 E 14746389 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017 EP 2943474**

54 Título: **Compuestos derivados de ciclohexeno sustituidos con biarilo o biarilo heterocíclico como inhibidores de CETP**

30 Prioridad:

**31.01.2013 KR 20130011206**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**15.11.2017**

73 Titular/es:

**CHONG KUN DANG PHARMACEUTICAL CORP.  
(100.0%)  
8 Chungjeong-ro Seodaemun-gu  
Seoul 120-756, KR**

72 Inventor/es:

**LEE, JAE KWANG;  
OH, JUNG TAEK;  
LEE, JAE WON;  
LEE, SEO HEE;  
KIM, IL-HYANG;  
LEE, JAE YOUNG;  
BAE, SU YEAL;  
LEE, SE RA y  
KIM, YUN TAE**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 642 172 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN****Título de la invención**

Compuestos derivados de ciclohexeno sustituidos con biarilo o biarilo heterocíclico como inhibidores de CETP

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a compuestos derivados de ciclohexeno sustituidos con biarilo o biarilo heterocíclico novedosos, y más particularmente, a derivados de ciclohexeno sustituidos con biarilo o biarilo heterocíclico novedosos con actividad inhibitora de CETP, estereoisómeros de estos, sales farmacéuticamente aceptables de estos, su uso para preparar composiciones farmacéuticas, composiciones farmacéuticas que los comprenden, estas composiciones para su uso en los métodos para tratar enfermedades y métodos para preparar derivados de ciclohexeno sustituidos con biarilo o biarilo heterocíclico novedosos.

**Antecedentes de la técnica**

En general, la dislipidemia hace referencia a niveles de colesterol en sangre elevados y es asintomática. Sin embargo, la dislipidemia es una afección muy grave, dado que provoca angina pectoris, infarto de miocardio y arterioesclerosis. Las estatinas, los fármacos que se utilizan comúnmente para tratar hiperlipidemia, presentan efectos terapéuticos principalmente al disminuir LDL-C, pero sus efectos en la prevención de las enfermedades cardiovasculares aún son muy insuficientes. Un estudio reciente indicó que no solamente es muy eficaz disminuir los niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C), sino también aumentar los niveles de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) para prevenir las enfermedades cardiovasculares (Goldbourt et ál., 1997, 17, 107-113). Entre los fármacos que se utilizan para aumentar los niveles de HDL-C, el fármaco más eficaz es Niacina. Sin embargo, este fármaco debe tomarse en dosis relativamente grandes y provoca efectos secundarios tales como sonrojamiento facial (Tailor et ál., Circulation, 2004, 110, 3512-3517).

Mientras tanto, la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP, por sus siglas en inglés) es una proteína que participa en el transporte inverso del colesterol (el transporte de colesterol del tejido periférico al hígado). Cuando se inhibe la CETP, los niveles de HDL-C pueden aumentar de manera eficaz, mediante lo cual se previenen las enfermedades cardiovasculares. Por consiguiente, el desarrollo de compuestos que puedan inhibir la actividad de CETP es muy importante (Barter et ál., Arterioscler Thromb Vase Biol, 2003, 23, 160-167).

Los inhibidores de CETP desarrollados hasta la fecha incluyen Torcetrapib (publicación de patente internacional n.º WO 02/088085), Anacetrapib (publicación de patente internacional n.º WO 2006/014357) y Evacetrapib (publicación de patente estadounidense n.º 2010/0331309), que son estructuralmente similares entre sí. Además, Dalcetrapib (publicación de patente internacional n.º WO 98/35937), un derivado de bencenotiol, es conocido como inhibidor de CETP.

Sin embargo, entre estos inhibidores de CETP, Torcetrapib (Pfizer) provoca un aumento de la presión sanguínea y un aumento del índice de mortalidad y, por lo tanto, se detuvo en el ensayo clínico en etapa III. Se indicó que dichos efectos secundarios tienen lugar dado que Torcetrapib aumenta los niveles de hormonas, tales como aldosterona y corticosterona, asociados con un aumento de la presión sanguínea, y aumenta el espesor de la pared vascular para provocar inflamación, lo que aumenta el índice de mortalidad (Forrest et ál, British Journal of Pharmacology, 2008, 1-9).

El otro inhibidor de CETP Dalcetrapib (Roche) también se detuvo en el ensayo clínico en fase III, y se sabe que Dalcetrapib no presenta los efectos secundarios de Torcetrapib, pero presenta efectos insuficientes (Alyse S Goldberg et ál, Drug Design Development and Therapy, 2012, 6, 251-259).

Recientemente, los resultados del ensayo DEFINE de etapa II (que determina la eficacia y tolerancia de la inhibición de CETP con Anacetrapib) para Anacetrapib (Merck) indicaron que, en el caso de pacientes a los que se les administró Anacetrapib, el nivel de HDL-c aumentó un 138 % y el nivel de LDL-c disminuyó un 40 % (Philip Barter et ál, The New England Journal of Medicine, 2010, 363, 2406-2415). En función de dichos resultados, Merck ha realizado ensayos clínicos en alrededor de 30.000 personas para examinar si la administración de Anacetrapib mejora las enfermedades cardiovasculares (ClinicalTrials.gov, NCT01252953).

Además, los resultados de los ensayos clínicos en fase III para Evacetrapib (Lilly) demostraron que Evacetrapib aumenta los niveles de HDL-c de manera dependiente de la dosis y no provoca efectos secundarios, tal como aumento de la presión sanguínea. Recientemente, Evacetrapib ingresó en ensayos clínicos de fase III en 10.000 personas (ClinicalTrials.gov, NCT01687998).

Se han realizado esfuerzos para desarrollar inhibidores de CETP novedosos con más ventajas sobre los inhibidores de CETP desarrollados hasta la fecha o inhibidores de CETP en desarrollo. Dichas ventajas pueden incluir excelente eficacia, menores efectos fuera de la diana, mayor biodisponibilidad, menores efectos alimenticios, etc.

**Descripción**

**Problema técnico**

Es un objeto de la presente invención proporcionar compuestos derivados de ciclohexeno sustituidos con biarilo o biarilo heterocíclico novedosos, estereoisómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

5 Otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de ciclohexeno sustituidos con biarilo o biarilo heterocíclico novedosos, que presenten menos efectos secundarios y puedan inhibir de manera eficaz la CETP, estereoisómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

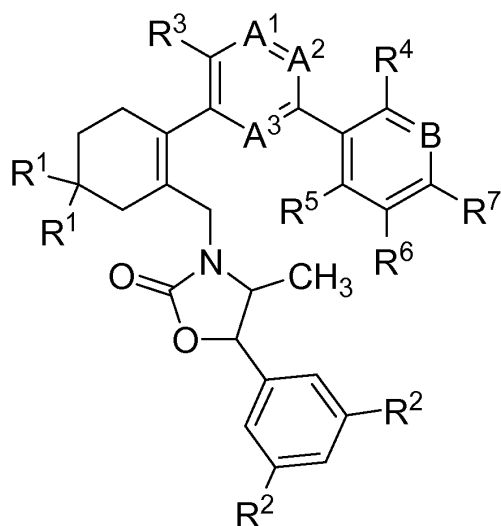
10 Aun otro objeto de la presente invención es proporcionar el uso de los compuestos que anteceden, estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables para preparar composiciones farmacéuticas y dichas composiciones para su uso en métodos para tratar enfermedades y métodos para preparar los compuestos que anteceden, estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables.

**Solución técnica**

Compuestos inhibidores de CETP novedosos

15 De acuerdo con una primera realización de la presente invención, se proporcionan compuestos derivados de ciclohexeno sustituidos con biarilo o biarilo heterocíclico novedosos de la siguiente fórmula I, estereoisómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos:

[Fórmula I]

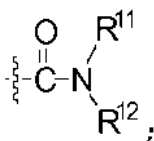


20 en donde

R<sup>1</sup> es -H o -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es -H, halógeno o alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es, independientemente, -H, halógeno, -NO<sub>2</sub>, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> u -O-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;



R<sup>7</sup> es -H, - (C=O) OR<sup>8</sup> o

25 R<sup>8</sup> es -H o alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

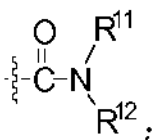
cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es, independientemente, -H o alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o puede formar un anillo no aromático de 4 a 6 miembros, en donde el anillo no aromático puede contener 0 a 2 N u O heteroátomos, y uno o más -H en el anillo no aromático pueden estar sustituidos con halógeno u -OH;

cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es, independientemente, N o CR<sup>9</sup>, en donde, si A<sup>2</sup> o A<sup>3</sup> es N, A<sup>1</sup> es CR<sup>9</sup>;

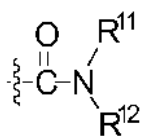
R<sup>9</sup> es -H, halógeno, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo -OC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

B es N o CR<sup>10</sup>;

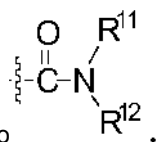
R<sup>10</sup> es -H, halógeno, alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, alquilo -OC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(C=O)OR<sup>8</sup>, o



5 con la condición de que uno o más átomos -H en el alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o el -OalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> puedan estar sustituidos con -F o -CH<sub>3</sub>, y si R<sup>7</sup> es -H,



B es CR<sup>10</sup>, y R<sup>10</sup> es -(C=O)OR<sup>8</sup> o , y si R<sup>7</sup> no es -H,

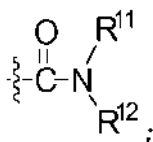


R<sup>10</sup> no puede ser -(C=O)OR<sup>8</sup> o .

10 De acuerdo con una segunda realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de la fórmula I, estereoisómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde R<sup>1</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es -F o -CF<sub>3</sub>;

cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es, independientemente, -H, -F, -Cl, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> u -OCH<sub>3</sub>;



R<sup>7</sup> es -H, -(C=O)OR<sup>8</sup>, o

15 R<sup>8</sup> es -H, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

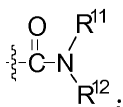
cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es, independientemente, -H, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o puede formar un anillo no aromático de 4 a 6 miembros, en donde el anillo no aromático puede contener 0 a 2 N u O heteroátomos, y uno o más átomos -H en el anillo no aromático pueden estar sustituidos con -Fu u -OH;

cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es, independientemente, N o CR<sup>9</sup>, en donde, si A<sup>2</sup> o A<sup>3</sup> es N, A<sup>1</sup> es CR<sup>9</sup>;

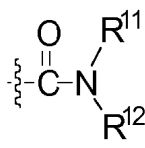
20 R<sup>9</sup> es -H, -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> u -OCH<sub>3</sub>;

B es N o CR<sup>10</sup>;

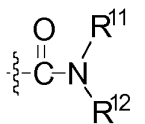
R<sup>10</sup> es -H, -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o



con la condición de que, si R<sup>7</sup> es -H, B es CR<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -



$\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ , o , y si  $\text{R}^7$  no es -H,  $\text{R}^{10}$  no es  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,



$-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  o .

5 De acuerdo con una tercera realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de la fórmula I, estereoisómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

$\text{R}^1$  es  $-\text{CH}_3$ ;

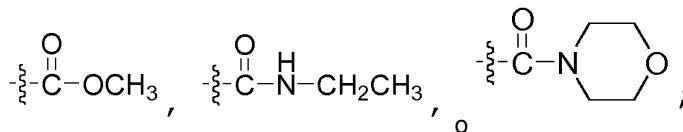
$\text{R}^2$  es  $-\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^3$  es -H, -F, -Cl u  $-\text{OCH}_3$ ;

$\text{R}^4$  es -H, -F, -Cl,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CF}_3$  u  $-\text{OCH}_3$ ;

10  $\text{R}^5$  es -H, -F o -Cl;

$\text{R}^6$  es -H;



$\text{R}^7$  es -H,  $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ ,

cada uno de  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$  y  $\text{A}^3$  es, independientemente, N o  $\text{CR}^9$ , en donde, si  $\text{A}^2$  o  $\text{A}^3$  es N,  $\text{A}^1$  es  $\text{CR}^9$ ;

$\text{R}^9$  es -H, -F,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CF}_3$  u  $-\text{OCH}_3$ ;

15 B es  $\text{CR}^{10}$ ;

$\text{R}^{10}$  es -H, -F o  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ;

con la condición de que, si  $\text{R}^7$  es -H, B es  $\text{CR}^{10}$  y  $\text{R}^{10}$  es  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ , y si  $\text{R}^7$  no es -H,  $\text{R}^{10}$  no es  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ .

De acuerdo con una cuarta realización de la presente invención, se proporcionan compuestos de la fórmula I, estereoisómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde

20  $\text{R}^3$  es -H, -F u  $-\text{OCH}_3$ ;

$\text{R}^4$  es -H, -F, -Cl,  $-\text{CH}_3$  o  $-\text{CF}_3$ ;

$\text{R}^5$  es -H o -F;

$\text{R}^7$  es  $-(\text{C}=\text{O})\text{OH}$ ;

$\text{A}^1$  es N o  $\text{CR}^9$ ;

25 cada uno de  $\text{A}^2$  y  $\text{A}^3$  es, independientemente,  $\text{CR}^9$ ;

$\text{R}^9$  es -H o -F; y

B es CH.

Los ejemplos preferidos de los compuestos de la fórmula I son los siguientes

ES 2 642 172 T3

n.º	Nombre del compuesto
553	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
554	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
555	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-metilbenzoato de metilo
556	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)benzoato de metilo
557	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-metilbenzoico
558	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)benzoico
559	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
560	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
561	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
564	5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxifenil)picolinato de metilo
565	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
567	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxibifenil-3-carboxilato de metilo
568	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxibifenil-3-carboxílico
569	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo
572	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
573	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
574	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
575	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
577	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-isopropilbenzoato de metilo
578	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-isopropilbenzoico
579	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)ciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
580	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)ciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

n.º	Nombre del compuesto
581	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)ciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
582	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)ciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
583	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-clorobenzoato de metilo
584	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-clorobenzoico
585	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-fluorobenzoato de metilo
586	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-fluorobenzoico
587	3-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)benzoato de metilo
588	ácido 3-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)benzoico
590	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,3-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
591	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,6-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
592	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,3-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
593	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,6-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
594	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,4'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo
595	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-2,3-difluorobenzoato de metilo
596	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-2,3-difluorobenzoico
597	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,4'-dimetoxibifenil-4-carboxílico
599	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3,4'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo
600	5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxifenil)-3-metilpicolinato de metilo
601	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3,4'-dimetoxibifenil-4-carboxílico
602	ácido 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxifenil)-3-metilpicolínico
603	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo
604	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-3-metilbenzoico

n.º	Nombre del compuesto
605	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
606	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
607	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-fluoro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de etilo
608	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
609	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
610	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo
611	ácido 5-(5-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)-3- fluoropicolínico
612	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4- carboxílico
613	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil- 4-carboxílico
614	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) -3-fluoro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
615	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) -2-cloro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
616	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) -4'-metoxi-2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
617	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) -5-metoxipirimidin-2-il)-3-fluorobenzoico
618	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) -4'-metoxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
619	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
620	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxílico
621	4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-metilbenzoato de metilo
622	ácido 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) -3-metoxipiridin-6-il)-3-metilbenzoico
625	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) -5- metoxipirimidin-2-il)benzoato de metilo
626	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-2-fluorobenzoato de etilo
628	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)benzoico
629	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-2-fluorobenzoico



ES 2 642 172 T3

n.º	Nombre del compuesto
630	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
631	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
632	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-cloro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
633	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3,4'-dimetoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
636	ácido 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-clorobenzoico
637	ácido 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-fluorobenzoico
638	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-cloro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
639	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3,4'-dimetoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
642	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
643	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
644	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)benzoico
645	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-metilbenzoico
646	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-fluorobenzoico
647	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-clorobenzoico
648	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
649	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
650	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxílico
651	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metilbifenil-4-carboxílico
652	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)benzoato de metilo
653	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo
654	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo
655	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-clorobenzoato de metilo

n.º	Nombre del compuesto
656	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-2,3-difluorobenzoato de metilo
657	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
658	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2',3-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de etilo
659	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-3,4'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo
660	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2',3-trifluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
661	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
662	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2',3-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
663	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-3,4'-dimetoxibifenil-4-carboxílico
664	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2',3-trifluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
665	5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxifenil)-6-metilpicolinato de metilo
666	ácido 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxifenil)-6-metilpicolinico
667	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
668	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
670	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo
671	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo
672	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
673	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
674	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-dimetilbifenil-4-carboxilato de metilo
675	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
676	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico
677	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-dimetilbifenil-4-carboxílico
678	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2'-metilbifenil-4-carboxílico

n.º	Nombre del compuesto
679	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluorobifenil-4-carboxílico
680	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-difluorobifenil-4-carboxílico
681	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxílico
682	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxamida
683	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2,2'-dimetilbifenil-4-carboxilato de metilo
684	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2,2'-dimetilbifenil-4-carboxílico
686	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
687	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-metoxibifenil-4-carboxílico
688	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
689	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
690	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-5'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
691	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-5'-metoxibifenil-4-carboxílico
692	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
693	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
694	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxílico
695	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
696	4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-fluorobenzoato de metilo
697	4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-clorobenzoato de metilo
699	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,5'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo
700	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo
701	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo
702	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,5'-difluorobifenil-4-carboxílico

n.º	Nombre del compuesto
703	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluorobifenil-4-carboxílico
704	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluorobifenil-4-carboxílico
705	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
706	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
708	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo
709	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluorobifenil-4-carboxílico
714	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)piridin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo
716	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)piridin-2-il)-3-metilbenzoico
718	ácido 3'-(2-(((4S,5S)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
719	ácido 3'-(2-(((4R,5S)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
720	ácido 3'-(2-(((4R,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
722	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,4'-difluorobifenil-4-carboxílico
723	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
724	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo
725	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
726	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-cloro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
727	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-cloro-2-metilbifenil-4-carboxílico
728	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
729	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
738	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo
739	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-fluorobifenil-4-carboxílico
740	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxibifenil-4-carboxamida

n.º	Nombre del compuesto
741	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) - 2'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxamida
742	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) - 4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxamida
743	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)- 2-metil-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
744	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metil-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
745	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)- 5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
746	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
747	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)- 2-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
748	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
754	(4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(4'-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-4-fluoro-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) metil)-4-metiloxazolidin-2-ona
755	(4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(4-fluoro-4'-(3-hidroxiacetidina-1-carbonil)-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) metil)-4-metiloxazolidin-2-ona
756	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) -N-etil-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxamida
757	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) - N-etil-4'-fluoro-N-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxamida
758	(4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(4-fluoro-4'-(morfolina-4-carbonil)-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)- 4,4-dimetilciclohex-1-enil) metil)-4-metiloxazolidin-2-ona
763	4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo
764	ácido 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-(trifluorometil)benzoico

Composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos inhibidores de CETP novedosos

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula I, estereoisómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, junto con portadores farmacéuticamente aceptables.

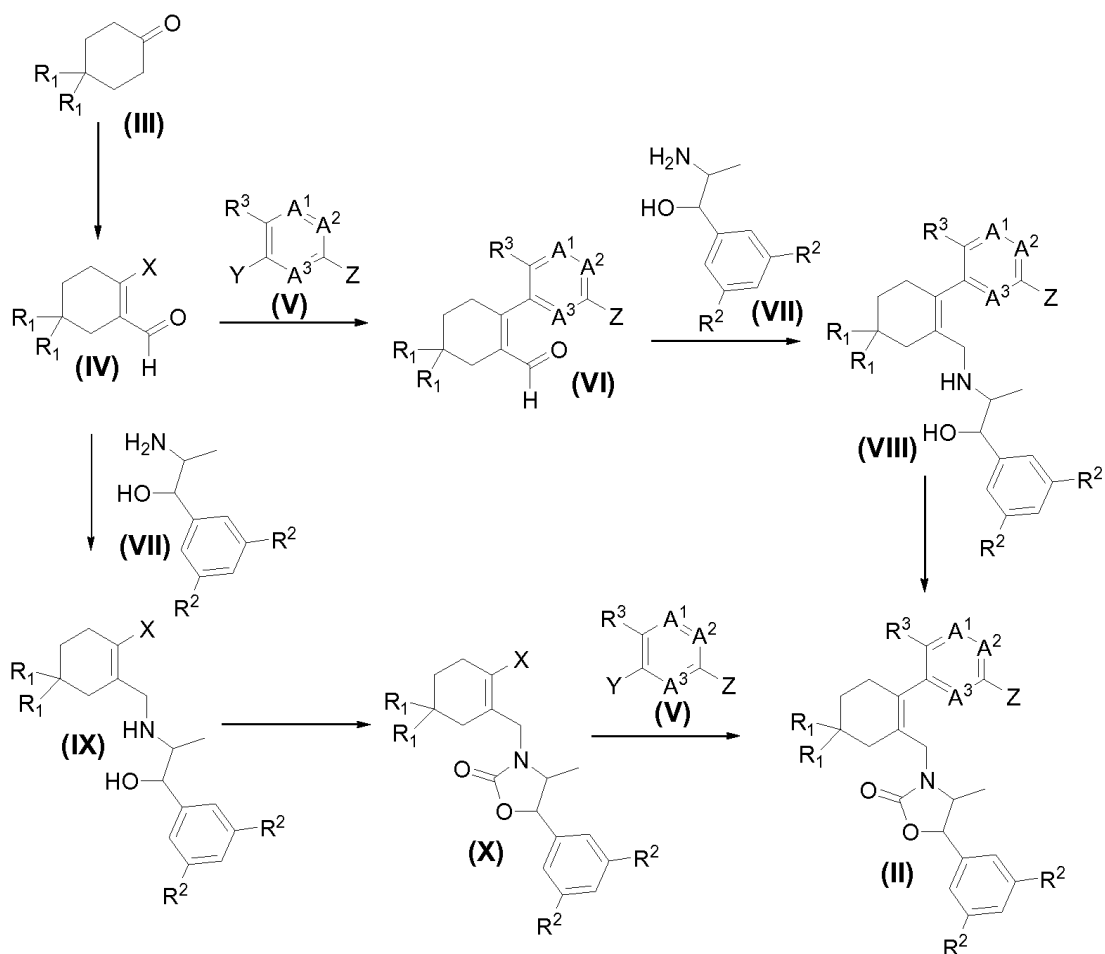
5

Los portadores que se utilizan en la presente invención pueden ser aquellos que se utilizan convencionalmente en la técnica, y ejemplos de estos incluyen, de modo no taxativo, azúcar, almidón, celulosa microcristalina, lactosa (hidrato de lactosa), glucosa, di-manitol, alginato, sales de metales alcalinotérreos, arcilla, polietilenglicol, fosfato de calcio dibásico anhidro o mezclas de estos.

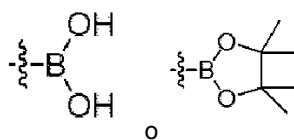
10 Además, de acuerdo con otra realización de la presente invención, las composiciones farmacéuticas pueden contener aditivos tales como aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, agentes de ajuste del pH, antioxidantes y similares.

15 Ejemplos de aglutinantes que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, de modo no taxativo, almidón, celulosa microcristalina, sílice muy dispersada, manitol, di-manitol, sacarosa, hidrato de lactosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona (povidona), copolímero de polivinilpirrolidona (copovidona), hipromelosa, celulosa de hidroxipropilo, goma natural, goma sintética, copovidona, gelatina o mezclas de estos.

- Los ejemplos de desintegrantes que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, de modo no taxativo, almidones o almidones modificados tales como gliconato de almidón de sodio, almidón de maíz, almidón de papa o almidón pregelatinizado; arcillas, tales como bentonita, monmorillonita o veegum; celulosas, tales como celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa o carboximetilcelulosa; alginas, tales como alginato de sodio o ácido algínico; celulosas reticuladas, tales como croscarmelosa de sodio; gomas, tales como goma guar o goma xantana; polímeros reticulados, tales como polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona); formulaciones efervescentes, tales como bicarbonato de sodio o ácido cítrico; o mezclas de estos.
- Los ejemplos de lubricantes que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, de modo no taxativo, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, lauril sulfato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, benzoato de sodio, estearilfumarato de sodio, behenato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, dióxido de silicio coloidal o mezclas de estos.
- Los ejemplos de los agentes de ajuste del pH que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, de modo no taxativo, agentes acidificantes tales como ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico, ascorbato de sodio, eterato de sodio, ácido málico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido fumárico o ácido cítrico y agentes basificantes tales como carbonato de calcio precipitado, amoníaco acuoso, meglumina, carbonato de sodio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, citrato de sodio o fosfato de calcio tribásico.
- Los ejemplos de antioxidantes que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, de modo no taxativo, hidroxitolueno de dibutilo, hidroxianisol butilado, acetato de tocoferol, tocoferol, galato de propilo, sulfito hidrógeno de sodio, pirosulfito de sodio y similares.
- Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención presentan el efecto de inhibir la actividad de CETP para aumentar los niveles de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) y reducir los niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C). Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención, estereoisómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden usar para la prevención o el tratamiento de dislipidemia o enfermedades vasculares relacionadas con dislipidemia.
- Las enfermedades vasculares relacionadas con dislipidemia pueden incluir angina pectoris, infarto de miocardio y arteriosclerosis.
- Método para la prevención o el tratamiento de dislipidemia o enfermedades vasculares relacionadas con dislipidemia
- La presente invención también proporciona composiciones para su uso en un método para la prevención o el tratamiento de dislipidemia o enfermedades vasculares relacionadas con dislipidemia, en donde el método comprende administrar una composición que contiene el compuesto de la fórmula I como ingrediente activo, a un sujeto que lo necesita.
- La composición que se utiliza en el método para la prevención o el tratamiento de dislipidemia o enfermedades vasculares relacionadas con dislipidemia incluye la composición farmacéutica descrita en la memoria descriptiva.
- Además, el sujeto en el método de prevención o tratamiento, como se describe en la presente, incluye mamíferos, particularmente humanos.
- Métodos para la preparación de compuestos inhibidores de CETP novedosos
- Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en varias bibliografías, pero no se limitan a estos.
- En lo sucesivo, los métodos para la preparación de los compuestos de la fórmula I se describirán de manera detallada con referencia a los siguientes esquemas de reacción 1 y 2.
- [Esquema de reacción 1]



en donde cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  y B es como se define en la fórmula I. Además, cada uno



de X, Y, Z y Q puede ser independientemente halógeno, preferentemente cloruro (-Cl) o bromuro (-Br).

- 5 En primer lugar, un compuesto de la fórmula III como material de partida puede hacerse reaccionar con tribromuro de fósforo ( $\text{PBr}_3$ ) u oxiclorigo de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) en dimetilformamida (DMF) [reacción Vilsmeier para preparar un compuesto halogenado de la fórmula IV.

En la reacción Vilsmeier, el cloruro de metileno se puede utilizar como solvente, y la temperatura de reacción es  $0\sim 70^\circ\text{C}$ , y preferentemente  $0\sim 45^\circ\text{C}$ .

- 10 El compuesto preparado de la fórmula IV se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula V de acuerdo con la reacción de Suzuki (Morris, G. A., et ál., *Tetrahedron Lett.*, 2001, 42, 2093) o la reacción de Ullman (Martin G. Banwell et ál. *Org. Lett.* 2004, 6, 2741) para preparar un compuesto de la fórmula VI.

- 15 Un solvente que se utiliza en la reacción de Suzuki o la reacción de Ullman es dimetoxietano (DME), dimetilsulfóxido (DMSO), agua o una mezcla de estos, y la temperatura de reacción es  $80\sim 150^\circ\text{C}$ , y preferentemente  $80\sim 100^\circ\text{C}$ .

El compuesto preparado de la fórmula VI se puede someter a una aminación reductora con un compuesto de la fórmula VII para proporcionar un compuesto de la fórmula VIII. El compuesto de la fórmula VII que se usa en la reacción de aminación reductora se puede preparar con referencia a la bibliografía (publicación de patente internacional n.º WO 2006/014357; Jingjun Yin et ál., *J. Org. Chem.* 2006, 840).

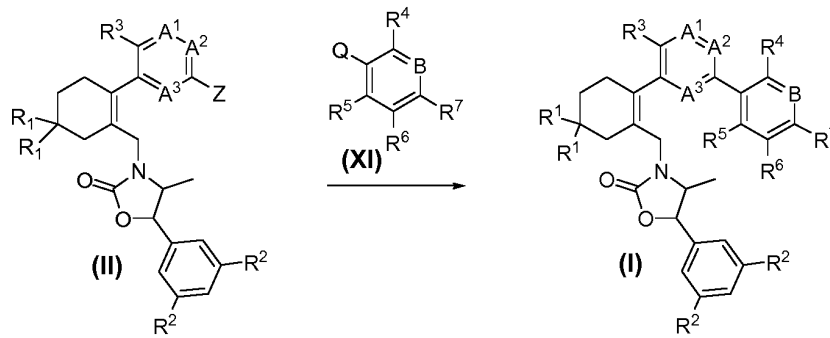
- 20 El compuesto preparado de la fórmula VIII se puede someter a ciclización con trifosgeno para preparar un

compuesto deseado de la fórmula II.

La etapa de reacción de Suzuki o Ullman y la reacción de aminación reductora/ciclización no se limitan al orden descrito anteriormente y pueden llevarse a cabo en un orden inverso.

- 5 El compuesto preparado de la fórmula II se puede someter a la reacción de Suzuki de acuerdo con el siguiente esquema de reacción 2 para preparar un compuesto de la fórmula I.

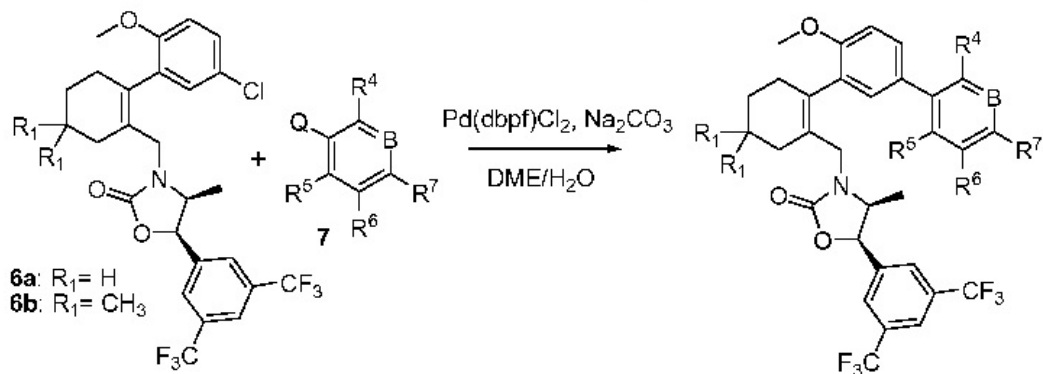
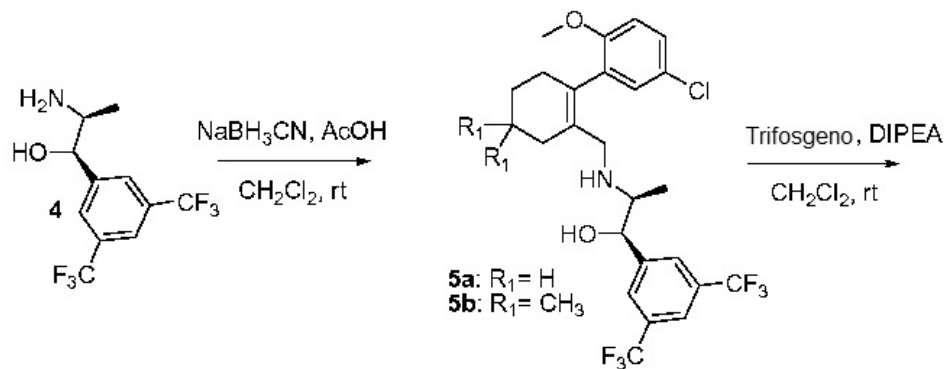
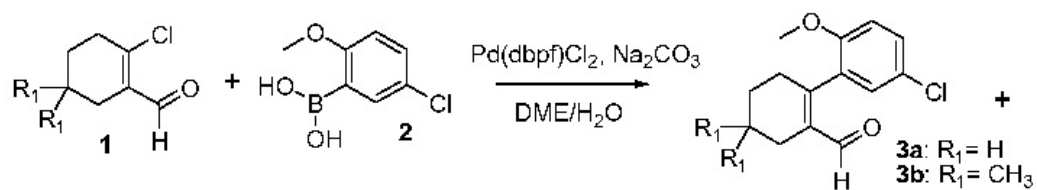
[Esquema de reacción 2]



- 10 El compuesto de la fórmula I de acuerdo con la presente invención se puede preparar de acuerdo con los esquemas de reacción 1 y 2 que anteceden, y los compuestos de ejemplos más específicos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción 3 a 18.

[Esquema de reacción 3]





**553, 559, 560, 564, 567, 569, 579, 580, 590, 591, 599, 600, 665**

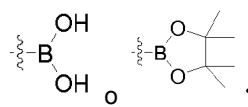
**554, 561, 565, 568, 581, 582, 592, 593, 601, 602, 666**

LiOH, dioxano,  
H<sub>2</sub>O, calentamiento

COMPUESTOS	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	B
553	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
554	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> H	CH
559	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
565	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> H	CH
560	CH <sub>3</sub>	F	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
561	CH <sub>3</sub>	F	H	H	CO <sub>2</sub> H	CH
564	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N
567	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
568	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	CCO <sub>2</sub> H
569	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
579	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
581	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> H	CH

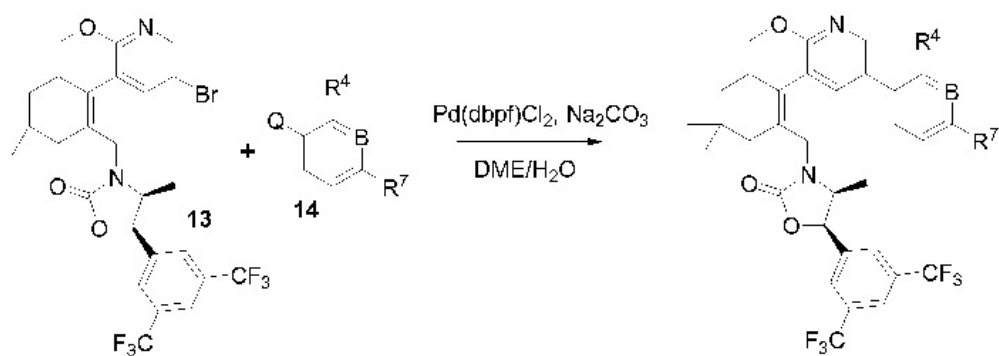
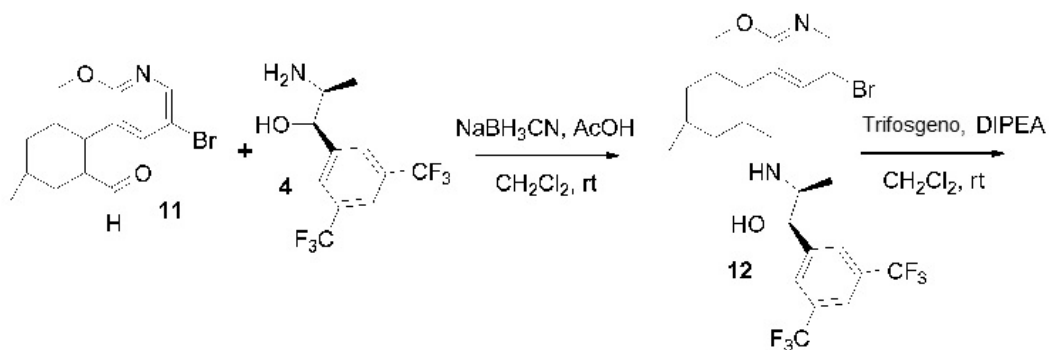
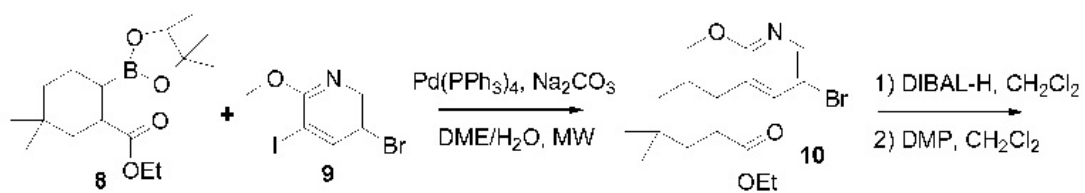
COMPUESTOS	R <sup>1</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	B
580	H	F	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
582	H	F	H	H	CO <sub>2</sub> H	CH
590	CH <sub>3</sub>	F	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF
592	CH <sub>3</sub>	F	H	H	CO <sub>2</sub> H	CF
591	CH <sub>3</sub>	F	F	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
593	CH <sub>3</sub>	F	F	H	CO <sub>2</sub> H	CH
599	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>
601	CH <sub>3</sub>	H	H	H	CO <sub>2</sub> H	COCH <sub>3</sub>
600	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N
602	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	N
665	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	N
666	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> H	N

5 El esquema de reacción 3 que antecede muestra un proceso general para sintetizar compuestos 553, 554, 559, 560, 561, 564, 565, 567, 568, 569, 579, 580, 581, 582, 590, 591, 592, 593, 599, 600, 601, 602, 665 y 666 de la presente invención, y también se pueden preparar otros compuestos de la presente invención de acuerdo con el esquema de reacción 3 que antecede. En el esquema de reacción que antecede, cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup>,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y B es como se definió anteriormente, y Q puede ser .

10 El compuesto 1 sintetizado de acuerdo con un método conocido se somete a la reacción de Suzuki con ácido 5-cloro-2-metoxifenilborónico en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar los compuestos 3a y 3b, que luego se hacen reaccionar con el compuesto 4 preparado de acuerdo con un método descrito en la bibliografía (publicación de patente internacional n.º WO 2006/014357 A1; Jingjun Yin et al., *J. Org. Chem.* 2006, 840), preparando así los compuestos 5a y 5b. Los compuestos preparados 5a y 5b se hacen reaccionar con trifosgeno para sintetizar los compuestos 6a y 6b, que luego se someten a la reacción de Suzuki con varios derivados de ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio, sintetizando así los compuestos de éster 15 553, 559, 560, 564, 567, 569, 579, 580, 590, 591, 599, 600 y 665. Además, estos compuestos de éster se pueden hidrolizar con hidróxido de litio para obtener compuestos de ácido carboxílico deseados 554, 561, 565, 568, 581, 582, 592, 593, 601, 602 y 666.

[Esquema de reacción 4]



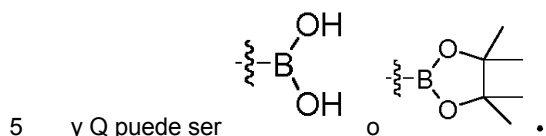
555, 556, 583, 585, 587, 595

557, 558, 584, 586, 588, 596

LiOH, dioxano.  
H<sub>2</sub>O, calentamiento

COMPUESTOS	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	B
555	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
557	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH
556	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
558	H	CO <sub>2</sub> H	CH
583	Cl	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
584	Cl	CO <sub>2</sub> H	CH
585	F	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
586	F	CO <sub>2</sub> H	CH
587	H	H	CCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
588	H	H	CCO <sub>2</sub> H
595	F	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF
596	F	CO <sub>2</sub> H	CF

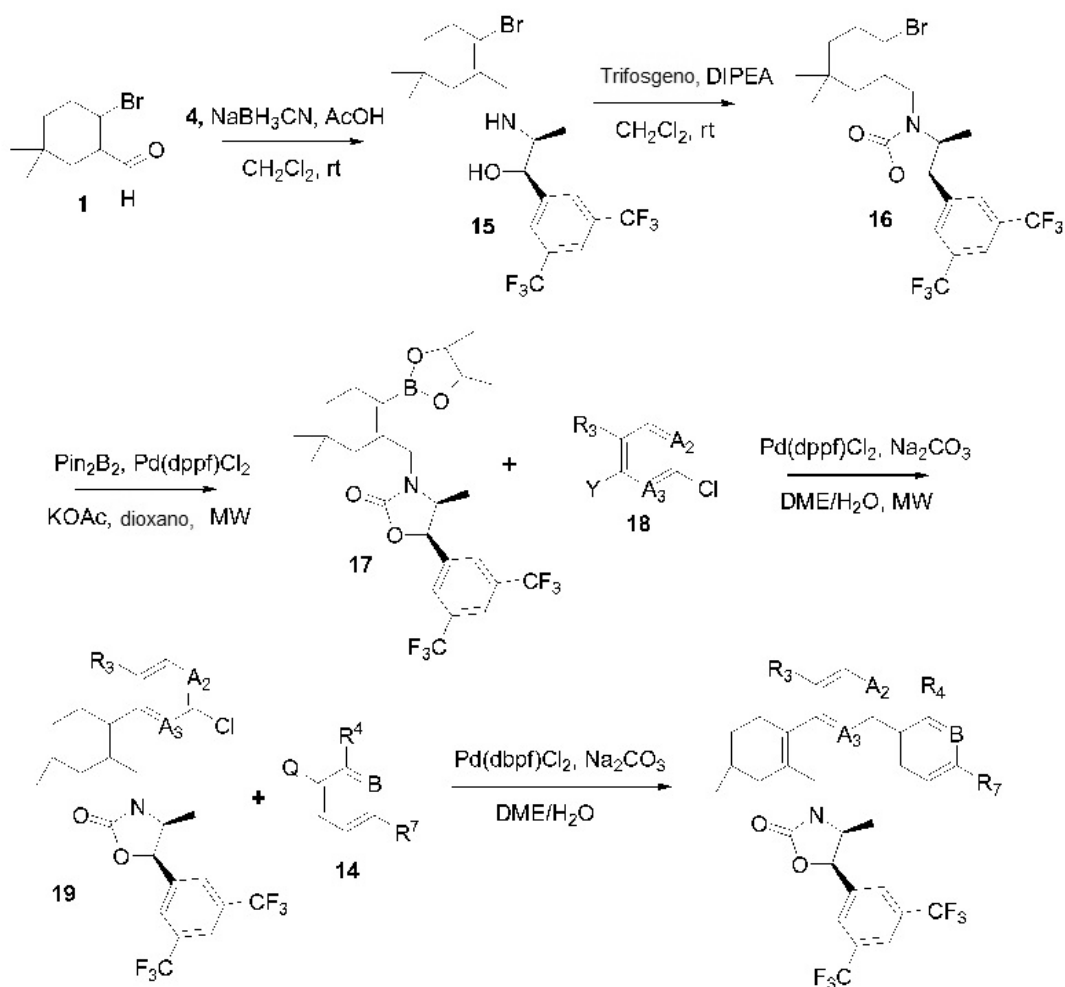
El esquema de reacción 4 que antecede muestra un proceso general para sintetizar los compuestos 555, 556, 557, 558, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 595 y 596 de la presente invención, y también se pueden preparar otros compuestos de acuerdo con el esquema de reacción 4. En el esquema de reacción 4, cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> y B es como se definió anteriormente,



El compuesto 8 sintetizado de acuerdo con un método conocido se somete a la reacción de Suzuki con 5-bromo-3-yodo-2-metoxipiridina (9) en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar el compuesto 10, que luego se somete a una reacción de oxidación/reducción para sintetizar el compuesto 11.

10 El compuesto obtenido 11 se hace reaccionar con el compuesto 4 preparado de acuerdo con un método conocido, preparando así el compuesto 12. El compuesto preparado 12 se hace reaccionar con trifosgeno para sintetizar el compuesto 13, que luego se somete a la reacción de Suzuki con varios derivados de ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar los compuestos de éster 555, 556, 583, 585, 587 y 595. Los compuestos de éster se pueden hidrolizar con hidróxido de litio para obtener los compuestos de ácido carboxílico deseados 557, 558, 584, 586, 588 y 596.

15 [Esquema de reacción 5]



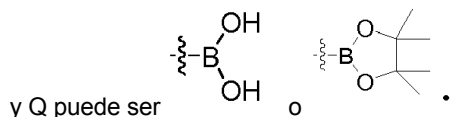
603, 610, 625, 626, 673, 674, 675, 763

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

LiOH, dioxano,  
H<sub>2</sub>O, calentamiento,

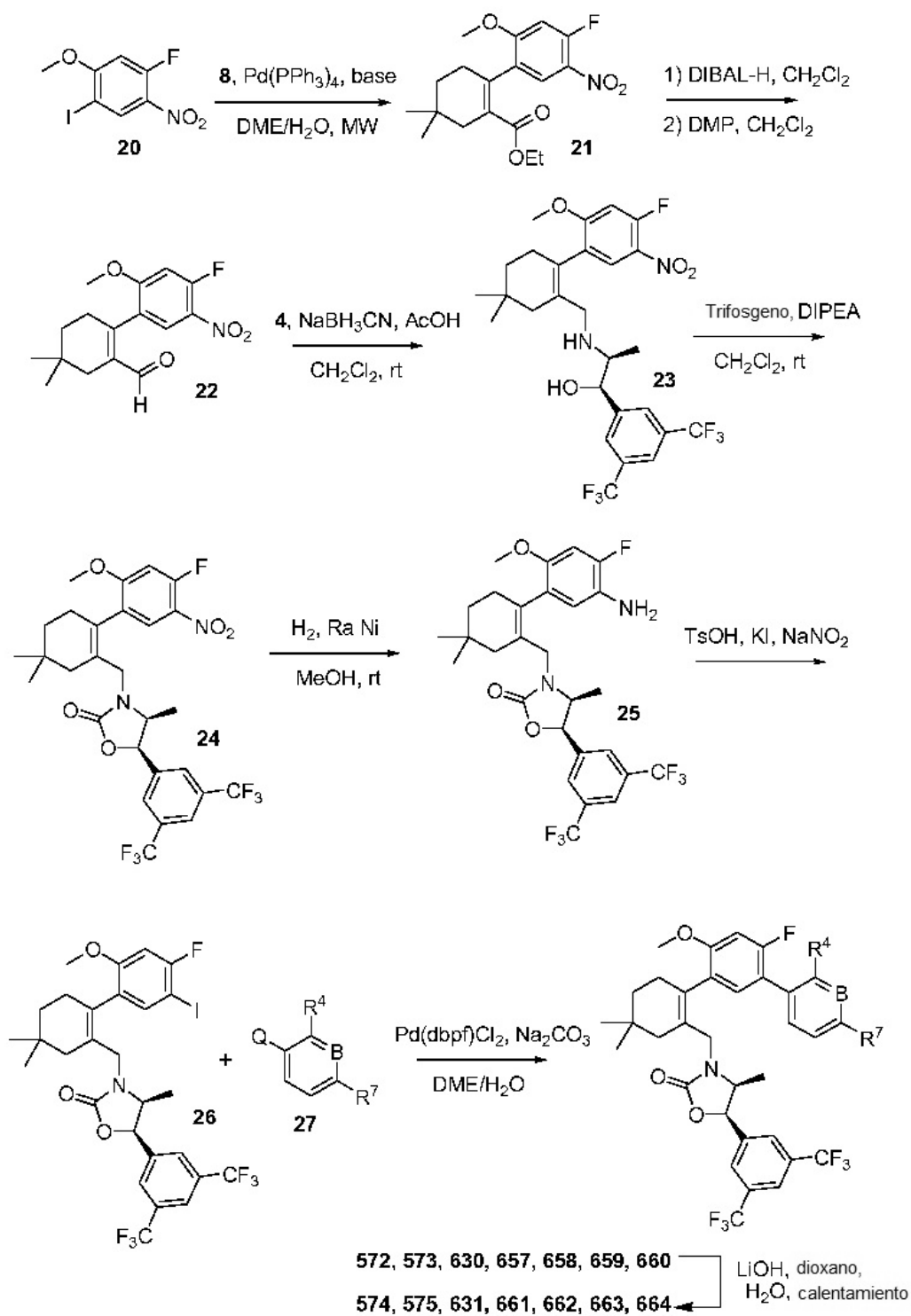
COMPUESTOS	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	B	A <sup>2</sup>	A <sup>3</sup>
603	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	N	N
604	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH	N	N
610	OCH <sub>3</sub>	F	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	N	N
617	OCH <sub>3</sub>	F	CO <sub>2</sub> H	CH	N	N
625	OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	N	N
628	OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	CH	N	N
626	OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF	N	N
629	OCH <sub>3</sub>	H	CO <sub>2</sub> H	CF	N	N
673	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	CCH <sub>3</sub>	CH
676	H	H	CO <sub>2</sub> H	CH	CCH <sub>3</sub>	CH
674	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	CCH <sub>3</sub>	CH
677	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH	CCH <sub>3</sub>	CH
675	H	F	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	CCH <sub>3</sub>	CH
678	H	F	CO <sub>2</sub> H	CH	CCH <sub>3</sub>	CH
763	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	CH	N
764	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH	CH	N

5 El esquema de reacción 5 que antecede muestra un proceso general para sintetizar compuestos 603, 604, 610, 617, 625, 626, 628, 629, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 763 y 764 de la presente invención, y también se pueden sintetizar otros compuestos de la presente invención de acuerdo con el esquema de reacción 5. En el esquema de reacción 5, cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, B, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es como se definió anteriormente,



10 El compuesto 1 sintetizado de acuerdo con un método conocido se hace reaccionar con el compuesto 4 para sintetizar el compuesto 15, que luego se hace reaccionar con trifosgeno para sintetizar el compuesto 16, que luego se somete a la reacción de Suzuki con varios derivados de ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar el compuesto de pinacolato 17, que luego se somete a la reacción de Suzuki con varios derivados de ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar los compuestos de éster 603, 610, 625, 626, 673, 674, 675 y 763. Los compuestos de éster se pueden hidrolizar con hidróxido de litio para obtener los compuestos de ácido carboxílico deseados 604, 617, 628, 629, 676, 677, 678 y 764.

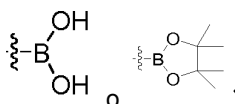
[Esquema de reacción 6]



COMPUESTOS	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	B
572	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
574	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH
573	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
575	H	CO <sub>2</sub> H	CH
630	CL	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH

COMPUESTOS	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	B
631	CL	CO <sub>2</sub> H	CH
657	F	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
661	F	CO <sub>2</sub> H	CH
658	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF
662	H	CO <sub>2</sub> H	CF
659	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>
663	H	CO <sub>2</sub> H	COCH <sub>3</sub>
660	F	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF
664	F	CO <sub>2</sub> H	CF

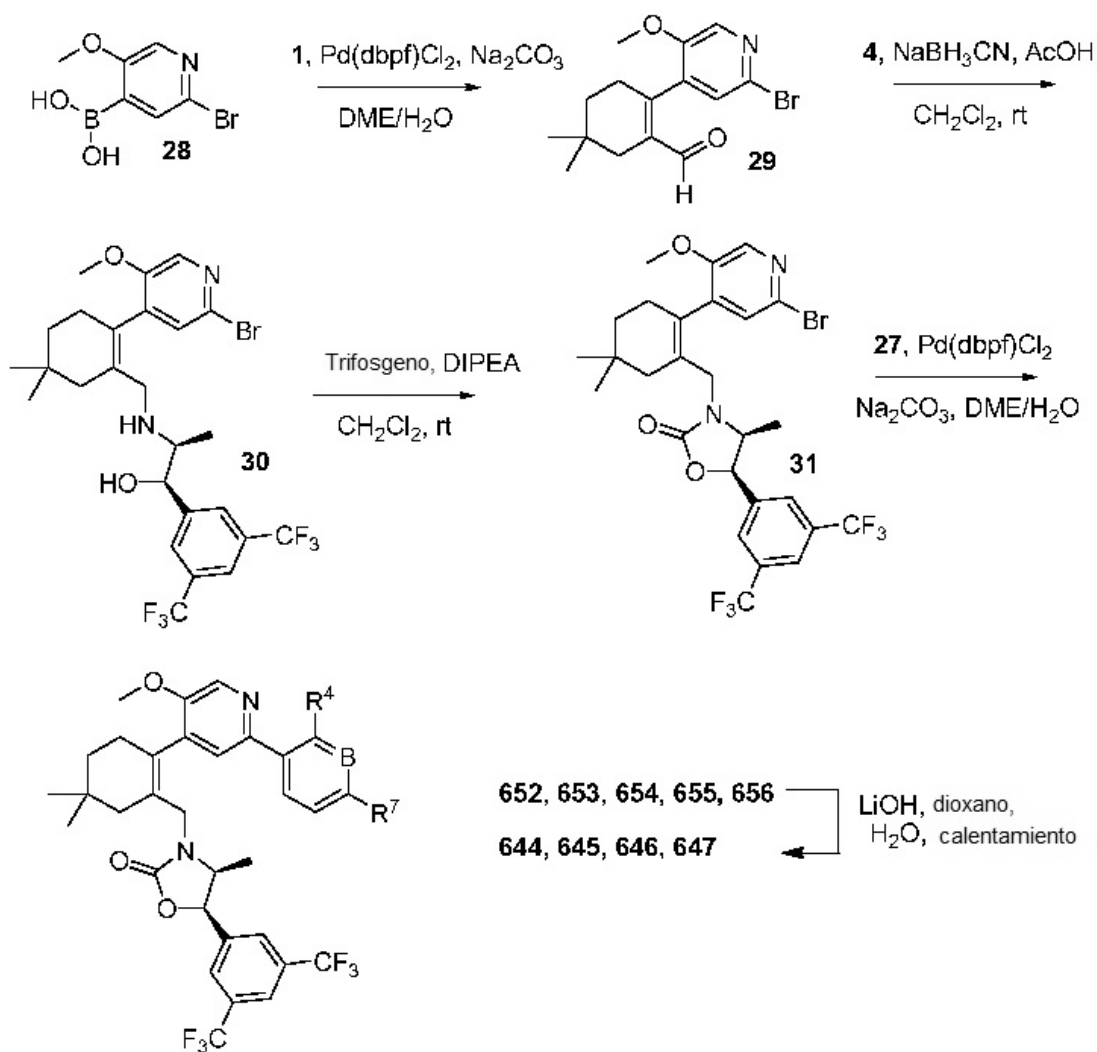
5 El esquema de reacción 6 que antecede muestra un proceso general para sintetizar los compuestos 572, 573, 574, 575, 630, 631, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663 y 664 de la presente invención, y también se pueden preparar otros compuestos de la presente invención de acuerdo con el esquema de reacción 6. En el esquema de reacción 6, cada uno de R<sub>4</sub>, R<sub>7</sub>



y B es como se definió anteriormente, y Q puede ser

10 El compuesto 20 como material de partida se somete a la reacción de Suzuki con el compuesto 8 para preparar el compuesto 21, que luego se somete a una reacción de oxidación/reducción para sintetizar el compuesto 22. El compuesto obtenido 22 se hace reaccionar con el compuesto 4 preparado de acuerdo con un método conocido, mediante lo cual se prepara el compuesto 23. El compuesto preparado 23 se hace reaccionar con trifosgeno para sintetizar el compuesto 24, que luego se hidrogena en presencia de un catalizador de níquel para sintetizar el compuesto 25, que luego se somete a la reacción de Sandmeyer para sintetizar el compuesto que contiene yodo 26. El compuesto sintetizado 26 se somete a la reacción de Suzuki con varios derivados de ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar los compuestos de éster 572, 573, 630, 657, 658, 659 y 660. Los compuestos de éster se pueden hidrolizar con hidróxido de litio para obtener los compuestos de ácido carboxílico deseados 574, 575, 631, 661, 662, 663 y 664.

[Esquema de reacción 7]



COMPUESTOS	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	B
652	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
644	H	CO <sub>2</sub> H	CH
653	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
645	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH
654	F	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
646	F	CO <sub>2</sub> H	CH
655	CL	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH
647	CL	CO <sub>2</sub> H	CH
656	F	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF

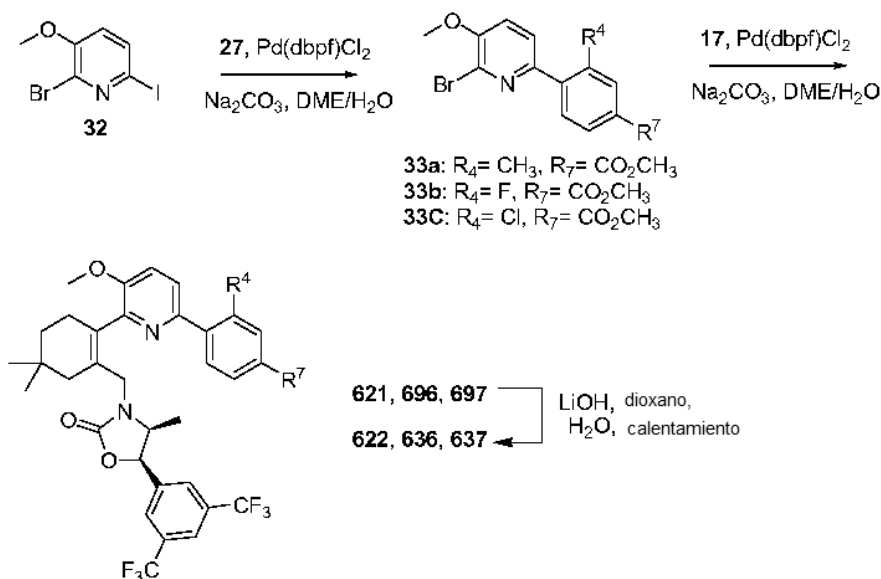
5 El esquema de reacción 7 que antecede muestra un proceso general para sintetizar los compuestos 644, 645, 646, 647, 652, 653, 654, 655 y 656 de la presente invención, y también se pueden sintetizar otros compuestos de la presente invención de acuerdo con el esquema de reacción 7. En el esquema de reacción 7, cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> y B

es como se definió anteriormente, y Q puede ser



5 El compuesto 1 sintetizado de acuerdo con un método conocido se somete a la reacción de Suzuki con ácido 2-bromo-5-metoxipiridin-4-ilborónico en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar el compuesto 29, que luego se hace reaccionar con el compuesto 4 preparado de acuerdo con un método conocido, mediante lo cual se prepara el compuesto 30. El compuesto preparado 30 se hace reaccionar con trifosgeno para sintetizar el compuesto 31, que luego se somete a la reacción de Suzuki con varios derivados de ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar los compuestos de éster 652, 653, 654, 655 y 656. Los compuestos de éster se pueden hidrolizar con hidróxido de litio para obtener los compuestos de ácido carboxílico deseados 644, 645, 646 y 647.

[Esquema de reacción 8]

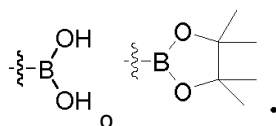


10

COMPUESTOS	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>
621	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
622	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
696	F	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
637	F	CO <sub>2</sub> H
697	CL	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
636	CL	CO <sub>2</sub> H

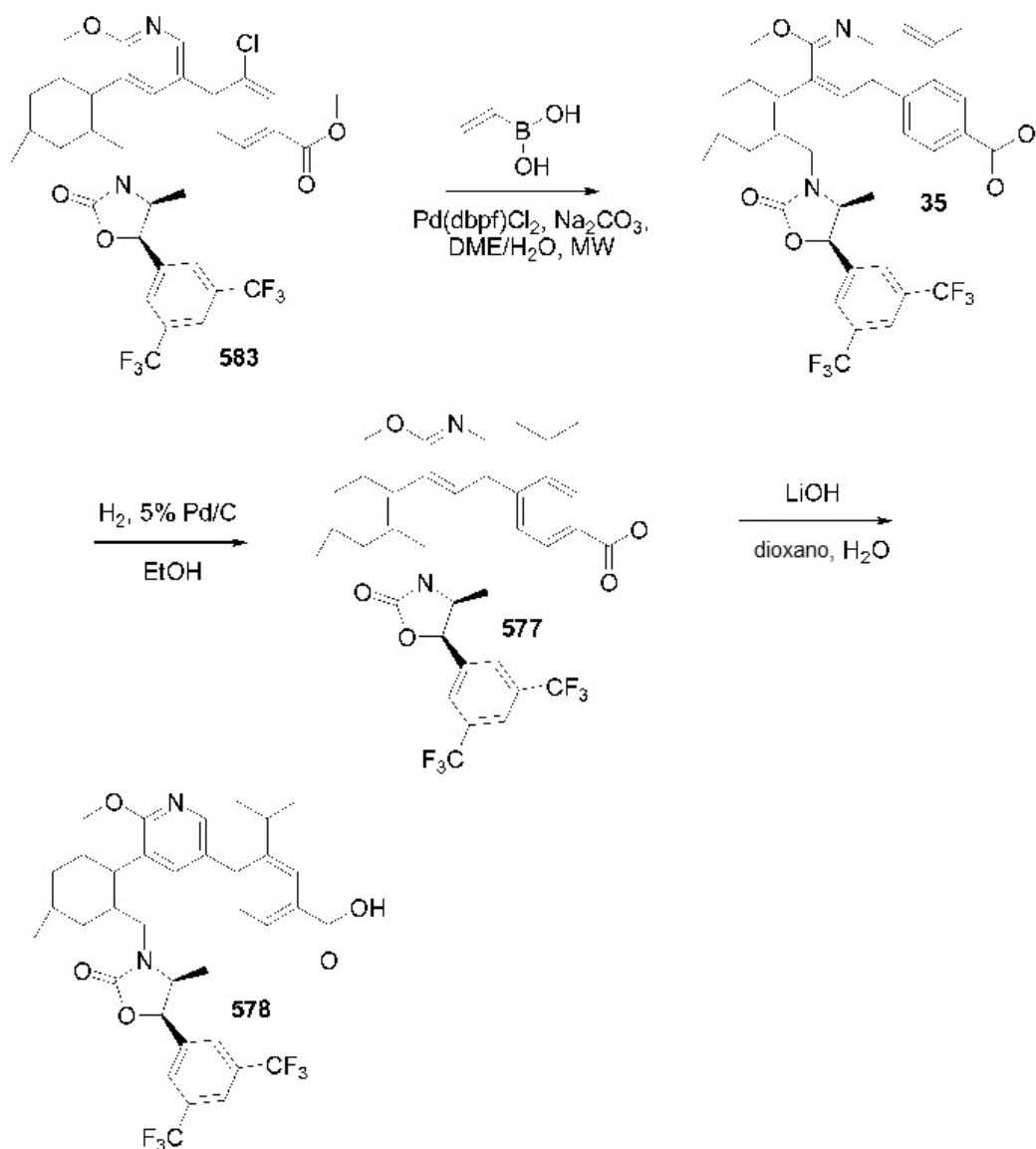
El esquema de reacción 8 que antecede muestra un proceso general para sintetizar los compuestos 621, 622, 636, 637, 696 y 697 de la presente invención, y también se pueden sintetizar otros compuestos de la presente invención de acuerdo con el esquema de reacción 8. En el esquema de reacción 8, cada uno de R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> es como se definió

15 anteriormente, y Q puede ser



20 2-bromo-6-yodo-3-metoxipiridina como un material de partida se somete a la reacción de Suzuki con varios derivados de ácido borónico para sintetizar los compuestos 33a a 33c. Los compuestos sintetizados se someten a la reacción de Suzuki con el compuesto 17, sintetizado como se muestra en el esquema de reacción 5, en presencia de un catalizador de paladio, para sintetizar los compuestos de éster 621, 696 y 697, que luego se pueden hidrolizar con hidróxido de litio para obtener los compuestos de ácido carboxílico deseados 622, 636 y 637.

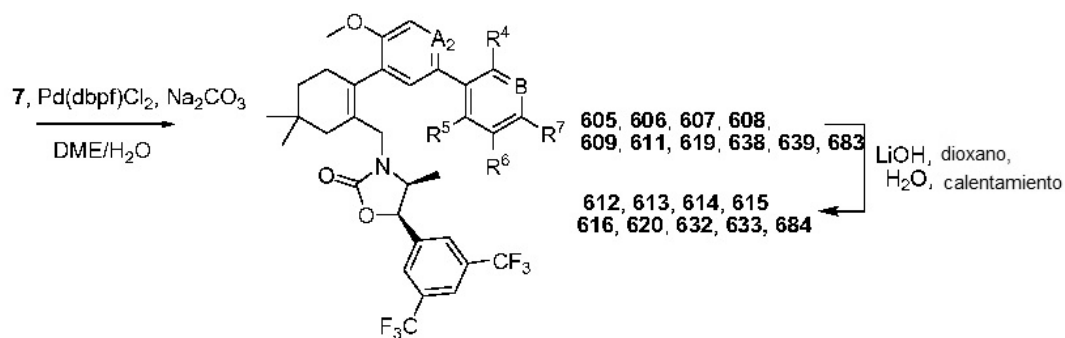
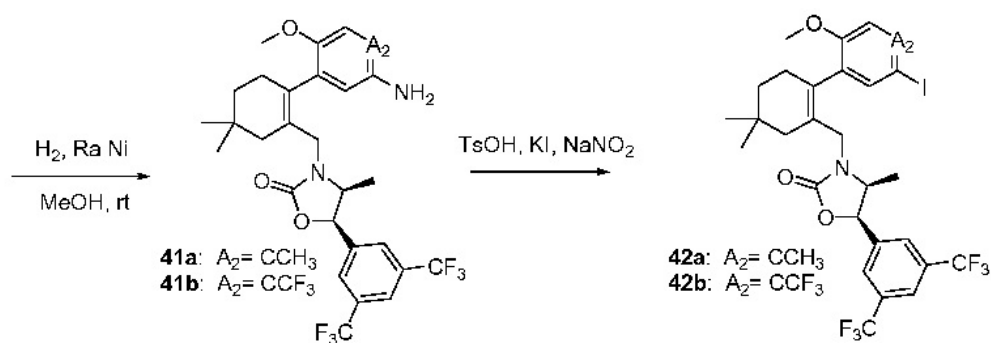
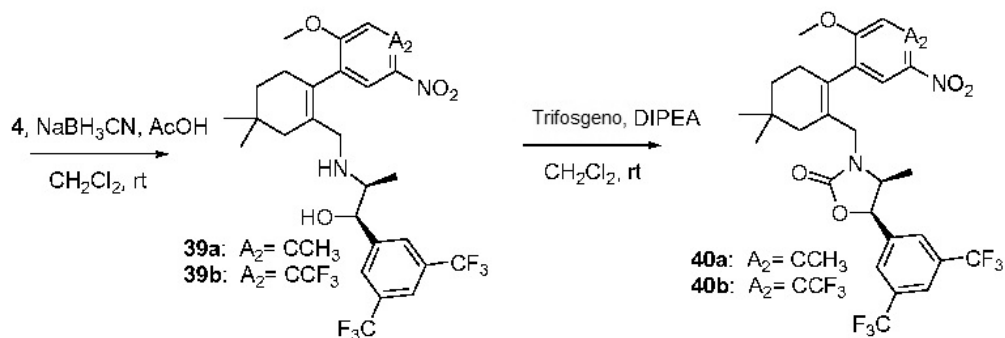
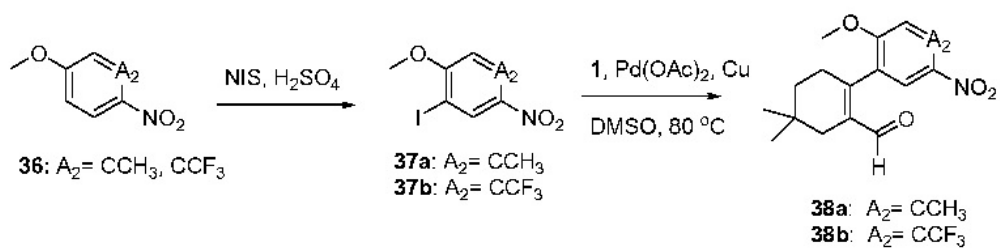
[Esquema de reacción 9]



El esquema de reacción 9 que antecede muestra un proceso general para sintetizar los compuestos 577 y 578 de la presente invención, y también se pueden preparar otros compuestos de la presente invención de acuerdo con el esquema de reacción 9.

- 5 El compuesto 583 como material de partida se somete a la reacción de Suzuki con ácido propen-2-ilborónico en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar el compuesto 35. El compuesto sintetizado se hidrogena en presencia de un catalizador de paladio para obtener el compuesto de éster 577, que luego se puede hidrolizar con hidróxido de litio para obtener el compuesto de ácido carboxílico deseado 578.

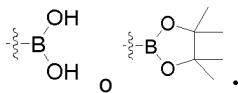
[Esquema de reacción 10]



COMPUESTOS	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	A <sup>2</sup>	B
605	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CCF <sub>3</sub>	CH
612	H	H	H	CO <sub>2</sub> H	CCF <sub>3</sub>	CH
606	F	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CCF <sub>3</sub>	CH
613	F	H	H	CO <sub>2</sub> H	CCF <sub>3</sub>	CH
607	H	H	H	CO <sub>2</sub> ET	CCF <sub>3</sub>	CF
614	H	H	H	CO <sub>2</sub> H	CCF <sub>3</sub>	CF
608	Cl	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CCF <sub>3</sub>	CH

COMPUESTOS	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	A <sup>2</sup>	B
615	CL	H	H	CO <sub>2</sub> H	CCF <sub>3</sub>	CH
609	CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CCF <sub>3</sub>	CH
616	CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> H	CCF <sub>3</sub>	CH
611	H	H	F	CO <sub>2</sub> H	CCF <sub>3</sub>	N
619	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CCH <sub>3</sub>	CH
620	H	H	H	CO <sub>2</sub> H	CCH <sub>3</sub>	CH
638	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CCF <sub>3</sub>	CC1
632	H	H	H	CO <sub>2</sub> H	CCF <sub>3</sub>	CC1
639	H	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CCF <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>
633	H	H	H	CO <sub>2</sub> H	CCF <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>
683	CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CCH <sub>3</sub>	CH
684	CH <sub>3</sub>	H	H	CO <sub>2</sub> H	CCH <sub>3</sub>	CH

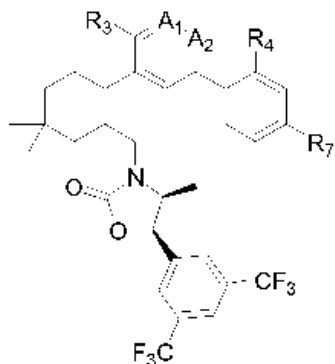
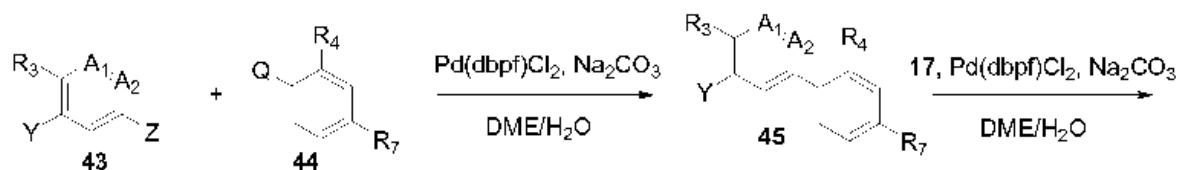
5 El esquema de reacción 10 que antecede muestra un proceso general para sintetizar los compuestos 605, 606, 607, 608, 609, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 619, 620, 632, 633, 638, 639, 683 y 684 de la presente invención, y también se pueden preparar otros compuestos de la presente invención de acuerdo con el esquema de reacción 10. En el esquema de reacción 10, cada uno de R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, B y A<sup>2</sup> es como se definió anteriormente, y Q puede ser



10 El compuesto 36 como material de partida se hace reaccionar con N-yodosuccinimida en un solvente de ácido sulfúrico para sintetizar los compuestos 37a y 37b, que luego se someten a la reacción de Ullman (Martin G. Banwell et ál. Org. Lett. 2004, 6, 2741) con el compuesto 1 para sintetizar los compuestos 38a y 38b. Los compuestos sintetizados 38a y 38b se someten a una reacción de aminación reductora con el compuesto 4 preparado de acuerdo con un método conocido, mediante lo cual se sintetizan los compuestos 39a y 39b. Los compuestos sintetizados 39a y 39b se hacen reaccionar con trifosgeno para sintetizar los compuestos 40a y 40b. Los compuestos sintetizados 40a y 40b se hidrogenan en presencia de un catalizador de níquel para sintetizar los compuestos 41a y 41b, que luego se someten a la reacción de Sandmeyer para sintetizar los compuestos que contienen yodo 42a y 42b. Los compuestos sintetizados 42a y 42b se someten a la reacción de Suzuki con varios derivados de ácido borónico en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar los compuestos de éster 605, 606, 607, 608, 609, 619, 638, 639 y 683. Los compuestos de éster se pueden hidrolizar con hidróxido de litio para obtener los compuestos de ácido carboxílico deseados 612, 613, 614, 615, 616, 620, 632, 633 y 684.

15 El compuesto 611 se convierte en un compuesto de ácido carboxílico deseado mediante la reacción de Suzuki.

20 [Esquema de reacción 11]



594, 667, 692, 693, 699, 700, 701, 708, 714, 726

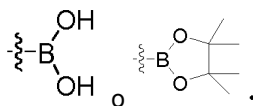
597, 668, 694, 695, 702, 703, 704, 709, 716, 727 ←

LiOH, dioxano,  
H<sub>2</sub>O, calentamiento

COMPUESTOS	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>
594	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	CH
597	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH	CH
667	H	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF	CH
668	H	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CF	CH
692	F	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	CH
694	F	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH	CH
693	F	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	CH
695	F	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH	CH
699	H	F	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF	CH
702	H	F	CO <sub>2</sub> H	CF	CH
700	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF	CH
703	H	H	CO <sub>2</sub> H	CF	CH
701	H	F	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	CH
704	H	F	CO <sub>2</sub> H	CH	CH
708	F	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	CH
709	F	H	CO <sub>2</sub> H	CH	CH
714	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	N
716	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH	N
726	CL	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	CH
727	CL	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH	CH

5 El esquema de reacción 11 que antecede muestra un proceso general para sintetizar los compuestos 594, 597, 667, 668, 692, 693, 694, 695, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 708, 709, 714, 716, 726 y 727 de la presente invención, y también se pueden preparar otros compuestos de la presente invención de acuerdo con el esquema de reacción 11. En el esquema de reacción 11, cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> es como se definió anteriormente, y cada uno de

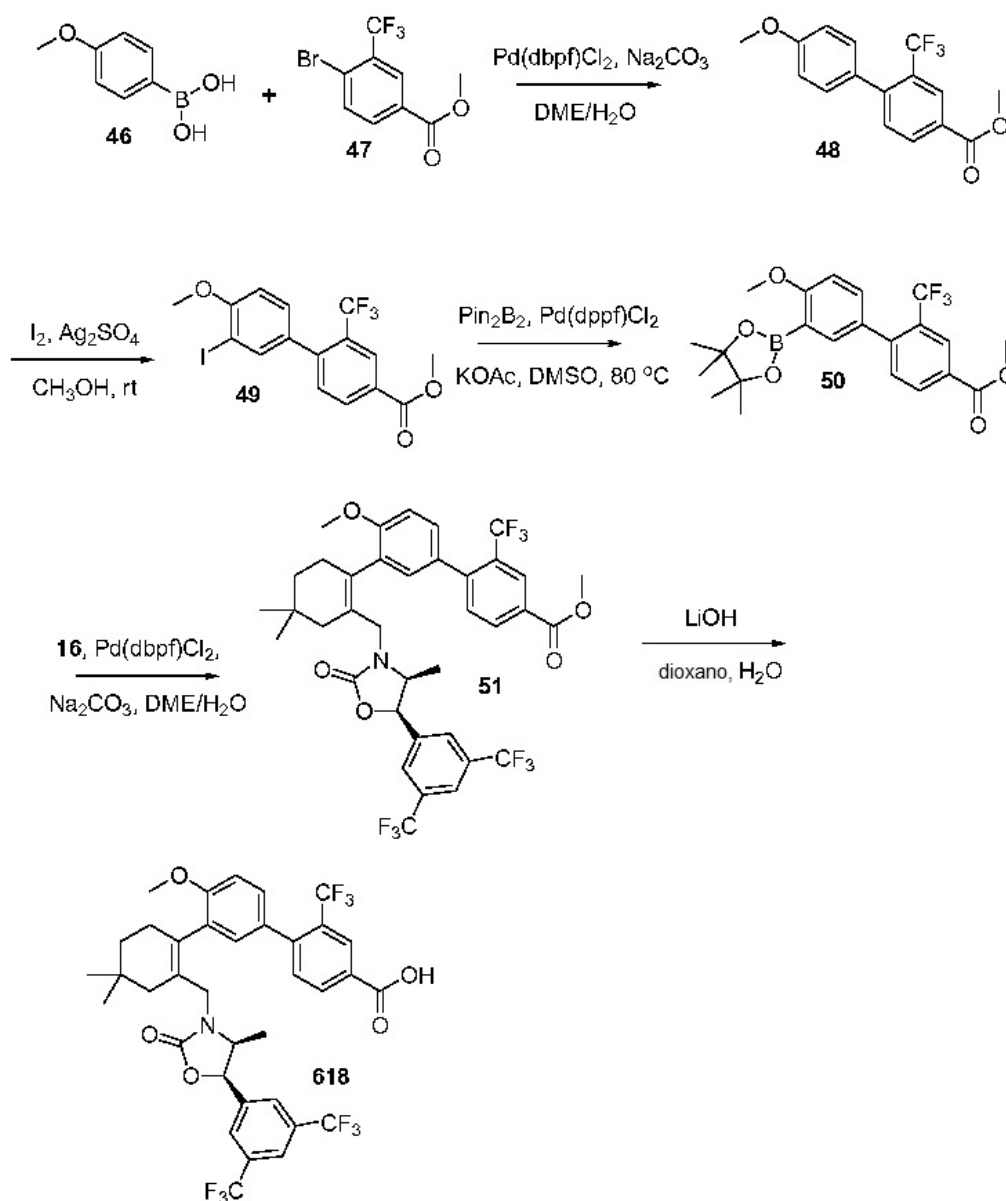
Y, Z y Q, independientemente, puede ser halógeno,



El compuesto 43 como material de partida se somete a la reacción de Suzuki con el compuesto 44 en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar el compuesto 45, que luego se somete a la reacción de Suzuki con el compuesto 17 para sintetizar los compuestos de éster 594,667, 692, 693, 699, 700, 701, 708, 714 y 726.

- 5 Los compuestos de éster se pueden hidrolizar con hidróxido de litio para obtener los compuestos de ácido carboxílico deseados 597, 668, 694, 695, 702, 703, 704, 709, 716 y 727.

[Esquema de reacción 12]

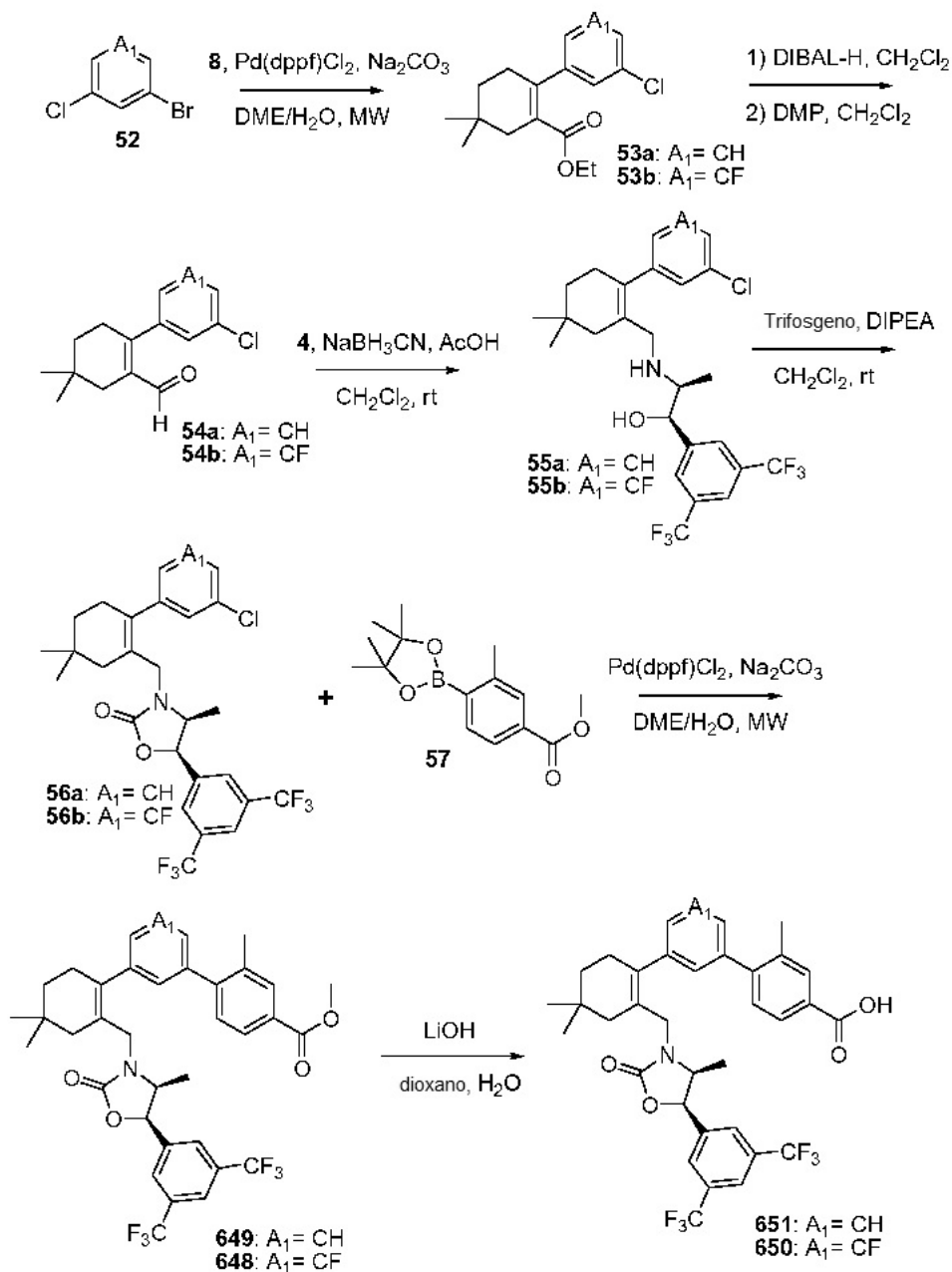


- 10 El esquema de reacción 12 que antecede muestra un proceso general para sintetizar el compuesto 618 de la presente invención, y también se pueden preparar otros compuestos de la presente invención de acuerdo con el esquema de reacción 12.

El ácido 4-metoxifenilborónico como material de partida se somete a la reacción de Suzuki con 4-bromo-3-

- 5 (trifluorometil)benzoato de metilo en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar el compuesto 48, que luego se hace reaccionar con yodo y sulfato de plata para sintetizar el compuesto 49. El compuesto sintetizado 49 se somete a la reacción de Suzuki en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar el compuesto de pinacolato 50, que luego se somete a la reacción de Suzuki con el compuesto 16 en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar el compuesto de éster 51. El compuesto de éster se puede hidrolizar con hidróxido de litio para obtener el compuesto de ácido carboxílico deseado 618.

[Esquema de reacción 13]

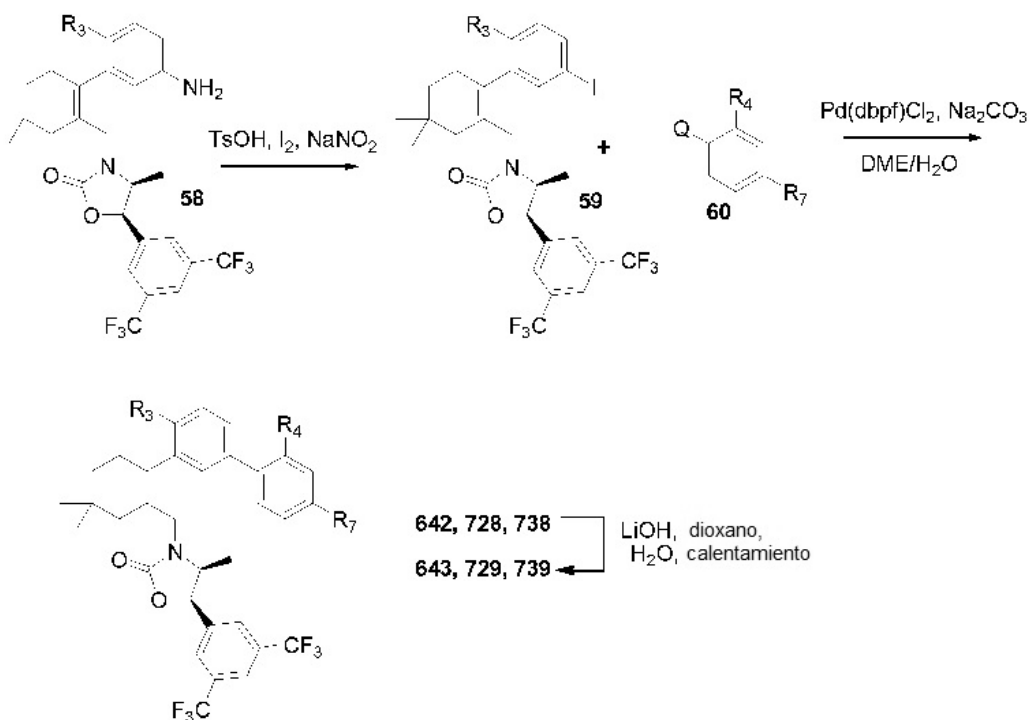


- 10 El esquema de reacción 13 que antecede muestra un proceso general para sintetizar los compuestos 648, 649, 650 y 651 de la presente invención, y también se pueden preparar otros compuestos de la presente invención de acuerdo con el esquema de reacción 13.

El compuesto 52 como material de partida se somete a la reacción de Suzuki con el compuesto 8 en presencia de

- 5 un catalizador de paladio para sintetizar los compuestos 53a y 53b, que luego se someten a una reacción de oxidación/reducción para sintetizar los compuestos de aldehído 54a y 54b. Los compuestos sintetizados 54a y 54b se hacen reaccionar con el compuesto 4 preparado de acuerdo con un método conocido, mediante lo cual se preparan los compuestos 55a y 55b. Los compuestos sintetizados 55a y 55b se hacen reaccionar con trifosgeno para sintetizar los compuestos 56a y 56b, que luego se someten a la reacción de Suzuki con ácido borónico para sintetizar los compuestos de éster 648 y 649. Los compuestos de éster se pueden hidrolizar con hidróxido de litio para obtener los compuestos de ácido carboxílico deseados 650 y 651.

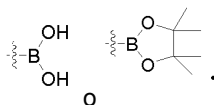
[Esquema de reacción 14]



COMPUESTOS	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>
642	OCH <sub>3</sub>	CL	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
643	OCH <sub>3</sub>	CL	CO <sub>2</sub> H
728	CL	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
729	CL	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H
738	F	CL	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
739	F	CL	CO <sub>2</sub> H

10

El esquema de reacción 14 que antecede muestra un proceso general para sintetizar los compuestos 642, 643, 728, 729, 738 y 739 de la presente invención, y también se pueden preparar otros compuestos de la presente invención de acuerdo con el esquema de reacción 14. En el esquema de reacción 14, cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>7</sup> es como se

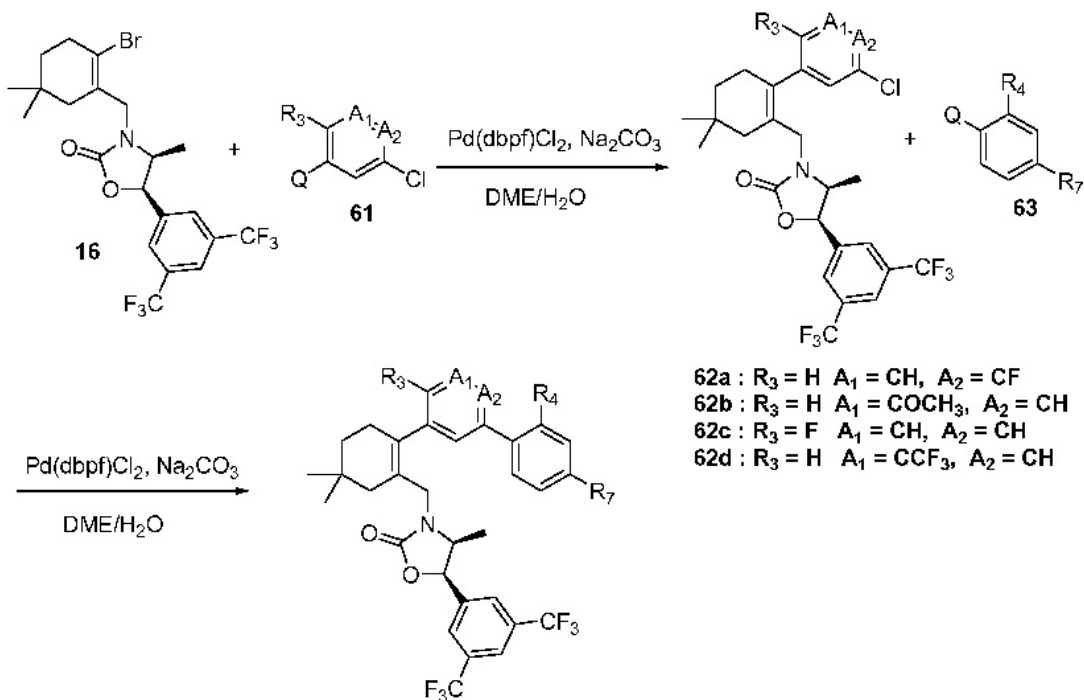


definió anteriormente, y Q puede ser

- 15 El compuesto 58 como material de partida se somete a la reacción de Sandmeyer para sintetizar el compuesto que contiene yodo 59, que luego se somete a la reacción de Suzuki con el compuesto de ácido borónico 59 en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar los compuestos de éster 642, 728 y 738. Los compuestos de éster se pueden hidrolizar con hidróxido de litio para obtener los compuestos de ácido carboxílico deseados 643, 729 y 739.



[Esquema de reacción 15]



**670, 671, 672, 686, 688, 690, 724, 725, 743, 745, 747**

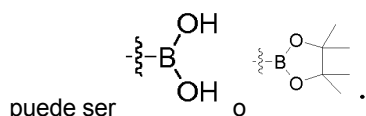
**679, 680, 681, 687, 689, 691, 722, 723, 744, 746, 748**

LiOH, dioxano,  
H<sub>2</sub>O, calentamiento

COMPUESTOS	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>
670	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	CF
679	H	H	CO <sub>2</sub> H	CH	CF
671	H	F	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	CF
680	H	F	CO <sub>2</sub> H	CH	CF
672	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	CF
681	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH	CF
686	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CH
687	H	H	CO <sub>2</sub> H	COCH <sub>3</sub>	CH
688	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CH
689	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	COCH <sub>3</sub>	CH
690	H	F	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	CH
691	H	F	CO <sub>2</sub> H	COCH <sub>3</sub>	CH
724	F	F	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	CH
722	F	F	CO <sub>2</sub> H	CH	CH
725	H	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH	CF
723	H	CF <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH	CF
743	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CCF <sub>3</sub>	CH
744	H	CH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CCF <sub>3</sub>	CH

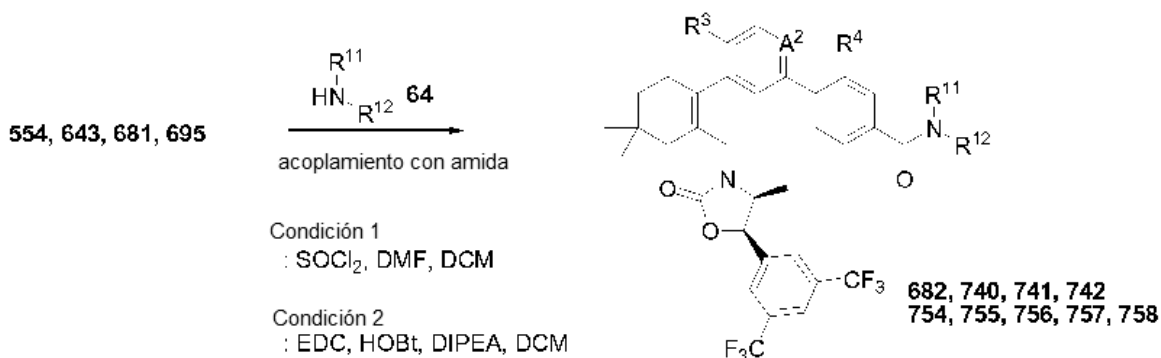
COMPUESTOS	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>7</sup>	A <sup>1</sup>	A <sup>2</sup>
745	H	H	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CCF <sub>3</sub>	CH
746	H	H	CO <sub>2</sub> H	CCF <sub>3</sub>	CH
747	H	F	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CCF <sub>3</sub>	CH
748	H	F	CO <sub>2</sub> H	CCF <sub>3</sub>	CH

5 El esquema de reacción 15 que antecede muestra un proceso general para sintetizar los compuestos 670, 671, 672, 679, 680, 681, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 722, 723, 724, 725, 743, 744, 745, 746, 747 y 748 de la presente invención, y también se pueden preparar otros compuestos de la presente invención de acuerdo con el esquema de reacción 15. En el esquema de reacción 15, cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> es como se definió anteriormente, y Q



10 El compuesto 16 sintetizado de acuerdo con un método conocido se somete a la reacción de Suzuki con varios derivados de ácido borónico (61) en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar los compuestos 62a a 62d, que luego se someten a la reacción de Suzuki con varios derivados de ácido borónico (63) en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar los compuestos de éster 670, 671, 672, 686, 688, 690, 724, 725, 743, 745 y 747. Los compuestos de éster se pueden hidrolizar con hidróxido de litio para obtener los compuestos de ácido carboxílico deseados 679, 680, 681, 687, 689, 691, 722, 723, 744, 746 y 748.

[Esquema de reacción 16]



COMPUESTOS	MATERIAL DE PARTIDA	CONDICIÓN	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	A <sup>2</sup>	R <sup>11</sup> N-R <sup>12</sup>
682	554	1	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH	NH <sub>2</sub>
740	643	1	OCH <sub>3</sub>	CL	CH	NH <sub>2</sub>
741	681	1	H	CH <sub>3</sub>	CF	NH <sub>2</sub>
742	695	1	F	CF <sub>3</sub>	CH	NH <sub>2</sub>
754	695	2	F	CF <sub>3</sub>	CH	
755	695	2	F	CF <sub>3</sub>	CH	
756	695	2	F	CF <sub>3</sub>	CH	
757	695	2	F	CF <sub>3</sub>	CH	
758	695	2	F	CF <sub>3</sub>	CH	

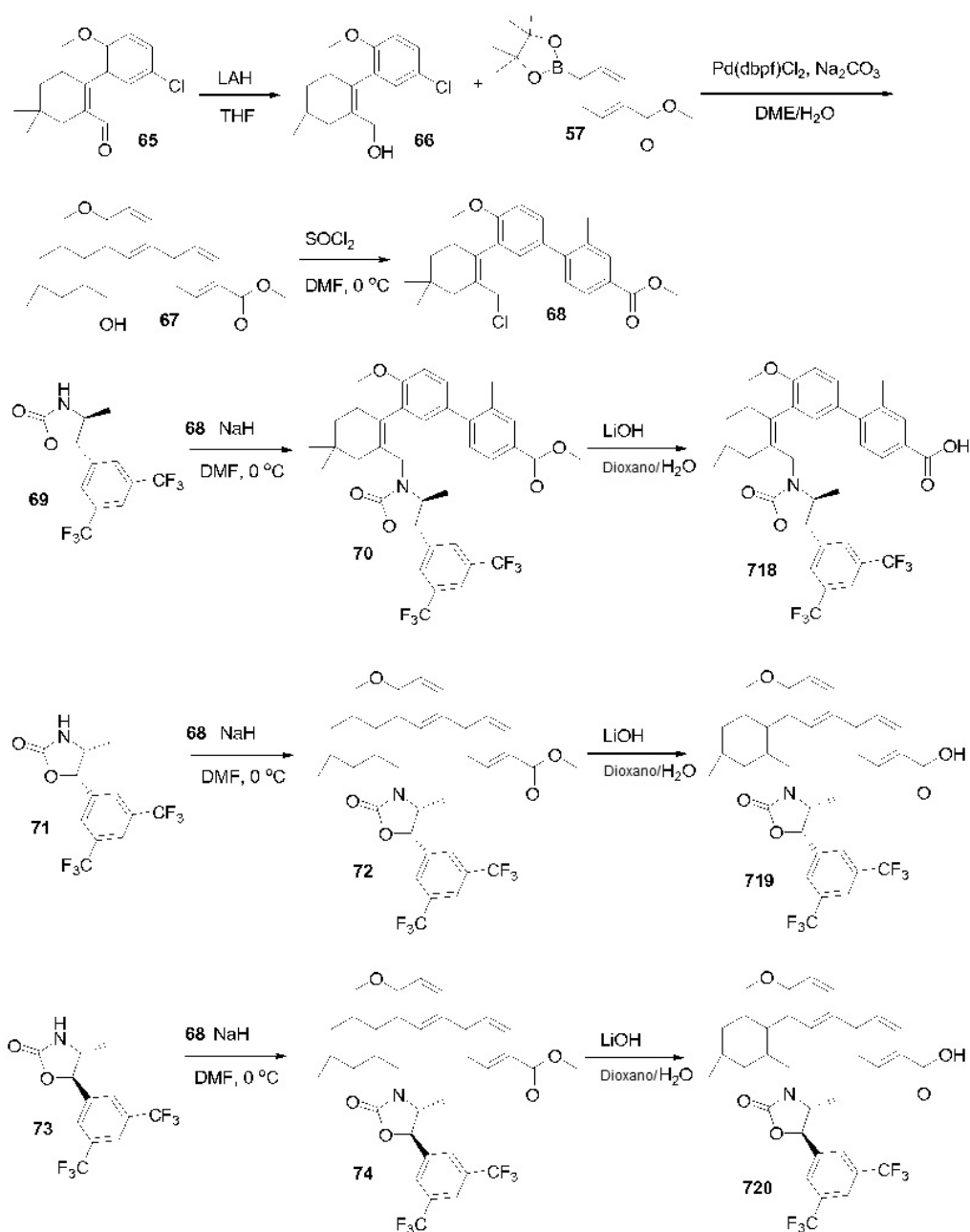
El esquema de reacción 16 que antecede muestra un proceso general para sintetizar los compuestos 682, 740, 741, 742, 754, 755, 756, 757 y 758 de la presente invención, y también se pueden preparar otros compuestos de la presente invención de acuerdo con el esquema de reacción 16. En el esquema de reacción 16, los materiales de partida, condiciones, R3, R4, A2 y son como se definieron anteriormente.

5

Los compuestos 554, 643, 681 y 695 que son materiales de partida se convierten en los compuestos 682, 740, 741 y 742 usando cloruro de tionilo, dimetilformamida y amoníaco acuoso. Además, el compuesto 695 como material de partida se hace reaccionar con el compuesto 64 y EDC para sintetizar 754, 755, 756, 757 y 758.

[Esquema de reacción 17]

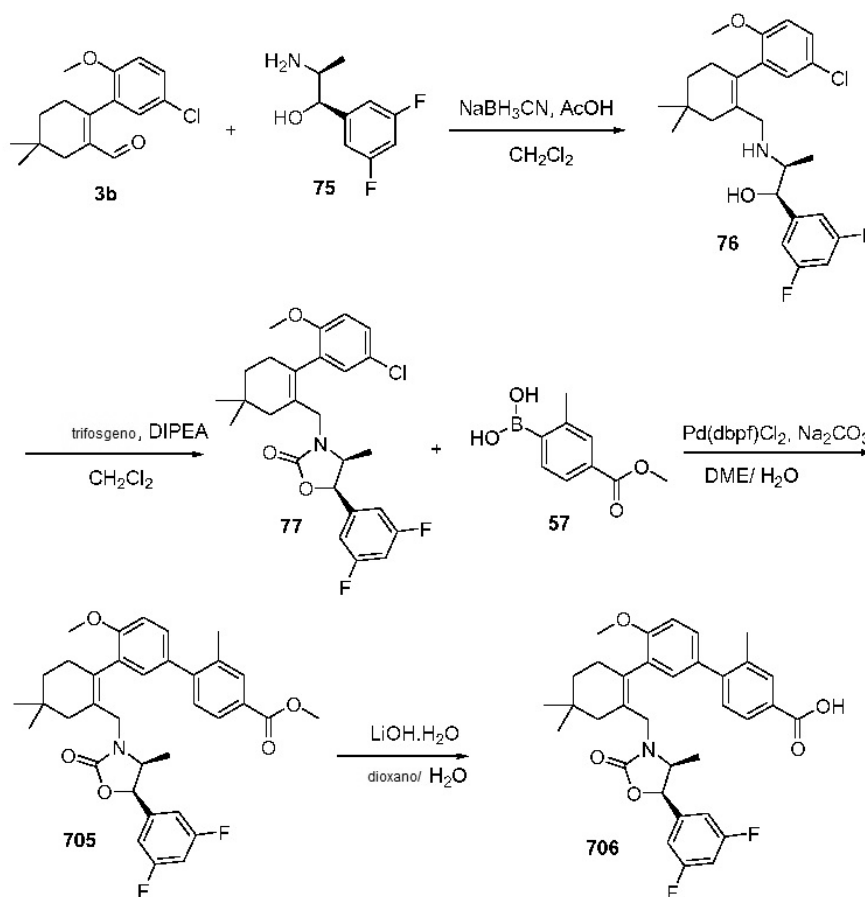
10



El esquema de reacción 17 que antecede muestra un proceso general para sintetizar los compuestos 718, 719 y 720 de la presente invención, y también se pueden preparar otros compuestos de la presente invención de acuerdo con el esquema de reacción 17.

- 5 El compuesto 65 como material de partida se somete a una reacción de reducción para sintetizar el compuesto de alcohol 66. El compuesto obtenido 66 se somete a la reacción de Suzuki con ácido borónico para sintetizar el compuesto de éster 67, que luego se hace reaccionar con cloruro de tionilo para sintetizar el compuesto clorado 68. El compuesto sintetizado 68 se hace reaccionar con los compuestos 69, 71 y 73, preparados de acuerdo con un método conocido (publicación de patente internacional n.º WO 2007/081571), en presencia de hidruro de sodio, para sintetizar los compuestos 70, 72 y 74. Los compuestos sintetizados 70, 72 y 74 se pueden hidrolizar con hidróxido de litio para obtener los compuestos de ácido carboxílico deseados 718, 719 y 720.

[Esquema de reacción 18]



- 15 El esquema de reacción 18 que antecede muestra un proceso general para sintetizar los compuestos 705 y 706 de la presente invención, y también se pueden preparar otros compuestos de la presente invención de acuerdo con el esquema de reacción 18.

- 20 El compuesto 3b se hace reaccionar con el compuesto 75, preparado de acuerdo con un método conocido (publicación de patente internacional n.º WO 2010/056849), para preparar el compuesto 76. El compuesto preparado 76 se hace reaccionar con trifosgeno para sintetizar el compuesto 77, que luego se somete a la reacción de Suzuki con el compuesto de ácido borónico 57 en presencia de un catalizador de paladio para sintetizar el compuesto de éster 705. El compuesto de éster se puede hidrolizar con hidróxido de litio para obtener el compuesto de ácido carboxílico deseado 706.

- 25 Los compuestos derivados de ciclohexeno sustituidos con biarilo o biarilo heterocíclico de la fórmula I pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden estar presentes como racematos, mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoméricas y diastereómeros simples. Dichos estereoisómeros, por ejemplo, compuestos derivados de ciclohexeno sustituidos con biarilo o biarilo heterocíclico de la fórmula I, se pueden separar mediante cromatografía en columna o HPLC. De manera alternativa, los

estereoisómeros de los compuestos de la fórmula I se pueden sintetizar estereoespecíficamente usando materiales de partida o reactivos ópticamente puros con una configuración conocida.

5 En la presente invención, algunos compuestos se observan como atropisómeros (rotámeros) en espectros de NMR. Los atropisómeros simples y las mezclas de estos se incluyen en el alcance de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la presente invención se pueden usar en forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos orgánicos o inorgánicos, y los cationes preferidos para las sales incluyen sodio, potasio, magnesio, calcio, cinc o tetrabutilamonio.

[Efectos ventajosos]

10 Los compuestos derivados de ciclohexeno sustituido con biarilo o biarilo heterocíclico novedosos de acuerdo con la presente invención, estereoisómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, presentan menos efectos secundarios y presentan el efecto de inhibir de manera eficaz la CETP.

15 Los compuestos derivados de ciclohexeno sustituido con biarilo o biarilo heterocíclico novedosos de acuerdo con la presente invención, estereoisómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, se pueden usar para la prevención o el tratamiento de dislipidemia o enfermedades relacionadas con dislipidemia.

[Modo de invención]

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con mayor detalle con referencia a los ejemplos, ejemplos de preparación y ejemplos experimentales. Sin embargo, debe entenderse que estos ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

20 Preparación de compuestos novedosos de acuerdo con el esquema de reacción 3

Compuesto intermedio 3b: 2-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

25 Se disolvieron el material de partida 1 (3,5 g, 20,3 mmol), el compuesto 2 (4,2 g, 22,3 mmol), carbonato de sodio (6,4 g, 60,8 mmol) y Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,7 g, 1,0 mmol) en dimetoxietano (3 mL)/agua (1 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 horas. Luego, se vertió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 5 %) para obtener el compuesto 3b (3,2 g, 56,6 %) como un aceite amarillo.

Compuesto intermedio 5b: (1R,2S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-((2-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metilamino)propan-1-ol

30 Se disolvieron el material de partida 3b (3,1 g, 11,1 mmol), el compuesto 4 (3,5 g, 12,2 mmol) y ácido acético (0,7 mL, 12,2 mmol) en cloruro de metileno (20 mL), y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y luego se agregó cianoborohidruro de sodio (NaBH<sub>3</sub>CN) (0,8 g, 12,2 mmol) a esto a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Luego, se vertió una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado en la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro para retirar el agua y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente.

35 El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 5b (3,5 g, 57,2 %) como un aceite amarillo.

Compuesto intermedio 6a: (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(5-cloro-2-metoxifenil)ciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

40 Se disolvieron el material de partida 5a (0,8 g, 1,65 mmol) y ácido 5-cloro-2-metoxifenilborónico (0,37 g, 2,0 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 1 mL), y luego se desgasificaron.

45 Luego, se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (54 mg, 0,08 mmol) y carbonato de sodio (0,35 g, 3,3 mmol) a la mezcla de reacción, que luego se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC SiO<sub>2</sub> 40 g, hexano/EtOAc = 10 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 6a (0,68 g, 75 %) como un aceite pardo.

Compuesto intermedio 6b: (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

50 Se disolvieron el material de partida 5b (3,5 g, 6,4 mmol) y diisopropilamina (3,3 mL, 19,1 mmol) en cloruro de metileno (200 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, y se agregó trifosgeno (1,9

g, 6,4 mmol) a este lentamente. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Luego, se vertió agua a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 6b (3,0 g, 81,8 %) como un sólido espumoso blanco.

## Ejemplo 1: Compuesto 553

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

Se disolvieron el material de partida 6b (0,53 g, 0,92 mmol), ácido borónico 7 (0,38 g, 1,38 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,03 g, 0,05 mmol) y carbonato de sodio (0,29 g, 2,76 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 1.2 mL), y la mezcla de reacción se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 10 %) para obtener el compuesto 553 (0,3 g, 47,3 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1:1,3 mezcla atropisomérica; δ 7,94-7,82 (m, 3H), 7,73 (d, 2H, J=11,2Hz), 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)

MS (ESI) m/z 690,2 (M<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 2: Compuesto 554

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico

Se disolvieron el material de partida 553 (2,4 g, 3,48 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,44 g, 10,44 mmol) en dioxano (0,8 mL)/agua (0,2 mL), y luego se agitaron a 50 °C durante 4 horas. Se vertió ácido clorhídrico 1M en la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica resultante se lavó con salmuera, luego de lo cual se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 554 (1,8 g, 76,6 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1:1,30 mezcla atropisomérica; δ 8,02-7,75 (m, 3H), 7,75 (d, 2H, J=10,8Hz), 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=10,3Hz), 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<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 3: Compuesto 559

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregaron el material de partida 6b (0,15 g, 0,26 mmol) y ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (94 mg, 0,52 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 1 mL), y luego se desgasificaron. Se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (17 mg, 0,03 mmol) y carbonato de sodio (55 mg, 0,52 mmol) a la mezcla de reacción, que luego se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 10 % → CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 100 %) para obtener el compuesto 559 (89 mg, 51 %) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 1:1,3 mezcla atropisomérica; 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=7,0Hz), 3,81 (d, 3H, J=7,0Hz), 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<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 4: Compuesto 560

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

5 Se disolvieron el material de partida 6b (0,1 g, 0,17 mmol) y ácido 2-fluoro-4- (metoxicarbonil)fenilborónico (69 mg, 0,35 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 0,8 mL) y luego se desgasificaron. Se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (11 mg, 0,02 mmol) y carbonato de sodio (37 mg, 0,35 mmol) a la mezcla de reacción, que luego se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 30 %) para obtener el compuesto 560 (63 mg, 52 %) como un aceite incoloro.

10 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,3 mezcla atropisomérica; 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=8,6Hz), 5,61, 5,54 (2d, 1H, J=8,0 Hz), 4,02-3,92 (m, 5H), 3,81 (d, 3H, J=7,0Hz), 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=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 694,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 5: Compuesto 561

15 ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico

Se disolvió el material de partida 560 (60 mg, 0,09 mmol) en dioxano (4 mL), y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (18 mg, 0,43 mmol) en agua (1 mL) por goteo a esto.

20 Luego, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 0 % ~ 10 %) para obtener el compuesto 561 (27 mg, 46 %) como un sólido amarillo.

25 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,95-7,90 (m, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,74 (d, 2H, J=7,0Hz), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,98, 6,94 (2d, 1H, J=8,6Hz), 5,62, 5,55 (2d, 1H, J=8,0Hz), 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=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 680,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 6: Compuesto 564

30 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxifenil)picolinato de metilo

35 Se disolvieron el material de partida 6b (0,1 g, 0,17 mmol) y 5- (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de metilo (78 mg, 0,3 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v =3:1, 1 mL), seguido de desgasificación. Se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (11 mg, 0,02 mmol) y carbonato de sodio (37 mg, 0,35 mmol) a la mezcla de reacción, que luego se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 20 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 564 (14 mg, 12 %) como un aceite amarillo.

40 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,3 mezcla atropisomérica; δ 8,89, 8,82 (2d, 1H, J=2,2 Hz), 8,17, 8,13 (2d, 1H, J=8,1Hz), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 (d, 2H, J=7,0Hz), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,23 (d, 1H, J=7,0Hz), 7,01-6,95 (m, 1H), 5,61-5,58 (m, 1H), 4,04-3,96 (m, 5H), 3,82 (d, 3H, J=7,0Hz), 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 (M<sup>+</sup> + H).

45 Ejemplo 7: Compuesto 565

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxibifenil-4-carboxílico

50 Se disolvió el material de partida 559 (68 mg, 0,1 mmol) en dioxano (4 mL), y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (21 mg, 0,5 mmol) en agua (1 mL) por goteo a esto, seguido por agitación durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y luego se lavó con cloruro de amonio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 30 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 565 (34 mg, 51 %) como un sólido

blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,4 mezcla atropisomérica; δ 8,15, 8,11 (2d, 2H, J=8,2Hz), 7,85 (br s, 1H), 7,72 (br s, 2H), 7,64 (d, 1H, J=8,2Hz), 7,57 (d, 1H, J=8,2Hz), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,27-7,26 (m, 1H), 6,97, 6,93 (2d, 1H, J=8,6Hz), 5,61-5,57 (m, 1H), 4,06-3,91 (m, 2H), 3,82 (d, 3H, J=7,0Hz), 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<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 8: Compuesto 567

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxibifenil-3-carboxilato de metilo

Se disolvieron el material de partida 6b (80 mg, 0,14 mmol) y ácido 3-(metoxicarbonil)fenilborónico (38 mg, 0,21 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 4:1, 0,5 mL), seguido de desgasificación. Se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (9 mg, 0,01 mmol) y carbonato de sodio (29 mg, 0,28 mmol) a la mezcla de reacción, que luego se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 15 %) para obtener el compuesto 567 (75 mg, 80 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,4 mezcla atropisomérica; δ 8,20-8,13 (m, 1H), 7,98-7,92 (m, 1H), 7,84 (d, 1H, J=6,8Hz), 7,72-7,65 (m, 3H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H, J=5,4, 2,4Hz), 6,96, 6,91 (2d, 1H, J=8,6Hz), 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 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 9: Compuesto 568

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxibifenil-3-carboxílico

Se disolvió el material de partida 567 (50 mg, 0,07 mmol) en dioxano (4 mL), y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (16 mg, 0,37 mmol) en agua (1 mL) por goteo a esto, seguido por agitación durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 70 %) para obtener el compuesto 568 (40 mg, 82 %) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,4 mezcla atropisomérica; 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=8,5Hz), 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 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 10: Compuesto 569

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo

Se disolvieron el material de partida 6b (0,13 g, 0,23 mmol) y ácido 4-(metoxicarbonil)-2-nitrofenilborónico (76 mg, 0,34 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 0,5 mL), seguido de desgasificación. Se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (7 mg, 0,01 mmol) y carbonato de sodio (48 mg, 0,45 mmol) a la mezcla de reacción, que luego se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 5 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 569 (15 mg, 9 %) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,45, 8,40 (2d, 1H, J=1,6Hz), 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=8,0Hz), 7,23-7,20 (m, 1H), 6,97-6,92 (m, 2H), 5,59 (d, 1H, J=8,0Hz), 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<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 11: Compuesto 579

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)ciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

- 5 Se disolvieron el material de partida 6a (0,1 g, 0,18 mmol) y 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (55 mg, 0,2 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v =4:1, 0,3 mL), seguido de desgasificación. Se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (6 mg, 0,009 mmol) y carbonato de sodio (39 mg, 0,37 mmol) a la mezcla de reacción, que luego se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 20%) para obtener el compuesto 579 (50 mg, 41%) como un aceite incoloro.

- 10 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,3 mezcla atropisomérica; δ 7,90-7,81 (m, 3H), 7,72 (d, 2H, J=13,4Hz), 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)

15 MS (ESI) m/z 662,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 12: Compuesto 580

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)ciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

- 20 Se disolvieron el material de partida 6a (0,1 g, 0,18 mmol) y ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (54 mg, 0,27 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 4:1, 0,3 mL), seguido de desgasificación. Se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (6 mg, 0,009 mmol) y carbonato de sodio (39 mg, 0,37 mmol) a la mezcla de reacción, que luego se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 580 (50 mg, 41 %) como un aceite pardo.

- 25 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,1 mezcla atropisomérica; 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=8,0Hz), 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)

30 MS (ESI) m/z 666,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 13: Compuesto 581

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)ciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico

- 35 Se disolvió el material de partida 579 (46 mg, 0,07 mmol) en dioxano (4 mL), y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (15 mg, 0,35 mmol) en agua (1 mL) por goteo a esto, seguido de agitación a 50 °C durante 3 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente.

- 40 El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 20 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 581 (21 mg, 47 %) como un sólido blanco.

- <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,4 mezcla atropisomérica; δ 7,97-7,90 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, J=13,0Hz), 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=6,5Hz)

45 MS (ESI) m/z 648,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 14: Compuesto 582

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)ciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico

- 50 Se disolvió el material de partida 580 (45 mg, 0,07 mmol) en dioxano (2 mL), y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (14 mg, 0,34 mmol) en agua (0,5 mL) por goteo a esto, seguido de agitación a 50 °C durante 3

horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 20 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 582 (10 mg, 23 %) como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,1 mezcla atropisomérica; 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 (M<sup>+</sup> - H).

10 Ejemplo 15: Compuesto 590

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,3-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se disolvieron el material de partida 6b (0,105 g, 0,18 mmol) y ácido 2,3-difluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (51 mg, 0,24 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 0,4 mL), y luego se desgasificaron. Se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (6 mg, 0,009 mmol) y carbonato de sodio (39 mg, 0,37 mmol) a la mezcla de reacción, que luego se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 15 %) para obtener el compuesto 590 (28 mg, 22 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 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=8,6Hz), 5,62-5,55 (m, 1H), 4,02-3,92 (m, 5H), 3,82 (d, 3H, J=10,0Hz), 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<sup>+</sup> + H).

25 Ejemplo 16: Compuesto 591

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,6-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se disolvieron el material de partida 6b (0,31 g, 0,53 mmol) y 3,5- difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,19 g, 0,64 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 0,6 mL), seguido de desgasificación. Se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (17 mg, 0,03 mmol) y carbonato de sodio (0,11 g, 1,06 mmol) a la mezcla de reacción, que luego se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente.

35 El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 15 %) para obtener el compuesto 591 (31 mg, 8 %) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,1 mezcla atropisomérica; δ 7,84 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, J=6,7Hz), 7,63, 7,60 (2d, 2H, J=7,5Hz), 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=7,6Hz), 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 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 17: Compuesto 592

45 ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,3-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico Se disolvió el material de partida 590 (25 mg, 0,04 mmol) en dioxano (2 mL), y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (7 mg, 0,18 mmol) en agua (0,5 mL) por goteo a esto, seguido de agitación a 50 °C durante 4 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente.

50 El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 60 %) para obtener el compuesto 592 (15 mg, 61 %) como un sólido amarillo.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 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,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 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 ( $M^+ + H$ ).

Ejemplo 18: Compuesto 593

5 ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,6-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico

10 Se disolvió el material de partida 591 (31 mg, 0.04 mmol) en dioxano (2 mL), y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (9 mg, 0.22 mmol) en agua (0,5 mL) por goteo a esto, seguido de agitación a 50 °C durante 6 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/hexano = 10 % ~ 70 %) para obtener el compuesto 593 (10 mg, 33 %) como un sólido blanco.

15  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 1:1,2 mezcla atropisomérica;  $\delta$  7,85 (s, 1H), 7,74 (d, 2H,  $J=6,8\text{Hz}$ ), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,15 (d, 1H,  $J=5,0\text{Hz}$ ), 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,  $J=14,8\text{Hz}$ ), 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 ( $M^+ + H$ ).

Ejemplo 19: Compuesto 599

20 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3,4'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo

25 Se disolvieron el material de partida 6b (0,08 g, 0,13 mmol), 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,06 g, 0,2 mmol),  $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$  (8,0 mg, 0,01 mmol) y carbonato de sodio (0,04 g, 0,39 mmol) en dimetoxietano (3 mL)/agua (1 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ , hexano /EtOAc = 10 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 599 (64 mg, 69,7 %) como un aceite incoloro.

30  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); mezcla atropisomérica;  $\delta$  7,88-7,80 (m, 2H), 7,71 (2s, 2H), 7,47 (2t, 1H,  $J=2,6\text{Hz}$ ), 7,21 (t, 1H,  $J=2,0\text{Hz}$ ), 7,15-7,04 (m, 2H), 6,93 (2d, 1H,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 5,58 (2d, 1H,  $J=4,4\text{Hz}$ ), 4,02-3,79 (m, 11H), 3,56 (2d, 1H,  $J=14,6\text{Hz}$ ), 2,56-1,94 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,04 (2d, 6H,  $J=12,3\text{Hz}$ ), 0,40(2d, 3H,  $J=6,6\text{Hz}$ )

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

Ejemplo 20: Compuesto 600

35 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxifenil)-3-metilpicolinato de metilo

40 Se disolvieron el material de partida 6b (0,08 g, 0,14 mmol), 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)picolinato de metilo (0,06 g, 0,21 mmol),  $\text{Pd}(\text{dbpf})\text{Cl}_2$  (9,0 mg, 0,01 mmol) y carbonato de sodio (0,05 g, 0,43 mmol) en dimetoxietano (3 mL)/agua (1 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ , hexano /EtOAc = 10 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 600 (15 mg, 15,3 %) como un aceite incoloro.

45  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); mezcla atropisomérica;  $\delta$  8,67 (2d, 1H,  $J=2,1\text{Hz}$ ), 7,85 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 3H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,21 (d, 1H,  $J=2,4\text{Hz}$ ), 6,97 (2d, 1H,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 5,59 (d, 1H,  $J=8,1\text{Hz}$ ), 4,06-3,91 (m, 5H), 3,87 (2s, 3H), 3,54 (2d, 1H,  $J=13,5\text{Hz}$ ), 2,65 (2s, 3H), 2,54-1,93 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,05 (2d, 6H,  $J=15,9\text{Hz}$ ), 0,41 (2d, 3H,  $J=6,6\text{Hz}$ )

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

Ejemplo 21: Compuesto 601

50 ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3,4'-dimetoxibifenil-4-carboxílico

Se disolvieron el material de partida 599 (0,06 g, 0,08 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,01 g, 0,41 mmol) en dioxano (3 mL)/agua (1 mL) a temperatura ambiente y se agitaron durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a la mezcla de reacción hasta que se alcanzó un pH de 6,5, luego de lo cual se vertió agua en la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 0 % ~ 30 %) para obtener el compuesto 601 (30 mg, 52,9 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; δ 8,17 (2d, 1H, J=8,20Hz), 7,85 (s, 1H), 7,71 (2s, 2H), 7,49 (2t, 1H, J=2,6Hz), 7,30-7,21 (m, 2H), 7,15 (2s, 1H), 6,95 (2d, 1H, J=8,6Hz), 5,57 (2d, 1H, J=8,1Hz), 4,12 (2s, 3H), 4,05-3,93 (m, 2H), 3,81 (2s, 3H), 3,54 (2d, 1H, J=14,6Hz), 2,55-1,93 (m, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,04 (2d, 6H, J=12,2Hz), 0,42 (2d, 3H, J=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 692,3 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 22: Compuesto 602

ácido 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxifenil)-3-metilpicolínico

Se disolvieron el material de partida 600 (13 mg, 0,02 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (2 mg, 0,09 mmol) en dioxano (3 mL)/agua (1 mL) a temperatura ambiente y se agitaron durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, se agregó por goteo una solución de ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción hasta que se alcanzó un pH de 6,5, luego de lo cual se vertió en la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 0 % ~ 30 %) para obtener el compuesto 602 (2,5 mg, 23,6 %) como un aceite incoloro.

MS (ESI) m/z 677,3 (M<sup>+</sup> + H)

Ejemplo 23: Compuesto 665

5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxifenil)-6-metilpicolinato de metilo

Se disolvieron el material de partida 6b (0,190 g, 0,686 mmol), ácido borónico 7 (0,474 g, 0,823 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,022 g, 0,034 mmol) y carbonato de sodio (0,218 g, 2,057 mmol) en dimetoxietano (0,9 mL)/agua (0,3 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego de lo cual se vertió agua en la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro para retirar el agua y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 100 %) para obtener el compuesto deseado 665 (0,160 g, 33,8 %) como un aceite transparente.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,00 (2d, 1H, J=7,9Hz), 7,86 (s, 1H), 7,73 (2s, 2H), 7,61 (2d, 1H, J=7,9Hz), 7,23 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 5,61 (2d, 1H, J=8,2Hz), 4,06-3,95 (m, 5H), 3,94 (2s, 3H), 3,56 (2d, 1H, J=14,7Hz), 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 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 24: Compuesto 666

ácido 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxifenil)-6-metilpicolínico

Se disolvieron el material de partida 665 (0,160 g, 0,232 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,029 g, 0,695 mmol) en dioxano (8 ml)/agua (2 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a la misma temperatura. Se agregó ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro para retirar el agua y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 100 %) para obtener el compuesto deseado 666 (0,020 g, 12,8 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 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 (M<sup>+</sup> + H).

Preparación de compuestos novedosos de acuerdo con el esquema de reacción 4

Compuesto intermedio 10: 2-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de etilo

Se disolvieron el material de partida 8 (1,14 g, 3,70 mmol), 5-bromo-3-yodo-2-metoxipiridina (1,40 g, 4,44 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,85 g, 0,74 mmol) y carbonato de cesio (2,41 g, 7,40 mmol) en dioxano/agua (v/v 9:1, 10 mL), y luego se hicieron reaccionar mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con una solución de cloruro de amonio saturado. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 1:9) para obtener el compuesto 10 (0,37 g, 27 %) como un aceite incoloro.

MS (ESI) m/z 368,0 (M<sup>+</sup> + H).

Compuesto intermedio 11: 2-(5-bromo-2-metoxipiridin-2-il)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

Se disolvió el material de partida 10 (0,32 g, 0,87 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 mL), y se agregó hidruro de aluminio y litio (1,73 mL, 1,73 mmol) por goteo a esto a 0 °C, seguido de agitación a 0 °C durante 1 hora. Se agregó agua por goteo para detener la reacción, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 %) para obtener un compuesto de alcohol (0,17 g, 61 %) como un aceite incoloro. El compuesto de alcohol obtenido (0,17 g, 0,53 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (5 mL) y luego se agregó DMP (0,25 g, 0,58 mmol) lentamente por goteo a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y luego se lavó con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 %) para obtener el aldehído 11 (0,12 g, 71 %) como un aceite incoloro.

MS (ESI) m/z 324,0 (M<sup>+</sup> + H).

Compuesto intermedio 12: (1R,2S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-((2-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metilamino)propan-1-ol

Se disolvieron el material de partida 11 (0,12 g, 0,36 mmol), compuesto de amino alcohol 4 (0,12 g, 0,43 mmol) y cianoborohidruro de sodio (26,7 mg, 0,43 mmol) en cloruro de metileno (5 mL), y se agregó lentamente ácido acético (0,02 mL, 0,43 mmol) por goteo a esto a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se diluyó con cloruro de metileno y luego se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El producto obtenido (197 mg, 93,3 %) se utilizó en la siguiente reacción.

MS (ESI) m/z 595,2 (M<sup>+</sup> + H).

Compuesto intermedio 13: (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

Se disolvieron el material de partida 12 (0,2 g, 0,33 mmol) y trifosgeno (0,12 g, 0,4 mmol) en cloruro de metileno (5 mL), y se agregó lentamente diisopropiletilamina (0,35 mL, 2,0 mmol) por goteo a esto. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con cloruro de metileno y luego se lavó con agua. Se secó el solvente orgánico con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 %) para obtener el compuesto 13 (0,15 g, 73 %) como un aceite incoloro.

MS (ESI) m/z 621,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 25: Compuesto 555

4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-metilbenzoato de metilo

Se disolvieron el material de partida 13 (0,07 g, 0,11 mmol), ácido 2-metil-4-metoxicarbonilfenilborónico, pinacol éster (0,04 g, 0,13 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (4 mg, 0,005 mmol) y carbonato de sodio (0,03 g, 0,32 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 1,6 mL), y la mezcla de reacción se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:4) para obtener el compuesto 555 (42 mg, 56 %) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,5 mezcla atropisomérica; 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=7,7Hz), 5,57 (d, 0,4H, J=7,7Hz), 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=6,3Hz), 0,36 (d, 1,8H, J=6,3Hz)

MS (ESI) m/z 691,2 (M<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 26: Compuesto 556

4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)benzoato de metilo

5 Se disolvieron el material de partida 13 (0,06 g, 0,1 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (0,02 g, 0,12 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (3 mg, 0,005 mmol) y carbonato de sodio (0,03 g, 0,3 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 1,6 mL), y luego se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano =1:4) para obtener el

10 compuesto 556 (12 mg, 18 %) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,6 mezcla atropisomérica; 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=8,2Hz), 5,57 (d, 0,4H, J=8,2Hz), 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=6,4Hz), 0,39 (d, 1,8H, J=6,4Hz)

15 MS (ESI) m/z 677,2 (M<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 27: Compuesto 557

ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-metilbenzoico

20 Se disolvió el material de partida 555 (36 mg, 0,05 mmol) en dioxano (0,4 mL), y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,01 g, 0,26 mmol) en agua (0,1 mL) por goteo a esto. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2. Luego, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, y se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio

25 anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente, mediante lo cual se obtiene el compuesto 557 (28 mg, 79 %) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,6 mezcla atropisomérica; 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=8,2Hz), 5,57 (d, 0,4H, J=8,2Hz), 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=6,5Hz), 0,38 (d, 1,8H, J=6,5Hz)

30

MS (ESI) m/z 677,2 (M<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 28: Compuesto 558

ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)benzoico

35 Se disolvió el material de partida 556 (10 mg, 0,02 mmol) en dioxano (0,4 mL), y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (3 mg, 0,07 mmol) en agua (0,1 mL) por goteo a esto. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2. Luego, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo, y se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio

40 anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente, mediante lo cual se obtuvo el compuesto 558 (8 mg, 77 %) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,6 mezcla atropisomérica; 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=6,5Hz), 0,39 (d, 1,9H, J=6,5Hz)

45

MS (ESI) m/z 663,2 (M<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 29: Compuesto 583

4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-clorobenzoato de metilo

50 Se disolvieron el material de partida 13 (0,15 g, 0,24 mmol), ácido borónico 14 (0,06 g, 0,27 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (8,0 mg, 0,01 mmol) y carbonato de sodio (0,05 g, 0,48 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y luego se

agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 583 (0,12 g, 68,7 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; δ 8,13-8,16 (m, 2H), 7,95-8,00 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, J=6,6Hz), 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=6,6Hz), 0,36 (d, 1,7H, J=6,6Hz)

MS (ESI) m/z 710,2 (M<sup>+</sup> + H).

10 Ejemplo 30: Compuesto 584

ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-clorobenzoico

15 Se disolvieron el material de partida 583 (0,07 g, 0,10 mmol) e hidróxido de litio anhidro (12 mg, 0,49 mmol) en dioxano/agua (v/v 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron durante la noche a 40 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 584 (2 mg, 2,5 %) como un aceite incoloro.

20 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; δ 8,16-8,23 (m, 2H), 8,02-8,07 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, J=9,0Hz), 7,41-7,49 (m, 2H), 5,65 (d, 0,6H, J=8,2Hz), 5,59 (d, 0,4H, J=8,3Hz), 3,93-4,06 (m, 5H), 3,65 (d, 0,6H, J=14,6Hz), 3,57 (d, 0,4H, J=15,0Hz), 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=6,6Hz), 0,38 (d, 1,8H, J=6,6Hz)

MS (ESI) m/z 697,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 31: Compuesto 585

25 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-fluorobenzoato de metilo

30 Se disolvieron el material de partida 13 (0,15 g, 0,24 mmol), ácido borónico 14 (0,05 g, 0,27 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (8,0 mg, 0,01 mmol) y carbonato de sodio (0,05 g, 0,48 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y la mezcla de reacción se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 585 (0,14 g, 82,9 %) como un aceite incoloro.

35 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; 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=6,6Hz), 0,37 (d, 1,7H, J=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 694,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 32: Compuesto 586

40 ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-fluorobenzoico

45 Se disolvieron el material de partida 585 (0,06 g, 0,09 mmol) e hidróxido de litio anhidro (11 mg, 0,46 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron durante la noche a 40 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 586 (15 mg, 23,9 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; 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=6,5Hz), 0,41 (d, 1,7H, J=6,5Hz)

50 MS (ESI) m/z 681,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 33: Compuesto 587

3-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)benzoato de metilo

Se disolvieron el material de partida 13 (0,14 g, 0,22 mmol), ácido borónico 14 (0,04 g, 0,24 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (7,0 mg, 0,01 mmol) y carbonato de sodio (0,05 g, 0,43 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y la mezcla de reacción se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 587 (0,12 g, 79,7 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; 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 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 34: Compuesto 588

ácido 3-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)benzoico

Se disolvieron el material de partida 587 (0,08 g, 0,11 mmol) e hidróxido de litio anhidro (14 mg, 0,57 mmol) en dioxano/agua (v/v 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron durante la noche a 40 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 588 (10 mg, 13,3 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; 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=8,1Hz), 5,60 (d, 0,4H, J=8,2Hz), 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=6,6Hz), 0,39 (d, 1,9H, J=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 663,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 35: Compuesto 595

4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-2,3-difluorobenzoato de metilo

Se disolvieron el material de partida 13 (6 mg, 0,009 mmol), pinacol éster de difluorofenilo (3 mg, 0,01 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,3 mg) y carbonato de sodio (3,0 mg, 0,03 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 2 mL), y la mezcla de reacción se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y solución de cloruro de amonio saturado. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 595 (6 mg, 91,8 %) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,3 mezcla atropisomérica; δ 8,29-8,27 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,73 (brs, 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=6,5Hz), 0,39 (d, 1,7H, J=6,5 Hz)

MS (ESI) m/z 713,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 36: Compuesto 596

ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-2,3-difluorobenzoico

Se disolvieron el material de partida 595 (5,0 mg, 0,007 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (1 mg, 0,04 mmol) en dioxano/agua (v/v 3:1, 0,8 mL), y luego se agitaron durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente, mediante lo cual se obtuvo el compuesto 596 (1,4 mg, 28,6 %) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,4 mezcla atropisomérica; 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=14,7Hz), 3,49 (d,



0,5H,  $J=14,7\text{Hz}$ ), 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,  $J=6,6\text{Hz}$ ), 0,40 (d, 1,8H,  $J=6,6\text{Hz}$ )

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

Preparación de compuestos novedosos de acuerdo con el esquema de reacción 5

- 5 Compuesto intermedio 19: (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(2-cloro-5-metoxipirimidin-4-il)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

10 Se disolvieron el material de partida 17 (0,21 g, 0,37 mmol), 2,4-dicloro-5-metoxipirimidina 18 (0,07 g, 0,37 mmol), carbonato de sodio (0,09 g, 0,86 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3,0 mg, 0,004 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y la mezcla de reacción se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 40 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 3:1) para obtener el compuesto 19 (43 mg, 20 %) como un aceite incoloro.

15 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  8,20 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 5,53 (d, 1H,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 4,11 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,32 (d, 1H,  $J=15,1\text{Hz}$ ), 2,31 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,51 (t, 2H,  $J=6,4\text{Hz}$ ), 1,02 (d, 6H,  $J=9,4\text{Hz}$ ), 0,57 (d, 3H,  $J=6,6\text{Hz}$ )

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

Ejemplo 37: Compuesto 603

- 20 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo

25 Se disolvieron el material de partida 19 (0,04 g, 0,074 mmol), pinacol éster de ácido borónico 14 (0,03 g, 0,09 mmol), carbonato de sodio (0,02 g, 0,17 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3,0 mg, 0,004 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y la mezcla de reacción se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 10 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 603 (27 mg, 52,5 %) como un aceite incoloro.

30 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  8,45 (s, 1H), 7,93-7,76 (m, 4H), 7,61 (s, 2H), 5,40 (d, 1H,  $J=8,0\text{Hz}$ ), 4,09 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,39 (d, 1H,  $J=15,1\text{Hz}$ ), 2,52 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,54 (t, 2H,  $J=6,4\text{Hz}$ ), 1,03 (d, 6H,  $J=9,3\text{Hz}$ ), 0,35 (d, 3H,  $J=6,5\text{Hz}$ )

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

Ejemplo 38: Compuesto 604

- 35 ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-3-metilbenzoico

40 Se disolvieron el material de partida 603 (0,03 g, 0,04 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (5,0 mg, 0,2 mmol) en dioxano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y luego se agitó durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 20:1) para obtener el compuesto 604 (17 mg, 64,3 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ;  $\delta$  8,48 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,95 (d, 1H,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 7,82 (s, 1H), 7,79 (d, 1H,  $J=8,1\text{Hz}$ ), 7,62 (s, 2H), 5,41 (d, 1H,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 4,13-3,98 (m, 5H), 3,41 (d, 1H,  $J=15,1\text{Hz}$ ), 2,54-2,34 (m, 5H), 1,98 (s, 2H), 1,55 (t, 2H,  $J=6,2\text{Hz}$ ), 1,04 (d, 6H,  $J=9,8\text{Hz}$ ), 0,37 (d, 3H,  $J=6,4\text{Hz}$ )

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

- 45 Ejemplo 39: Compuesto 610

4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo

50 Se disolvieron el material de partida 19 (0,05 g, 0,09 mmol), pinacol éster de ácido borónico 14 (0,02 g, 0,1 mmol), carbonato de sodio (0,02 g, 0,2 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (4,0 mg, 0,004 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y la mezcla de reacción se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar

la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:1) para obtener el compuesto 610 (3,3 mg, 5,5 %) como un aceite incoloro.

5 MS (ESI) m/z 696,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 40: Compuesto 617

ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-3-fluorobenzoico

10 Se disolvieron el material de partida 610 (0,04 g, 0,06 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (8,0 mg, 0,32 mmol) en dioxano/agua (v/v 3:1, 4 mL), y luego se agitaron durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 6. Luego, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:2) para obtener el compuesto 617 (26 mg, 60,3 %) como un aceite incoloro.

15 MS (ESI) m/z 682,3 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 41: Compuesto 625

4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)benzoato de metilo

20 Se disolvieron el material de partida 19 (0,06 g, 0,1 mmol), ácido fenilborónico (0,02 g, 0,12 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (3,0 mg, 0,005 mmol) y carbonato de sodio (0,03 g, 0,3 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 0,5 mL), y la mezcla de reacción se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y cloruro de amonio saturado. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 30 %) para obtener el compuesto 625 (36 mg, 53,9 %) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 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=15,1Hz), 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=6,4Hz)

25 MS (ESI) m/z 678,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 42: Compuesto 626

4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-2-fluorobenzoato de etilo

35 Se disolvieron el material de partida 19 (0,06 g, 0,1 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (0,03 g, 0,12 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (3,0 mg, 0,005 mmol) y carbonato de sodio (0,03 g, 0,3 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 0,5 mL), y la mezcla de reacción se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y cloruro de amonio saturado. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 30 %) para obtener el compuesto 626 (59 mg, 84,3 %) como un sólido.

40 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,2 mezcla atropisomérica; δ 8,41 (s, 0,6H), 8,20 (s, 0,4H), 8,16 (dd, 1H, J=8,2Hz, 1,6Hz), 8,10 (dd, 1H, J=12,2Hz, 1,5Hz), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,86-7,64 (m, 3H), 5,53 (d, 0,4H, J=8,0Hz), 5,44-5,42 (m, 0,6H), 5,53 (q, 1,3H, J=7,1Hz), 4,13 (q, 0,7H, J=7,1Hz), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,96 (s, 1,8H), 3,92 (s, 1,2H), 3,38 (d, 0,6H, J=15,1Hz), 3,32 (d, 0,4H, J=15,1Hz), 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=7,1Hz), 1,07-1,01 (m, 6H), 0,57 (d, 1,3H, J=6,5Hz), 0,37 (d, 1,7H, J=6,5Hz)

45 MS (ESI) m/z 710,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 43: Compuesto 628

ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)benzoico

50 Se disolvieron el material de partida 625 (0,03 g, 0,05 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (10 mg, 0,2 mmol) en dioxano/agua (v/v 4:1, 0,5 mL), y luego se agitaron durante la noche a 45 °C. Después de completar la reacción, la

- mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10 %) para obtener el compuesto 628 (15 mg, 49,7 %) como un sólido.
- <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,44 (s, 1H), 8,43 (d, 2H, J=8,4Hz), 8,17 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,82 (brs, 1H), 7,63 (brs, 2H), 5,41 (d, 1H, J=7,6Hz), 4,13-4,03 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,41 (d, 1H, J=14,8Hz), 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=6,5Hz)
- MS (ESI) m/z 664,2 (M<sup>+</sup> + H).
- 10 Ejemplo 44: Compuesto 629
- ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-2-fluorobenzoico
- Se disolvieron el material de partida 626 (0,06 g, 0,08 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (16 mg, 0,39 mmol) en dioxano/agua (v/v 4:1, 0,5 mL), y luego se agitaron durante la noche a 45 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10 %) para obtener el compuesto 629 (22 mg, 41,6 %) como un sólido.
- 15 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 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 (brs, 1H), 7,65 (brs, 2H), 5,45 (d, 1H, J=7,2Hz), 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=6,3Hz)
- MS (ESI) m/z 682,2 (M<sup>+</sup> + H).
- Ejemplo 45: Compuesto 673
- 25 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
- Se disolvieron el material de partida 19 (0,090 g, 0,161 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,038 g, 0,209 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,005 g, 0,008 mmol) y carbonato de sodio (0,051 g, 0,482 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 1 ml) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se vertió agua en la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de amonio saturado, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 5 % ~ 10 %) para obtener el compuesto 673 (0,052 g, 49,0 %) como un sólido blanco.
- 30 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; 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=7,8Hz), 7,01 (dd, 1H, J=7,7, 1,9Hz), 6,94 (d, 1H, J=1,8Hz), 5,58 (d, 1H, J=8,2Hz), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,75 (d, 1H, J=14,7Hz), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,49 (t, 2H, J=6,5Hz), 1,02 (s, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,39 (d, 3H, J=6,6Hz)
- MS (ESI) m/z 660,2 (M<sup>+</sup> + H).
- Ejemplo 46: Compuesto 674
- 40 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-dimetilbifenil-4-carboxilato de metilo
- Se disolvieron el material de partida 19 (0,090 g, 0,161 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)2-metilfenilborónico (0,058 g, 0,209 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,005 g, 0,008 mmol) y carbonato de sodio (0,051 g, 0,482 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v =3:1, 1 ml) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se vertió agua en la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa de cloruro de amonio saturado, se secó con sulfato de magnesio anhidro para retirar el agua y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 %) para obtener el compuesto 674 (0,053 g, 49,2 %) como un sólido blanco.
- 45 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; δ 7,94-7,91 (m, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,22 (dd, 1H, J=7,8, 2,7Hz), 7,15 (d, 0,5H, J=7,8Hz), 7,07 (d, 0,5H, J=7,9Hz), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,82 (dd, 1H, J=6,8, 1,8Hz), 5,60 (d, 1H, J=8,2Hz), 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)
- 50

MS (ESI) m/z 674,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 47: Compuesto 675

5'-2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

5 Se disolvieron el material de partida 19 (0,090 g, 0,161 mmol), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,059 g, 0,209 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,005 g, 0,008 mmol) y carbonato de sodio (0,051 g, 0,482 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 1 ml) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se vertió agua en la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa de cloruro de amonio saturado, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 %) para obtener el compuesto 675 (0,034 g, 31,1 %) como un sólido blanco.

15 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; δ 7,88-7,85 (m, 2H), 7,77 (dd, 1H, J=10,0, 1,5Hz), 7,72 (s, 2H), 7,30-7,23 (m, 2H), 7,06 (dd, 1H, J=7,7, 1,8Hz), 7,95 (d, 1H, J=1,5Hz), 5,56 (d, 1H, J=8,1Hz), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,76 (d, 1H, J=14,8Hz), 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=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 678,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 48: Compuesto 676

20 ácido 5'-2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico

25 Se disolvieron el material de partida 673 (0,048 g, 0,074 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,016 g, 0,372 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 1 ml) a 50 °C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se vertió agua en la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 2 %) para obtener el compuesto 676 (0,033 g, 69,2 %) como un sólido blanco.

30 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; mezcla atropisomérica; δ 8,14 (d, 2H, J=8,3Hz), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,37 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,24 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,02 (dd, 1H, J=7,7, 1,8Hz), 6,96 (d, 1H, J=1,7Hz), 5,59 (d, 1H, J=8,2Hz), 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=6,6Hz)

MS (ESI) m/z 646,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 49: Compuesto 677

35 ácido 5'-2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-dimetilbifenil-4-carboxílico

40 Se disolvieron el material de partida 674 (0,053 g, 0,079 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,017 g, 0,396 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 1 ml) a 50 °C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se vertió agua en la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5 %) para obtener el compuesto 677 (0,037 g, 71,3 %) como un sólido blanco.

45 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; 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=7,8Hz), 7,11 (d, 0,5H, J=7,7Hz), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,83 (dd, 1H, J=6,5, 1,8Hz), 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<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 50: Compuesto 678

50 ácido 5'-2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-2'-metilbifenil-4-carboxílico

Se disolvieron el material de partida 675 (0,030 g, 0,044 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,009 g, 0,221 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 1 ml) a 50 °C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró y se vertió agua en la mezcla de reacción, que luego se extrajo con

acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5 %) para obtener el compuesto 678 (0,022 g, 74,9 %) como un sólido blanco.

5 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; 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, 1,8Hz), 6,96 (d, 1H, J=1,4Hz), 5,57 (d, 1H, J=8,1Hz), 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=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 664,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 51: Compuesto 763

10 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipirimidin-6-il)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo

15 Se agregaron el material de partida 19 (0,100 g, 0,173 mmol), el compuesto metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzoato (0,086 g, 0,260 mmol), acetato de potasio (0,049 g, 0,520 mmol) y Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,006 g, 0,009 mmol) a N,N-dimetilformamida (0,8 mL)/agua (0,4 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos, y luego la temperatura se redujo hasta temperatura ambiente para detener la reacción. Se vertió agua a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro para retirar el agua, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 763 deseado (0,020 g, 15,5 %) como un sólido pardo.

20 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,42 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J=6,9Hz), 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=6,3Hz), 1,06 (d, 6H, J=6,6Hz), 0,32 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 745,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 52: Compuesto 764

25 ácido 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) -3-metoxipiridin-6-il)-3-(trifluorometil)benzoico

30 Se disolvieron el material de partida 763 (0,010 g, 0,014 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,006 g, 0,144 mmol) en 1,4-dioxano (4 mL)/agua (1 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se vertió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M en la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 20 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 764 (0,005 g, 47,6 %) como un sólido blanco.

35 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,41 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,84 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,54 (d, 1H, J=7,8Hz), 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 (M<sup>+</sup> + H).

Preparación de compuestos novedosos de acuerdo con el esquema de reacción 6

Compuesto intermedio 23: (1R,2S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-((2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metilamino)propan-1-ol

40 Se disolvieron el material de partida 22 (0,2 g, 0,65 mmol), el compuesto aminoalcohol 4 (0,2 g, 0,78 mmol) y cianoborohidruro de sodio (49 mg, 0,78 mmol) en cloruro de metileno (10 mL), y se agregó lentamente ácido acético (0,05 mL, 0,78 mmol) por goteo a esto a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con cloruro de metileno y luego se lavó con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El compuesto obtenido 23 (369 mg, 98 %) como sólido blanco se usó en la siguiente reacción.

45 MS (ESI) m/z 579,2 (M<sup>+</sup> + H).

Compuesto intermedio 24: (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(4-fluoro-2-metoxi-5-nitrofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

50 Se disolvieron el material de partida 23 (0,37 g, 0,64 mmol) y trifosgeno (0,23 g, 0,77 mmol) en cloruro de metileno (10 mL), y se agregó lentamente diisopropiletilamina (0,67 mL, 3,83 mmol) por goteo a esto. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluyó con cloruro de metileno y luego se lavó con agua. Se secó

la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub> 12 g, EtOAc/hexano = 10 %) para obtener el compuesto 24 (0,29 g, 75 %) como un sólido amarillo.

MS (ESI) m/z 605,1 (M<sup>+</sup> + H).

- 5 Compuesto intermedio 25: (4S,5R)-3-((2-(5-amino-4-fluoro-2-metoxifenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metiloxazolidin-2-ona

Se disolvió el material de partida 24 (0,29 g, 0,47 mmol) en metanol (3 mL), y se agregó Ni Raney (1 cucharada) por goteo a esto, y la mezcla de reacción se hidrogenó durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite a presión reducida, y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El compuesto sólido amarillo obtenido 25 (0,27 g, 103,3 %) se usó en la siguiente reacción.

MS (ESI) m/z 575,3 (M<sup>+</sup> + H).

Compuesto intermedio 26: (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(4-fluoro-5-yodo-2-metoxifenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

15 Se disolvió el material de partida 25 (0,28 g, 0,48 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y se agregó secuencialmente ácido para-toluenosulfónico monohidrato (0,27 g, 1,4 mmol) y una solución de nitrato de sodio (0,03 g, 0,5 mmol) en agua (2 mL) por goteo a esto, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó yoduro de potasio (0,09 g, 0,53 mmol) por goteo a la mezcla de reacción, que luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y solución de tiosulfato de sodio. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 1:9) para obtener el compuesto 26 (0,17 g, 51 %).

MS (ESI) m/z 686,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 53: Compuesto 572

- 25 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

30 Se disolvieron el material de partida 26 (0,05 g, 0,07 mmol), pinacol éster del ácido 2-metil-4-metoxicarbonilfenilborónico (0,02 g, 0,09 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (2,4 mg, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (23,2 mg, 0,22 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 1 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y solución de cloruro de amonio saturado. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 1:4) para obtener el compuesto 572 (28 mg, 55 %) como un sólido.

35 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,2 mezcla atropisomérica; 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=6,5Hz), 0,39 (d, 1,6H, J=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 708,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 54: Compuesto 573

- 40 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

45 Se disolvieron el material de partida 26 (0,05 g, 0,07 mmol), ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico (0,02 g, 0,09 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (2,4 mg, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (23,2 mg, 0,22 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 1 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y solución de cloruro de amonio saturado. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 1:4) para obtener el compuesto 573 (17 mg, 33 %) como un sólido.

50 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,3 mezcla atropisomérica; δ 8,09-8,01 (m, 2H), 7,86 (brs, 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=6,5Hz), 0,40 (d, 1,7H, J=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 694,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 55: Compuesto 574

ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico

5 Se disolvió el material de partida 572 (23 mg, 0,03 mmol) en dioxano (1 mL), y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (6,8 mg, 0,16 mmol) en agua (1 mL) por goteo a esto, seguido de agitación durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto 574 (19 mg, 83 %) como un sólido.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,2 mezcla atropisomérica; 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=7,9Hz), 7,19 (d, 0,4H, J=7,9Hz), 6,85 (t, 1H, J=8,2Hz), 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=6,5Hz), 0,40 (d, 1,6H, J=6,5Hz)

15 MS (ESI) m/z 694,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 56: Compuesto 575

ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico

20 Se disolvió el material de partida 573 (23 mg, 0,03 mmol) en dioxano (1 mL), se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (6,8 mg, 0,16 mmol) en agua (1 mL) por goteo a esto, seguido de agitación durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto 575 (7 mg, 62 %) como un sólido.

25 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,3 mezcla atropisomérica; 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=8,9Hz, 1,5Hz), 6,74-6,67 (m, 1H), 5,61 (dd, 1H, J=8,2, 2,8Hz), 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=6,5Hz), 0,41 (d, 1,7H, J=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 680,2 (M<sup>+</sup> + H).

30 Ejemplo 57: Compuesto 630

5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-cloro-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

35 Se disolvieron el material de partida 26 (0,10 g, 0,14 mmol), 3-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,04 g, 0,17 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (6,0 mg, 0,007 mmol) y carbonato de sodio (34 mg, 0,32 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 4:1) para obtener el compuesto 630 (39 mg, 39 %) como un aceite incoloro.

40 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; δ 8,12 (2d, 1H, J=1,6Hz), 7,94 (2dd, 1H, J=8,0, 1,7Hz), 7,86 (s, 1H), 7,72 (2s, 2H), 7,36 (2d, 1H, J=8,0Hz), 6,93 (2d, 1H, J=2,0Hz), 6,69 (2d, 1H, J=11,6Hz), 5,60 (2d, 1H, J=3,6Hz), 4,04-3,88 (m, 5H), 3,80 (2s, 3H), 3,49 (2d, 1H, J=14,6Hz), 2,56-1,89 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,01 (2d, 6H, J=11,2Hz), 0,42 (2d, 3H, J=6,6Hz)

MS (ESI) m/z 728,2 (M<sup>+</sup> + H).

45 Ejemplo 58: Compuesto 631

ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-cloro-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico

50 Se disolvieron el material de partida 630 (25 mg, 0,03 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (4 mg, 0,17 mmol) en dioxano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y luego se agitaron durante la noche a 45 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para

retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:2) para obtener el compuesto 631 (13 mg, 53 %) como un aceite incoloro.

5 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; mezcla atropisomérica; δ 8,19 (2d, 1H, J=1,5Hz), 8,01 (2dd, 1H, J=8,0, 1,5Hz), 7,87 (s, 1H), 7,72 (2s, 2H), 7,40 (2d, 1H, J=8,0Hz), 6,95 (2d, 1H, J=2,8Hz), 6,70 (2d, 1H, J=11,7Hz), 5,60 (2d, 1H, J=4,1Hz), 4,05-3,85 (m, 2H), 3,81 (2s, 3H), 3,57 (2d, 1H, J=14,8Hz), 2,54-1,87 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,01 (2d, 6H, J=11,1Hz), 0,43 (2d, 3H, J=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 714,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 59: Compuesto 657

10 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

15 Se agregaron el material de partida 26 (0,100 g, 0,146 mmol), metil-3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (27, 0,049 g, 0,175 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,005 g, 0,007 mmol) y carbonato de sodio (0,046 g, 0,438 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v =3:1, 1 ml) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Luego, la temperatura se redujo hasta temperatura ambiente, y se vertió agua en la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa de cloruro de amonio saturado, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 20 %) para obtener el compuesto 657 (0,049 g, 47,2 %) como un sólido blanco.

20 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; 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=14,7Hz), 3,46 (d, 0,5H, J=14,8Hz), 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<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 60: Compuesto 658

25 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2',3-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de etilo

30 Se agregaron el material de partida 26 (0,050 g, 0,073 mmol), ácido 4-(etoxicarbonil)-3-fluorofenil borónico (0,019 g, 0,088 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,002 g, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (0,023 g, 0,219 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 0,5 ml) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Luego, la temperatura se redujo hasta temperatura ambiente, y se vertió agua en la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa de cloruro de amonio saturado, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 20 %) para obtener el compuesto 658 (0,021 g, 39,7 %) como un sólido blanco.

35 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,31 mezcla atropisomérica; 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=8,9Hz), 6,72-6,66 (m, 1H), 5,61 (dd, 1H, J=8,1, 3,3Hz), 4,43-4,36 (m, 2H), 4,02-3,91 (m, 2H), 3,81-3,78 (m, 3H), 3,58 (d, 0,5H, J=14,6Hz), 3,46 (d, 0,5H, J=15,0Hz), 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=6,6Hz), 0,41 (d, 1,7H, J=6,4Hz)

MS (ESI) m/z 726,3 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 61: Compuesto 659

40 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-3,4'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo

45 Se agregaron el material de partida 26 (0,100 g, 0,146 mmol), metil-2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (0,051 g, 0,175 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,005 g, 0,007 mmol) y carbonato de sodio (0,046 g, 0,438 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v =3:1, 1 ml) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Luego, la temperatura se redujo hasta temperatura ambiente, y se vertió agua en la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa de cloruro de amonio saturado, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 20 %) para obtener el compuesto 659 (0,047 g, 44,5 %) como un sólido blanco.

50 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,36 mezcla atropisomérica; 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=14,6Hz), 3,48 (d, 0,5H, J=15,0Hz), 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=6,6Hz), 0,41 (d, 1,7H, J=6,5Hz),



MS (ESI) m/z 724,3 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 62: Compuesto 660

5'-2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2',3-trifluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

5 Se agregaron el material de partida 26 (0,100 g, 0,146 mmol), ácido 2,3-difluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,038 g, 0,175 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,005 g, 0,007 mmol) y carbonato de sodio (0,046 g, 0,438 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v =3:1, 1 ml), y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Luego, la temperatura se redujo hasta temperatura ambiente, y se vertió agua en la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa de cloruro de amonio saturado, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 20 %) para obtener el compuesto 660 (0,031 g, 29,1 %) como un sólido blanco.

15 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; 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=14,8Hz), 3,45 (d, 0,5H, J=14,9Hz), 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<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 63: Compuesto 661

20 ácido 5'-2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico

25 Se disolvieron el material de partida 657 (0,046 g, 0,064 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,013 g, 0,320 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 1 ml) a 50 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a la misma temperatura. Luego, la mezcla de reacción se concentró, y se agregó agua a esto seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y se concentró a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto 661 (0,035 g, 78,7 %) como un sólido blanco.

30 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; 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=15,1Hz), 3,47 (d, 0,4H, J=14,9Hz), 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<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 64: Compuesto 662

35 ácido 5'-2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2',3-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico

40 Se disolvieron el material de partida 658 (0,021 g, 0,029 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,006 g, 0,145 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 1 ml) a 50 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a la misma temperatura. Luego, la mezcla de reacción se concentró, y se agregó agua a esto seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto 662 (0,016 g, 80,2 %) como un sólido blanco.

45 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,38 mezcla atropisomérica; 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=14,4Hz), 3,46 (d, 0,4H, J=15,4Hz), 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=6,5Hz), 0,42 (d, 1,7H, J=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 698,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 65: Compuesto 663

50 ácido 5'-2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-3,4'-dimetoxibifenil-4-carboxílico

Se disolvieron el material de partida 659 (0,043 g, 0,059 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,012 g, 0,297 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 1 ml) a 50 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a la misma temperatura. Luego, la mezcla de reacción se concentró y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato

de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto 663 (0,017 g, 40,8 %) como un sólido blanco.

5  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); 1:1,44 mezcla atropisomérica;  $\delta$  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,  $J=6,6\text{Hz}$ ), 0,43 (d, 1,8H,  $J=6,6\text{Hz}$ )

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

Ejemplo 66: Compuesto 664

10 ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2',3-trifluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico

15 Se disolvieron el material de partida 660 (0,026 g, 0,036 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,007 g, 0,178 mmol) en dioxano/agua ( $v/v = 4:1$ , 1 ml) a  $50^\circ\text{C}$ , y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a la misma temperatura. Luego, la mezcla de reacción se concentró, y se agregó agua a esto seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M, se secó con sulfato de magnesio anhidro, y luego se concentró a presión reducida, mediante lo cual se obtuvo el compuesto 664 (0,023 g, 89,9 %) como un sólido blanco.

20  $^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); mezcla atropisomérica;  $\delta$  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,  $J=14,8\text{Hz}$ ), 3,46 (d, 0,5H,  $J=15,0\text{Hz}$ ), 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 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

Preparación de compuestos novedosos de acuerdo con el esquema de reacción 7

Compuesto intermedio 29: 2-(2-bromo-5-metoxipiridin-4-il)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

25 Se disolvieron el material de partida 1 (0,05 g, 0,22 mmol), ácido borónico 28 (0,07 g, 0,22 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,03 g, 0,03 mmol) y carbonato de cesio (0,14 g, 0,43 mmol) en dimetilformamida/agua ( $v/v = 2:1$ , 3 mL), y luego se agitaron a  $80^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}/\text{hexano} = 0\% \sim 15\%$ ) para obtener el compuesto 29 (0,06 g, 75,8 %) como un aceite incoloro.

30 Compuesto intermedio 30: (1R,2S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-((2-(2-bromo-5-metoxipiridin-4-il)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metilamino)propan-1-ol

35 Se disolvieron el material de partida 29 (0,68 g, 2,09 mmol), compuesto de aminoalcohol 4 (0,51 g, 2,09 mmol) y ácido acético (0,14 mL, 2,30 mmol) en cloruro de metileno (5 mL), y luego se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y se agregó cianoborohidruro de sodio (0,14 g, 2,30 mmol) por goteo a esto, seguido de agitación durante 2 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente.

40 El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 0\% \sim 10\%$ ) para obtener el compuesto 30 (1,06 g, 85,3 %) como un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 31: (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-((2-(2-bromo-5-metoxipiridin-4-il)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

45 Se disolvió el material de partida 30 (1,06 g, 1,78 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) y se agregó diisopropiletilamina (1,38 mL, 10,68 mmol) por goteo a esto a  $0^\circ\text{C}$ , seguido de agitación durante 30 minutos. Luego, se agregó trifosgeno (0,79 g, 2,67 mmol) por goteo a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante 2 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}/\text{hexano} = 0\% \sim 30\%$ ) para obtener el compuesto 31 (0,6 g, 54,2 %) como un aceite incoloro.

50 Ejemplo 67: Compuesto 652

4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)benzoato de metilo

Se disolvieron el material de partida 31 (0,07 g, 0,11 mmol), ácido borónico 26 (0,02 g, 0,12 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (3,7 mg, 0,006 mmol) y carbonato de sodio (24 mg, 0,23 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 652 (35 mg, 45,9 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; mezcla atropisomérica; δ 8,35 (d, 1H, J=13,7Hz), 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<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 68: Compuesto 644

ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)benzoico

Se disolvieron el material de partida 652 (0,04 g, 0,05 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (6 mg, 0,27 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron a 50 °C durante 8 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 644 (20 mg, 56,7 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; 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 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 69: Compuesto 653

4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo

Se agregaron el material de partida 31 (0,07 g, 0,11 mmol), ácido borónico 26 (0,03 g, 0,12 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (4,0 mg, 0,006 mmol) y carbonato de sodio (24 mg, 0,23 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 653 (51 mg, 65,6 %) como un aceite incoloro,

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; mezcla atropisomérica; δ 8,35 (d, 1H, J=11,9Hz), 7,86-7,95 (m, 3H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,44 (d, 0,5H, J=7,9Hz), 7,35 (d, 0,5H, J=8,0Hz), 7,07 (s, 1H), 5,60-5,63 (m, 1H), 3,87-4,02 (m, 8H), 3,58 (d, 0,5H, J=14,8Hz), 3,49 (d, 0,5H, J=15,1Hz), 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<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 70: Compuesto 645

ácido 4-(4-(2-(((4S, 5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4- metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) -5-metoxipiridin-2-il)-3-metilbenzoico

Se disolvieron el material de partida 653 (0,05 g, 0,07 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (8 mg, 0,34 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron a 50 °C durante 8 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 645 (20 mg, 43,4 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; mezcla atropisomérica; δ 8,42 (d, 1H, J=7,9Hz), 7,92-7,98 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, J=6,4Hz), 7,44 (dd, 1H, J=27,4, 5,8Hz), 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<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 71: Compuesto 654

4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo

5 Se agregaron el material de partida 31 (0,07 g, 0,11 mmol), ácido borónico 26 (0,04 g, 0,12 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (4,0 mg, 0,006 mmol) y carbonato de sodio (24 mg, 0,23 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v = 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 654 (61 mg, 78 %) como un aceite incoloro.

10 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; mezcla atropisomérica; δ 8,39 (d, 1H, J=10,5Hz), 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=8,0Hz), 5,55 (d, 0,5H, J=8,0Hz), 3,93-4,05 (m, 8H), 3,62 (d, 0,5H, J=15,0Hz), 3,41 (d, 0,5H, J=15,0Hz), 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=6,5Hz), 0,40 (d, 1,5H, J=6,5Hz)

15 MS (ESI) m/z 695,2 (M<sup>+</sup> + H),

## Ejemplo 72: Compuesto 646

ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-fluorobenzoico

20 Se disolvieron el material de partida 654 (0,05 g, 0,07 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (8 mg, 0,35 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron a 50 °C durante 8 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 646 (20 mg, 41,7 %) como un sólido espumoso blanco.

25 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; mezcla atropisomérica; δ 8,48 (d, 1H, J=6,4Hz), 7,95-8,05 (m, 2H), 7,81-7,89 (m, 2H), 7,75 (d, 2H, J=5,9Hz), 7,52-7,54 (m, 1H), 5,66 (d, 0,5H, J=6,0Hz), 5,57 (d, 0,5H, J=6,1Hz), 3,96-4,07 (m, 5H), 3,64 (d, 0,5H, J=11,2Hz), 3,43 (d, 0,5H, J=11,3Hz), 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 (M<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 73: Compuesto 655

4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-clorobenzoato de metilo

35 Se agregaron el material de partida 31 (0,07 g, 0,11 mmol), ácido borónico 26 (0,03 g, 0,12 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (4,0 mg, 0,006 mmol) y carbonato de sodio (24 mg, 0,23 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v = 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 30 %) para obtener el compuesto 655 (40 mg, 49,9 %) como un aceite incoloro.

40 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; mezcla atropisomérica; 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<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 74: Compuesto 647

45 ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil) -5-metoxipiridin-2-il)-3-clorobenzoico

Se disolvieron el material de partida 655(0,03 g, 0,04 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (5 mg, 0,20 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron a 50 °C durante 8 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>,

50

EtOAc/hexano = 0 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 647 (10 mg, 35,2 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; 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)

5 MS (ESI) m/z 697,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 75: Compuesto 656

4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-2,3-difluorobenzoato de metilo

10 Se agregaron el material de partida 30 (0,070 g, 0,113 mmol), ácido 2,3-difluoro-4-(metoxicarbonil)fenil borónico (0,027 g, 0,124 mmol), Pd(di-t-Bupf)Cl<sub>2</sub> (0,004 g, 0,006 mmol) y carbonato de sodio (0,024 g, 0,225 mmol) a dimetoxietano (1 mL)/agua (0,25 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Luego, la temperatura se redujo hasta temperatura ambiente, y se vertió agua en la mezcla de reacción, que luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna  
15 (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto deseado 656 (0,0410 g, 49,8 %) como un aceite pardo.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1 mezcla atropisomérica; δ 8,39 (d, 1 H, J=9,9Hz), 7,73-7,86 (m, 5H), 7,52 (dd, 1H, J=6,8, 2,2Hz), 5,66 (d, 0,54H, J=8,1Hz), 5,57 (d, 0,46H, J=8,1Hz), 3,94-4,07 (m, 8H), 3,61 (d, 0,46H, J=14,1Hz), 3,40 (d, 0,56H, J=15,0Hz), 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)

20 MS (ESI) m/z 713,2 (M<sup>+</sup> + H).

Preparación de compuestos novedosos de acuerdo con el esquema de reacción 8

Compuesto intermedio 33a: 4-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo

25 Se agregaron el material de partida 32 (0,2 g, 0,64 mmol), pinacol éster de ácido borónico (0,18 g, 0,64 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v 3:1, 0,4 mL), y luego se desgasificaron. Se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (26 mg, 0,03 mmol) y carbonato de sodio (0,14 g, 1,27 mmol) a esto, y la mezcla se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 15 %) para obtener el compuesto 33a (80 mg, 37 %) como un sólido blanco.

30 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 7,94 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,46 (d, 1H, J=7,9Hz), 7,36 (d, 1H, J=8,2Hz), 7,23 (d, 1H, J=8,3Hz), 3,97 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

MS (ESI) m/z 336,0, 338,0 (M, M<sup>+</sup> + 2H).

Compuesto intermedio 33b: 4-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo

35 Se agregaron el material de partida 32 (0,1 g, 0,32 mmol) y ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (70 mg, 0,35 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v 3:1, 0,4 mL), y luego se desgasificaron. Se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (10 mg, 0,02 mmol) y carbonato de sodio (68 mg, 0,64 mmol) a esto, y la mezcla se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 5 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 33b (70 mg, 65 %) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,15 (t, 1H, J=8,0Hz), 7,91-7,78 (m, 3H), 7,22 (d, 1H, J=8,5Hz), 3,98-3,94 (m, 6H)

MS (ESI) m/z 340,0, 342,0 (M, M<sup>+</sup> + 2H).

Compuesto intermedio 33c: 4-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)-3-clorobenzoato de metilo

45 Se agregaron el material de partida 32 (0,1 mg, 0,32 mmol) y ácido 2-cloro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (68 mg, 0,32 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 0,4 mL), y luego se desgasificaron. Se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (10 mg, 0,02 mmol) y carbonato de sodio (68 mg, 0,64 mmol) a esto, y la mezcla se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 5 % ~ 15 %) para obtener el compuesto 33c (33 mg, 29 %) como un sólido  
50

blanco.

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  8,13 (d, 1H,  $J=1,6\text{Hz}$ ), 7,99 (dd, 1H,  $J=8,0, 1,6\text{Hz}$ ), 7,74-7,68 (m, 2H), 7,24 (d, 1H,  $J=8,4\text{Hz}$ ), 3,98 (s, 3H), 3,94 (s, 3H)

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

5 Ejemplo 76: Compuesto 621

4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-metilbenzoato de metilo

Se agregaron el material de partida 17 (0,1 mg, 0,18 mmol) y 4-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo (78 mg, 0,23 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 0,4 mL), y luego se desgasificaron. Se agregaron Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (7 mg, 0,009 mmol) y carbonato de sodio (38 mg, 0,36 mmol) a esto, y la mezcla se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/hexano = 20 %) para obtener el compuesto 621 (26 mg, 21 %) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  7,92 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,60 (s, 2H), 7,35 (d, 1H,  $J=7,9\text{Hz}$ ), 7,28 (d, 1H,  $J=8,5\text{Hz}$ ), 7,24 (d, 1H,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 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,  $J=6,4\text{Hz}$ ), 1,04 (d, 6H,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 0,29 (br m, 3H)

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

20 Ejemplo 77: Compuesto 622

ácido 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-metilbenzoico

Se disolvió el material de partida 621 (24 mg, 0,04 mmol) en dioxano (1 mL), y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (7 mg, 0,17 mmol) en agua (0,25 mL) por goteo a esto, seguido de agitación durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y luego se lavó con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/hexano = 33 %) para obtener el compuesto 622 (12 mg, 51 %) como un sólido blanco.

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,89 (d, 1H,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 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,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 0,31 (br s, 3H)

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

Ejemplo 78: Compuesto 696

35 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-fluorobenzoato de metilo

Se agregaron el material de partida 17 (56 mg, 0,09 mmol) y 4-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo (33 mg, 0,1 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 0,4 mL), y luego se desgasificaron. Se agregaron Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (4 mg, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (19 mg, 0,18 mmol) a esto, y la mezcla se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/hexano = 10% ~ 20%) para obtener el compuesto 696 (9 mg, 15 %) como un aceite amarillo.

$^1\text{H}$  NMR(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  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,  $J=7,0\text{Hz}$ ), 0,30 (br s, 3H)

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

Ejemplo 79: Compuesto 637

50 ácido 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-

metoxipiridin-6-il)-3-fluorobenzoico

Se disolvió el material de partida 696 (9 mg, 0,01 mmol) en dioxano (1 mL), y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (3 mg, 0,07 mmol) en agua (0,25 mL) por goteo a esto, seguido de agitación a 50 °C durante 2 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/hexano = 35 % → CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5 %) para obtener el compuesto 637 (6 mg, 68 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,05 (t, 1H, J=7,8Hz), 7,93 (dd, 1H, J=8,1, 1,4Hz), 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=6,5Hz), 1,06 (d, 6H, J=7,0Hz), 0,40-0,20 (br m, 3H)

MS (ESI) m/z 681,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 80: Compuesto 697

4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-clorobenzoato de metilo

Se agregaron el material de partida 17 (56 mg, 0,09 mmol) y 4-(6-bromo-5-metoxipiridin-2-il)-3-clorobenzoato de metilo (35 mg, 0,1 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 0,4 mL), y luego se desgasificaron. Se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (4 mg, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (19 mg, 0,18 mmol) a esto, y la mezcla se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 697 (9 mg, 14 %) como un aceite.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 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<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 81: Compuesto 636

ácido 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-clorobenzoico

Se disolvió el material de partida 697 (9 mg, 0,01 mmol) en dioxano (1 mL), y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (3 mg, 0,06 mmol) en agua (0,25 mL) por goteo a esto, seguido de agitación a 50 °C durante 2 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (EtOAc/hexano = 35 % → CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5 %) para obtener el compuesto 636 (4 mg, 45 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,13 (d, 1H, J=7,0Hz), 7,97 (dd, 1H, J=8,0, 1,6Hz), 7,81 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,27 (d, 1H, J=7,0Hz), 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=7,0Hz), 0,35-0,30 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 697,2 (M<sup>+</sup> + H).

Preparación de compuestos novedosos de acuerdo con el esquema de reacción 9

Compuesto intermedio 35: 4-(5-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-6-metoxipiridin-3-il)-3-(prop-1-en-2-il)benzoato de metilo

Se agregaron el material de partida 583 (0,1 g, 0,14 mmol) y se agregó ácido propan-2-ilborónico (47 mg, 0,28 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v = 4:1, 0,5 mL), seguido de desgasificación. Se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (9 mg, 0,01 mmol) y carbonato de sodio (30 mg, 0,28 mmol) a esto, y la mezcla se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 5 % ~ 15 %) para obtener el compuesto 35 (48 mg, 48 %) como un aceite pardo.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,9 mezcla atropisomérica; 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=8,7Hz), 1,53-1,45 (m, 2H), 1,06-0,99 (m, 6H), 0,51-0,31 (m, 3H)

5 MS (ESI) m/z 717,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 82: Compuesto 577

4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(tifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-isopropilbenzoato de metilo

10 Se disolvió el material de partida 35 (41 mg, 0,06 mmol) en etanol (3 mL), y paladio/carbono al 5 % (4 mg) por goteo a esto, seguido de hidrogenación durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite a presión reducida para retirar el paladio, y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 577 (41 mg, 100 %) como un aceite incoloro.

15 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,5 mezcla atropisomérica; δ 8,06, 8,04 (2d, 1H, J=1,6Hz), 8,01-8,00 (m, 1H), 7,88-7,82 (m, 2H), 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=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 719,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 83: Compuesto 578

20 ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-isopropilbenzoico

25 Se disolvió el material de partida 577 (36 mg, 0,05 mmol) en dioxano (2 mL), y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (11 mg, 0,25 mmol) en agua (0,5 mL) por goteo a esto, seguido de agitación durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, y luego se lavó con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10% ~ 70 %) para obtener el compuesto 578 (26 mg, 74 %) como un sólido blanco.

30 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,5 mezcla atropisomérica; 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=11,4Hz), 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 (M<sup>+</sup> + H).

Preparación de compuestos novedosos de acuerdo con el esquema de reacción 10

35 Compuesto intermedio 38a: 2-(2-metoxi-4-metil-5-nitrofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

40 Se disolvieron el material de partida 37a (2,7 g, 9,2 mmol), el compuesto 1 (2,0 g, 9,2 mmol), Pd2dba3 (0,42 g, 0,46 mmol) y cobre (2,93 g, 46,1 en dimetilsulfóxido (20 mL) y luego se agitaron a 80 °C durante 16 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 25 %) para obtener el compuesto 38a (0,7 g, 25 %) como un aceite amarillo.

Compuesto intermedio 38b: 2-(2-metoxi-5-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

45 Se disolvieron el material de partida 37b (2,65 g, 7,64 mmol), el compuesto 1 (1,66 g, 7,64 mmol), Pd2dba3 (0,35 g, 0,38 mmol) y cobre (2,43 g, 38,2 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL), y luego se agitaron durante la noche a 80 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 10 % ~ 60 %) para obtener el compuesto 38b (1,6 g, 59,4 %) como un sólido gris.

Compuesto intermedio 39a: (1R,2S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-((2-(2-metoxi-4-metil-5-nitrofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metilamino)propan-1-ol

50 Se disolvieron el material de partida 38a (0,7 g, 2,31 mmol), el compuesto de aminoalcohol 4 (0,66 g, 2,31 mmol) y ácido acético (0,16 mL, 2,54 mmol) en cloruro de metileno (10 mL), y luego se agitaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, se agregó cianoborohidruro de sodio (0,16 g, 2,54 mmol) a la mezcla de reacción, y se



agregó agua a esto, seguido de extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 0\% \sim 10\%$ ) para obtener el compuesto 39a (0,98 g, 74,0 %) como un aceite amarillo.

- 5 Compuesto intermedio 39b: (1R, 2S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-((2-(2-metoxi-5-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metilamino) propan-1-ol

Se disolvieron el material de partida 38b (1,6 g, 5,3 mmol) y compuesto de aminoalcohol 4 (1,8 g) en cloruro de metileno (10 mL), y se agregaron ácido acético (0,3 mL) y cianoborohidruro de sodio (0,4 g) a esto a la misma temperatura. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas, y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro para retirar el agua y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/hexano = 20 % ~ 70 %) para obtener el compuesto 39b (1,9 g, 57,9 %) como un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 40a: (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(2-metoxi-4-metil-5-nitrofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

15 Se disolvió el material de partida 39a (0,98 g, 1,71 mmol) en cloruro de metileno (10 mL) y se agregó diisopropiletilamina (1,32 g, 10,2 mmol) por goteo a esto a 0 °C, seguido de agitación durante 30 minutos. Luego, se agregó lentamente trifosgeno (0,76 g, 2,56 mmol) por goteo a la mezcla, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Luego de completarse la reacción, se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con cloruro de metileno. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/hexano = 0 % ~ 30 %) para obtener el compuesto 40a (0,6 g, 58,5 %) como un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 40b: (4S, 5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(2-metoxi-5-nitro-4-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4- metiloxazolidin-2-ona

25 Se disolvió el material de partida 39b (1,9 g, 3,3 mmol) en cloruro de metileno (5 mL), y se agregaron lentamente diisopropiletilamina (3,5 mL) y trifosgeno (0,6 g) por goteo a esto a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. El residuo se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/hexano = 15 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 40b (0,9 g, 41,9 %) como un aceite incoloro.

- 30 Compuesto intermedio 41a: (4S,5R)-3-((2-(5-amino-2-metoxi-4-metilfenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metiloxazolidin-2-ona

Se disolvió el material de partida 40a (0,6 g, 1,0 mmol) en metanol (10 mL), y se agregó níquel de Raney (cantidad pequeña) por goteo a esto, seguido de hidrogenación a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite para retirar un compuesto sólido, y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/hexano = 0 % ~ 30 %) para obtener el compuesto 41a (0,41 g, 71,9 %) como un sólido amarillo.

Compuesto intermedio 41b: (4S,5R)-3-((2-(5-amino-2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil) -5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metiloxazolidin-2-ona

40 Se disolvió el material de partida 40b (0,9 g, 1,38 mmol) en metanol (5 mL), y se agregó níquel de Raney (3 mL) por goteo a esto, seguido de hidrogenación durante la noche a temperatura ambiente. Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite para retirar un compuesto sólido, y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ , hexano/EtOAc = 20 % ~ 60 %) para obtener el compuesto 41b (0,7 g, 91,5 %) como un sólido espumoso blanco.

Compuesto intermedio 42a: (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(5-yodo-2-metoxi-4-metilfenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

50 Se disolvió el material de partida 41a (0,4 g, 0,70 mmol) en acetonitrilo (20 mL) y luego se agregaron secuencial y lentamente ácido para-toluenosulfónico monohidrato (0,4 g, 2,1 mmol) y una solución de nitrito de sodio (0,05 g, 0,74 mmol) en agua (2 mL) por goteo a esto, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se agregó yoduro de potasio (0,13 g, 0,77 mmol) a esto, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y solución de tiosulfato de sodio. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 42a (0,18 g, 37,7%) como un aceite incoloro.

55

Compuesto intermedio 42b: (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(5-yodo-2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-5,5-diciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

5 Se disolvió el material de partida 41b (0,7 g, 1,12 mmol) en acetonitrilo (15 mL) y luego se agregaron secuencial y lentamente ácido para-toluenosulfónico monohidrato (0,64 g) y una solución de nitrito de sodio (0,08 g) en agua (2 mL) por goteo a esto, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se agregó yoduro de potasio (0,2 g) por goteo a esto, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y solución de tiosulfato de sodio. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 10 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 42b (0,48 g, 58,2 %) como un aceite incoloro.

Ejemplo 84: Compuesto 605

5'-2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

15 Se disolvieron el material de partida 42b (0,06 g, 0,08 mmol), ácido borónico 7 (0,02 g, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3,0 mg, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (0,02 g, 0,18 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v 3:1, 4 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 4:1) para obtener el compuesto 605 (24 mg, 40,9 %) como un aceite incoloro.

20 MS (ESI) m/z 744,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 85: Compuesto 606

5'-2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

25 Se disolvieron el material de partida 42b (0,06 g, 0,08 mmol), ácido borónico 7 (0,02 g, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3,0 mg, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (0,02 g, 0,18 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v =3:1, 4 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 4:1) para obtener el compuesto 606 (14 mg, 23,3 %) como un aceite incoloro.

30 MS (ESI) m/z 762,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 86: Compuesto 607

35 5'-2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-fluoro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de etilo

40 Se disolvieron el material de partida 42b (0,06 g, 0,08 mmol), ácido borónico 7 (0,02 g, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3,0 mg, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (0,02 g, 0,18 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v =3:1, 4 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 4:1) para obtener el compuesto 607 (21 mg, 34,3 %) como un aceite incoloro.

MS (ESI) m/z 776,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 87: Compuesto 608

45 5'-2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

50 Se disolvieron el material de partida 42b (0,06 g, 0,08 mmol), ácido borónico 7 (0,02 g, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3,0 mg, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (0,02 g, 0,18 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v =3:1, 4 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 4:1) para obtener el compuesto 608 (14 mg, 22,9 %) como un aceite incoloro.

MS (ESI) m/z 778,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 88: Compuesto 609

5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

- 5 Se disolvieron el material de partida 42b (0,06 g, 0,08 mmol), ácido borónico 7 (0,03 g, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3,0 mg, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (0,02 g, 0,18 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v=3:1, 4 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 4:1) para obtener el compuesto 609 (27 mg, 45,2 %) como un aceite incoloro.

MS (ESI) m/z 758,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 89: Compuesto 611

- 15 ácido 5-(5-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)-3-fluoropicolínico

- 20 Se disolvieron el material de partida 42b (0,06 g, 0,08 mmol), ácido borónico 7 (0,03 g, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3,0 mg, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (0,02 g, 0,18 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v=3:1, 4 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 15:1) para obtener el compuesto 611 (2,1 mg, 3,4 %) como un aceite incoloro.

MS (ESI) m/z 749,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 90: Compuesto 612

- 25 ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

- 30 Se disolvieron el material de partida 605 (0,02 g, 0,03 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (3,0 mg, 0,13 mmol) en dioxano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y luego se agitaron durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 6,0. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:1) para obtener el compuesto 612 (10 mg, 53,6 %) como un aceite incoloro.

- 35 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; mezcla atropisomérica; δ 7,90 (2d, 2H, J=8,4Hz), 7,67 (s, 1H), 7,53 (2s, 2H), 7,16 (2d, 2H, J=8,1Hz), 7,0 (2s, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,41 (t, 1H, J=8,3Hz), 3,85-3,65 (m, 5H), 3,30 (2d, 1H, J=14,4Hz), 2,49-1,66 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 0,82 (3s, 6H), 0,25 (2d, 3H, J=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 730,3 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 91: Compuesto 613

- 40 ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

- 45 Se disolvieron el material de partida 606 (0,01 g, 0,02 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (2,0 mg, 0,09 mmol) en dioxano/agua (v/v 3:1, 4 mL), y luego se agitaron durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 6,0. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:1) para obtener el compuesto 613 (9 mg, 62,7 %) como un aceite incoloro.

- 50 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; 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=14,1Hz), 0,43 (d, 3H, J=6,4Hz)

MS (ESI) m/z 749,2 (M<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 92: Compuesto 614

ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-fluoro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

5 Se disolvieron el material de partida 607 (0,02 g, 0,03 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (3,0 mg, 0,13 mmol) en dioxano/agua (v/v 3:1, 4 mL), y luego se agitaron durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 6,0. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:1) para obtener el compuesto 614 (8 mg, 41,5 %) como un aceite incoloro.

10 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; δ 7,96 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (2s, 2H), 7,23-6,94 (m, 4H), 5,61 (t, 1H, J=8,4Hz), 4,04-3,85 (m, 5H), 3,47 (2d, 1H, J=15,1Hz), 2,45-1,89 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,01 (2d, 6H, J=14,8Hz), 0,49 (2d, 3H, J=6,6Hz)

MS (ESI) m/z 748,2 (M<sup>+</sup> + H).

## 15 Ejemplo 93: Compuesto 615

ácido 5'-(2-(((4S, 5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

20 Se disolvieron el material de partida 608 (0,01 g, 0,02 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (2,0 mg, 0,08 mmol) en dioxano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y luego se agitaron durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 6,0. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:1) para obtener el compuesto 615 (9 mg, 71,3 %) como un aceite incoloro.

25 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; δ 8,16-7,66 (m, 5H), 7,38 (t, 1H, J=11,8Hz), 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 (M<sup>+</sup> - H).

## Ejemplo 94: Compuesto 616

30 ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

35 Se disolvieron el material de partida 609 (0,03 g, 0,03 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (4,0 mg, 0,17 mmol) en dioxano/agua (v/v 3:1, 4 mL), y luego se agitaron durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 6,0. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:1) para obtener el compuesto 616 (16 mg, 65,2 %) como un aceite incoloro.

40 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; 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<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 95: Compuesto 619

45 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

50 Se disolvieron el material de partida 42a (0,05 g, 0,07 mmol), ácido borónico 7 (14 mg, 0,08 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,0 mg, 0,003 mmol) y carbonato de sodio (15 mg, 0,14 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 1,3 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 30 %) para obtener el compuesto 619 (18 mg, 38,6 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; δ 8,01-8,08 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, J=10,1Hz), 7,27-7,37 (m, 2H), 6,85 (d, 1H, J=4,2Hz), 6,76 (d, 1H, J=19,4Hz), 5,58-5,62 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 5H), 3,80 (d, 3H, J=13,7Hz), 3,66 (d, 0,6H, J=13,7Hz), 3,51 (d, 0,4H, J=14,6Hz), 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)

5 MS (ESI) m/z 690,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 96: Compuesto 620

ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxílico

10 Se disolvieron el material de partida 619 (0,02 g, 0,02 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (3,0 mg, 0,11 mmol) en dioxano/agua (v/v 5:1, 0,6 mL), y luego se agitaron durante la noche a 50 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 620 (9 mg, 61,2 %) como un aceite incoloro.

15 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; δ 8,09 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, J=9,7Hz), 7,41 (d, 1H, J=8,3Hz), 7,32 (d, 1H, J=8,3Hz), 6,86 (d, 1H, J=5,0Hz), 6,77 (d, 1H, J=19,3Hz), 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<sup>+</sup> + H).

20 Ejemplo 97: Compuesto 638

5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-cloro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

25 Se disolvieron el material de partida 42b (0,06 g, 0,08 mmol), ácido borónico 7 (0,04 g, 0,12 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3,0 mg, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (0,03 g, 0,24 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 4:1) para obtener el compuesto 638 (15 mg, 25,7 %) como un aceite incoloro.

30 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; δ 7,86-7,80 (m, 2H), 7,72 (2s, 2H), 7,36 (2d, 1H, J=1,6Hz), 7,24-7,16 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J=1,1Hz), 5,61 (t, 1H, J=7,9Hz), 4,04-3,84 (m, 8H), 3,47(2d, 1H, J=14,5Hz), 2,51-1,89 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,01 (2d, 6H, J=14,0Hz), 0,46 (2d, 3H, J=6,6Hz)

MS (ESI) m/z 778,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 98: Compuesto 639

35 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3,4'-dimetoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

40 Se disolvieron el material de partida 42b (0,06 g, 0,08 mmol), ácido borónico 7 (0,03 g, 0,1 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3,0 mg, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (0,02 g, 0,19 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v=3:1, 4 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 4:1) para obtener el compuesto 639 (11 mg, 20,3 %) como un aceite incoloro.

45 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; δ 7,87 (s, 1H), 7,79 (2d, 1H, J=7,8Hz), 7,72 (2s, 2H), 7,18 (2s, 1H), 6,96-6,79 (m, 3H), 5,60 (2d, 1H, J=8,2Hz), 4,05-3,83 (m, 11H), 3,48 (2d, 1H, J=14,7Hz), 2,49-1,89 (m, 4H), 1,49 (m, 2H), 1,01 (2d, 6H, J=15,0Hz), 0,46 (2d, 3H, J=6,6Hz)

MS (ESI) m/z 774,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 99: Compuesto 632

50 ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-cloro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

Se disolvieron el material de partida 638 (0,02 g, 0,02 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (2,0 mg, 0,1 mmol) en dioxano/agua (v/v 3:1, 4 mL), y luego se agitaron durante la noche a 45 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 6,0. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:2) para obtener el compuesto 632 (4 mg, 27,2 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; mezcla atropisomérica; δ 7,99 (2d, 1H, J=8,0Hz), 7,87 (s, 1H), 7,73 (2s, 2H), 7,39 (2d, 1H, J=1,5Hz), 7,31-7,19 (m, 2H), 6,94 (2s, 1H), 5,62 (t, 1H, J=8,1Hz), 4,04-3,89 (m, 2H), 3,83 (2s, 3H), 3,48 (2d, 1H, J=14,6Hz), 2,49-1,86 (m, 4H), 1,48 (m, 2H), 1,01 (2d, 6H, J=14,0Hz), 0,46 (2d, 3H, J=6,6Hz)

MS (ESI) m/z 764,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 100: Compuesto 633

ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3,4'-dimetoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

Se disolvieron el material de partida 639 (9,0 mg, 0,01 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (1,0 mg, 0,06 mmol) en dioxano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y luego se agitaron durante la noche a 45 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 6,0. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:2) para obtener el compuesto 633 (7 mg, 73,6 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; mezcla atropisomérica; δ 8,18 (2d, 1H, J=8,2Hz), 7,85 (s, 1H), 7,71 (2s, 2H), 7,23 (2s, 1H), 7,09-6,97 (m, 3H), 5,60 (2d, 1H, J=8,1Hz), 4,13 (2s, 3H), 4,01 (m, 2H), 3,81 (2s, 3H), 3,47 (2d, 1H, J=14,6Hz), 2,55-1,93 (m, 4H), 1,52 (m, 2H), 1,04 (2d, 6H, J=12,2Hz), 0,42 (2d, 3H, J=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 760,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 101: Compuesto 683

5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2,2'-dimetilbifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregaron el material de partida 42a (0,080 g, 0,117 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,036 g, 0,129 mmol), Pd(di-t-Bupf)Cl<sub>2</sub> (0,004 g, 0,006 mmol) y carbonato de sodio (0,025 g, 0,235 mmol) a dimetoxietano (1 mL)/agua (0,3 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 15 %) para obtener el compuesto 683 (0,025 g, 30,3 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 1:1 mezcla atropisomérica; 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<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 102

ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2,2'-dimetilbifenil-4-carboxílico

Se disolvieron el material de partida 683 (0,025 g, 0,036 mmol) e hidróxido de litio anhidro (0,004 g, 0,178 mmol) en dioxano (1 mL)/agua (0,25 mL) a 50 °C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. Luego, se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 50 %) para obtener el compuesto deseado 684 (0,011 g, 44,9 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 1:1 mezcla atropisomérica; δ 7,94-8,02 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J=9,6Hz), 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 (M<sup>+</sup> + H).

Preparación de compuestos novedosos de acuerdo con el esquema de reacción 11

Ejemplo 103: Compuesto 594

5 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,4'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo

10 Se disolvieron el material de partida 17 (50 mg, 0,09 mmol) y 5'-cloro-2,4'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo 45 (36 mg, 0,12 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 0,4 mL), seguido de desgasificación. Se agregaron Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (13 mg, 0,02 mmol) y carbonato de sodio (87 mg, 0,83 mmol) por goteo a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó con irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 30 %) para obtener el compuesto 594 (15 mg, 24 %) como un aceite incoloro.

MS (ESI) m/z 706,2 (M<sup>+</sup> + H).

15 Ejemplo 104: Compuesto 597

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,4'-dimetoxibifenil-4-carboxílico

20 Se disolvió el material de partida 594 (13 mg, 0,02 mmol) en dioxano (1 mL), y se agregó una solución de hidróxido de litio monohidrato (4 mg, 0,09 mmol) en agua (0,25 mL) por goteo a esto, seguido de agitación a 50 °C durante 3 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua, cloruro de amonio saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (hexano/EtOAc = 50 %) para obtener el compuesto 597 (5 mg, 39 %) como un sólido amarillo.

25 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,6 mezcla atropisomérica; 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 (M<sup>+</sup> + H).

30 Ejemplo 105: Compuesto 667

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

35 Se disolvieron el material de partida 17 (0,26 g, 0,47 mmol), 3'-cloro-5'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo (0,13 g, 0,39 mmol), carbonato de sodio (0,11 g, 1,02 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (12,7 mg, 0,02 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 12 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 5 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 667 (0,31 g, 100 %) como un aceite incoloro.

40 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; δ 8,41 (2d, 1H, J=1,5Hz), 8,21 (dd, 1H, J=8,0, 1,3Hz), 7,88-7,71 (m, 4H), 7,39 (d, 1H, J=8,0Hz), 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=14,7Hz), 2,38-2,08 (m, 2H), 1,95, 1,76 (2s, 2H), 1,50, 1,35 (2t, 2H, J=6,4Hz), 1,05-0,88 (m, 6H), 0,74, 0,41 (2d, 3H, J=6,6Hz)

45 MS (ESI) m/z 732,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 106: Compuesto 668

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

50 Se disolvieron el material de partida 667 (0,05 g, 0,07 mmol) e hidróxido de litio anhidro monohidrato (8,2 mg, 0,34 mmol) en dioxano/agua (v/v 4:1, 4,0 mL), y luego se agitaron a 50 °C durante 12 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido clorhídrico

1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2. Luego, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:2) para obtener el compuesto 668 (17 mg, 34 %) como un aceite incoloro.

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

MS (ESI) m/z 718,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 107: Compuesto 692

- 10 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregaron el material de partida 17 (0,050 g, 0,089 mmol), 3'-cloro-4'-fluoro-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (0,023 g, 0,081 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,003 g, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (0,019 g, 0,178 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v 3:1, 0,5 mL), y se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 14 %) para obtener el compuesto 692 (0,053 g, 97 %) como un sólido espumoso blanco.

- 15 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 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 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 108: Compuesto 694

- 25 ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxílico

Se disolvieron el material de partida 692 (0,053 g, 0,078 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,016 g, 0,392 mmol) en dioxano/agua (v/v 4:1, 1,0 mL), y luego se agitaron a 50 °C durante 4 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para retirar el solvente y luego se diluyó con acetato de etilo, y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2, seguido de lavado con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10 %) para obtener el compuesto 694 (0,031 g, 59 %) como un aceite incoloro.

- 30 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 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 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 109: Compuesto 693

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

- 40 Se agregaron el material de partida 17 (0,050 g, 0,089 mmol), 3'-cloro-4'-fluoro-2-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (0,027 g, 0,081 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,003 g, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (0,019 g, 0,178 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v = 3/1, 0,5 mL) y se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 14 %) para obtener el compuesto 693 (0,036 g, 61 %) como un sólido espumoso amarillo pálido.

- 45 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,43 (d, 1H, J=5,3Hz), 8,23 (t, 1H, J=8,9Hz), 7,88 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,42 (dd, 1H, J=19,7, 8,0Hz), 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 (M<sup>+</sup> + H).



## Ejemplo 110: Compuesto 695

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

5 Se disolvieron el material de partida 693 (0,036 g, 0,050 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,010 g, 0,248 mmol) en dioxano/agua (v/v 4:1, 1,0 mL), y luego se agitaron a 50 °C durante 4 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para retirar el solvente y luego se diluyó con acetato de etilo, y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2, seguido de lavado con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 10 %) para obtener el compuesto 695 (0,018 g, 51 %) como un sólido espumoso blanco.

10 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,51 (d, 1H, J=4,6Hz), 8,31 (t, 1H, J=8,5Hz), 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, 2H, J=15,4Hz), 7,47 (dd, 1H, J=18,9, 8,0Hz), 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)

15 MS (ESI) m/z 718,1 (M<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 111: Compuesto 699

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,5'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

20 Se disolvieron el material de partida 17 (0,16 g, 0,28 mmol), 3'-cloro- 2,5'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo (0,06 g, 0,23 mmol), carbonato de sodio (0,06 g, 0,6 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7,5 mg, 0,01 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 5 % ~ 30 %) para obtener el compuesto 699 (67 mg, 56,7 %) como un aceite incoloro.

25 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); mezcla atropisomérica; 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=14,9Hz), 2,37-2,07 (m, 2H), 1,97, 1,76 (2s, 2H), 1,51, 1,34 (2t, 2H, J=6,4Hz), 1,06-0,94 (m, 6H), 0,37 (2d, 3H, J=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 682,2 (M<sup>+</sup> + H).

## 30 Ejemplo 112: Compuesto 702

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,5'-difluorobifenil-4-carboxílico

35 Se disolvieron el material de partida 699 (0,02 g, 0,03 mmol) e hidróxido de litio anhidro (3,3 mg, 0,14 mmol) en dioxano/agua (v/v 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron a 45 °C durante 12 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2. Luego, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:2) para obtener el compuesto 702 (11 mg, 59,1 %) como un aceite incoloro.

40 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 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=6,8Hz), 4,07 (d, 1H, J=15,0Hz), 3,96 (m, 1H), 3,81 (d, 1H, J=14,9Hz), 2,26 (m, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,04 (d, 6H, J=12,9Hz), 0,46 (d, 3H, J=6,7Hz)

MS (ESI) m/z 669,1 (M<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 113: Compuesto 700

45 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo

50 Se disolvieron el material de partida 17 (0,14 g, 0,25 mmol), 3'-cloro- 5'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (0,05 g, 0,2 mmol), carbonato de sodio (56,2 mg, 0,5 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (6,6 mg, 0,01 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 5 % ~ 30

%) para obtener el compuesto 700 (88 mg, 65 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 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=1,5Hz), 6,84 (m, 1H), 5,60 (d, 1H, J=8,1Hz), 4,07 (d, 1H, J=12,9Hz), 3,94 (m, 4H), 3,73 (d, 1H, J=14,9Hz), 2,33 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,52 (t, 2H, J=6,4Hz), 1,03 (d, 6H, J=15,4Hz), 0,43 (d, 3H, J=6,6Hz)

5 MS (ESI) m/z 664,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 114: Compuesto 703

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluorobifenil-4-carboxílico

10 Se disolvieron el material de partida 700 (0,02 g, 0,04 mmol) e hidróxido de litio anhidro (4,3 mg, 0,18 mmol) en dioxano/agua (v/v 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron a 45 °C durante 12 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2. Luego, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:2)

15 para obtener el compuesto 703 (15 mg, 63,8 %) como un aceite incoloro.

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

MS (ESI) m/z 650,1 (M<sup>+</sup> + H).

20 Ejemplo 115: Compuesto 701

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo

25 Se disolvieron el material de partida 17 (0,16 g, 0,28 mmol), 3'-cloro-2'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo (0,06 g, 0,2 mmol), carbonato de sodio (63,5 mg, 0,6 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (7,5 mg, 0,01 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 5 % ~ 30 %) para obtener el compuesto 701 (64 mg, 41,8 %) como un aceite incoloro.

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

MS (ESI) m/z 664,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 116: Compuesto 704

35 ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluorobifenil-4-carboxílico

40 Se disolvieron el material de partida 701 (0,02 g, 0,04 mmol) e hidróxido de litio anhidro (4,3 mg, 0,18 mmol) en dioxano/agua (v/v 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron a 45 °C durante 12 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2. Luego, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:2) para obtener el compuesto 704 (7 mg, 29,8 %) como un aceite incoloro.

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

MS (ESI) m/z 650,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 117: Compuesto 708

50 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Se disolvieron el material de partida 17 (0,050 g, 0,089 mmol), 3'-cloro-4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-carboxilato de metilo (0,021 g, 0,081 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,003 g, 0,004 mmol) y carbonato de sodio (0,019 g, 0,178 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3/1, 1,0 mL) y se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/ hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 708 (0,028 g, 51 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 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, 8,2Hz), 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=7,2Hz)

MS (ESI) m/z 664,3 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 118: Compuesto 709

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluorobifenil-4-carboxílico

Se disolvieron el material de partida 708 (0,012 g, 0,019 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,004 g, 0,093 mmol) en dioxano/agua (v/v 4:1, 1,0 mL), y luego se agitaron a 50 °C durante 4 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para retirar el solvente y luego se diluyó con acetato de etilo, y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2, seguido de lavado con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 50 %) para obtener el compuesto 709 (0,008 g, 64 %) como un líquido incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,21-8,15 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, J=12,6Hz), 7,61 (dd, 2H, J=20,0, 8,4Hz), 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<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 119: Compuesto 714

4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)piridin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo

Se agregaron el material de partida 17 (0,056 g, 0,099 mmol), 4-(4-cloropiridin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo (0,026 g, 0,099 mmol), carbonato de sodio (0,032 g, 0,298 mmol) y Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,003 g, 0,005 mmol) a dimetoxietano (0,9 mL)/agua (0,3 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 50 %) para obtener el compuesto deseado 714 (0,020 g, 30,5 %) como un aceite transparente.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,66 (d, 1H, J=4,8Hz), 7,94-7,85 (m, 3H), 7,70 (s, 2H), 7,41 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,18 (s, 1H), 7,07 (m, 1H), 5,60 (d, 1H, J=7,6Hz), 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=14,8Hz), 0,43 (d, 3H, J=6,0Hz)

MS (ESI) m/z 661,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 120: Compuesto 716

ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)piridin-2-il)-3-metilbenzoico

Se disolvieron el material de partida 714 (0,020 g, 0,030 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,025 g, 0,605 mmol) en dioxano (8 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Luego, se agregó ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 100 %) para obtener el compuesto deseado 716 (0,012 g, 61,3 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 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 (M<sup>+</sup> + H).

## Ejemplo 121: Compuesto 726

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-cloro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

5 Se agregaron el material de partida 17 (0,150 g, 0,267 mmol), 3'-bromo-4'-cloro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo (WO 2007/79186 A2) (0,136 g, 0,401 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,009 g, 0,013 mmol) y carbonato de sodio (0,085 g, 0,802 mmol) a dimetilformamida (0,8 mL)/agua (0,4 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 90 °C durante 20 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0% ~ 20%) para obtener el compuesto deseado 726 (0,030 g, 16,2 %) en una forma impura.

10 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 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 (M<sup>+</sup> + H).

## 15 Ejemplo 122: Compuesto 727

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-cloro-2-metilbifenil-4-carboxílico

20 Se disolvieron el material de partida 726 (0,020 g, 0,029 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,012 g, 0,288 mmol) en dioxano (4 mL)/agua (1 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Luego, se agregó ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante PTLC para obtener el compuesto deseado 727 (0,010 g, 51,0 %) como un sólido espumoso blanco.

25 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 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=8,1Hz), 4,17-3,95 (m, 2H), 3,53 (2d, 1H, J=14,8Hz), 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=5,0Hz)

MS (ESI) m/z 680,1 (M<sup>+</sup> + H).

Preparación de compuestos novedosos de acuerdo con el esquema de reacción 12

Compuesto intermedio 48: 4'-metoxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

30 Se disolvieron el material de partida ácido 4-metoxiborónico 46 (0,32 g, 2,12 mmol), 4-bromo-3-(trifluorometil)benzoato de metilo 47 (0,6 g, 2,12 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,07 g, 0,11 mmol) y carbonato de sodio (0,45 g, 4,24 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 4:1, 5 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub> 12 g, EtOAc/hexano = 0 % ~ 15 %) para obtener el compuesto 48 (0,46 g, 70 %) como un aceite incoloro.

35 Compuesto intermedio 49: 31-yodo-4'-metoxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

40 Se disolvieron el material de partida 48 (0,46 g, 1,48 mmol), yoduro (0,41 g, 1,63 mmol) y sulfato de plata (0,51 g, 1,63 mmol) en metanol (10 mL), y luego se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con una solución de tiosulfato de sodio saturado y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 15 %) para obtener el compuesto 49 (0,25 g, 39,1 %) como un sólido blanco.

45 Compuesto intermedio 50: 4'-metoxi-3'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

50 Se disolvieron el material de partida 49 (0,253 g, 0,580 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,22 g, 0,87 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,02 g, 0,03 mmol) y carbonato de sodio (0,18 g, 1,74 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL), y luego se agitaron a 80 °C durante 8 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 25 %) para obtener el compuesto 50 (75 mg, 29,6 %) como un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 51: 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

5 Se disolvieron el material de partida 50 (75 mg, 0,17 mmol), el compuesto 16 (0,09 g, 0,17 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (6,0 mg, 0,009 mmol) y carbonato de sodio (36 mg, 0,34 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron a 80 °C durante 3 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 30 %) para obtener el compuesto 51 (0,4 g, 31,3 %) como un aceite incoloro.

10 Ejemplo 123: Compuesto 618

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

15 Se disolvieron el material de partida 51 (0,04 g, 0,06 mmol) e hidróxido de litio anhidro (7,0 mg, 0,29 mmol) en dioxano/agua (v/v 4:1, 1,25 mL), y luego se agitaron a 50 °C durante 8 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con una solución de ácido clorhídrico 1 M y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 50 %) para obtener el compuesto 618 (20 mg, 47,4 %) como un aceite incoloro.

20 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 2:3 mezcla atropisomérica; δ 8,50 (d, 0,6H, J=1,1Hz), 8,48 (d, 0,4H, J=1,1Hz), 8,29 (dd, 0,6H, J=6,0, 1,2Hz), 8,26 (dd, 0,4H, J=6,0, 1,2Hz), 7,88 (s, 1H), 7,77 - 7,74 (m, 2H), 7,49 (d, 0,6H, J=6,0Hz), 7,42 (d, 0,4H, J=6,0Hz), 7,24 (d, 0,4H, J=1,6Hz), 7,22 (d, 0,6H, J=1,6Hz), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,96 (d, 0,4H, J=8,6Hz), 6,92 (d, 0,6H, J=8,6Hz), 5,66-5,62(m, 1H), 4,07-3,90 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 3H), 3,69 (d, 0,6H, J=10,9Hz), 3,54 (d, 0,4H, J=11,2Hz), 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=4,9Hz), 0,35 (d, 1,8H, J=4,9Hz)

25 MS (ESI) m/z 730,1 (M<sup>+</sup> + H).

Preparación de compuestos novedosos de acuerdo con el esquema de reacción 13

Compuesto intermedio 53a: 2-(3-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de etilo

30 Se disolvieron el material de partida 52 (0,31 g, 1,01 mmol), el compuesto 8 (0,12 g, 1,0 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,04 g, 0,05 mmol) y carbonato de sodio (0,27 g, 2,5 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 12 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 5 %) para obtener el compuesto 53a (0,25 g, 84,9 %) como un aceite incoloro.

35 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 7,22 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H, J=2,6, 1,6Hz), 7,00 (m, 1H), 3,89 (q, 2H, J=7,2Hz), 2,37 (m, 2H), 2,21 (t, 2H, J=2,4Hz), 1,49 (t, 2H, J=6,4Hz), 1,01 (s, 6H), 0,89 (t, 3H, J=7,2Hz).

Compuesto intermedio 53b: 2-(3-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de etilo

40 Se disolvieron el material de partida 52 (0,51 g, 1,66 mmol), el compuesto 8 (0,20 mL, 1,62 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,07 g, 0,08 mmol) y carbonato de sodio (0,44 g, 4,14 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v 3:1, 12 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 5% ~ 35 %) para obtener el compuesto 53b (0,37 g, 71,9 %) como un aceite incoloro.

45 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 6,97 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, J=1,4Hz), 6,75 (m, 1H), 3,93 (q, 2H, J=7,2Hz), 2,34 (m, 2H), 2,20 (t, 2H, J=2,4Hz), 1,48 (t, 2H, J=6,4Hz), 0,99 (s, 6H), 0,93 (t, 3H, J=7,2Hz).

Compuesto intermedio 54a: 2-(3-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

50 Se disolvieron el material de partida 53a (0,25 g, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), y se agregó hidruro de aluminio y litio (2,6 mL) por goteo a esto a 0 °C, seguido de agitación durante la noche a temperatura ambiente. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente, mediante lo cual se obtuvo un compuesto de alcohol (0,17 g, 79,4 %) como un aceite incoloro, que luego se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

El compuesto de alcohol (0,17 g, 0,68 mmol) preparado como se describió anteriormente se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y se agregó DMP (0,43 g, 1,02 mmol) por goteo a esto. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 5 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 54a (0,13 g, 74,7 %) como un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 54b: 2-(3-cloro-5-fluorofenil)-5,5- dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

Se agregaron el material de partida 53b (0,31 g, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL), y se agregó hidruro de aluminio y litio (1,5 mL) por goteo a esto a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente, mediante lo cual se obtuvo un compuesto de alcohol (0,29 g, 100 %) como un aceite incoloro, que luego se utilizó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

El compuesto de alcohol (0,29 g, 1,06 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (10 mL) y se agregó periodinano de Dess Martin (DMP) (0,68 g, 1,60 mmol) por goteo a esto. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 5 % ~ 25 %) para obtener el compuesto 54b (0,15 g, 53 %) como un aceite amarillo.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 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=2,1Hz), 1,54 (t, 2H, J=6,4Hz), 0,99 (s, 6H).

Compuesto intermedio 55a: (1R,2S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-((2-(3-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metilamino)propan-1-ol

Se disolvieron el material de partida 54a (0,13 g, 0,51 mmol), compuesto de aminoalcohol 4 (0,17 g) y ácido acético (0,03 mL) en cloruro de metileno (10 mL), y se agregó cianoborohidruro de sodio (33,5 mg) por goteo a esto a temperatura ambiente, seguido de agitación durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente, mediante lo cual se obtuvo el compuesto 55a (0,28 g, 100 %) como un aceite incoloro sin purificación adicional.

Compuesto intermedio 55b: (1R,2S)-1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-2-((2-(3-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metilamino)propan-1-ol

Se disolvieron el material de partida 54b (0,15 g, 0,55 mmol), compuesto de aminoalcohol 4 (0,19 g) y ácido acético (0,03 mL) en cloruro de metileno (10 mL), y se agregó cianoborohidruro de sodio (36,2 mg) por goteo a esto a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 3 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente, mediante lo cual se obtuvo el compuesto 55b (0,33 g, 100 %) como un aceite amarillo sin purificación adicional.

Compuesto intermedio 56a: (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(3-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

Se disolvió el material de partida 55a (0,28 g, 0,54 mmol) en cloruro de metileno (5 mL), y se agregaron diisopropiletilamina (0,56 mL) y trifosgeno (0,1 g) a esto, seguido de agitación durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 5 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 56a (0,19 g, 63,3 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 7,85 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,09 (t, 1H, J=1,8Hz), 6,98 (dt, 1H, J=7,0, 1,6Hz), 5,59 (d, 1H, J=8,2Hz), 4,01 (d, 1H, J=14,8Hz), 3,89 (m, 1H), 3,64 (d, 1H, J=14,8Hz), 2,37-2,25 (m, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,49 (t, 2H, J=6,4Hz), 1,00 (m, 6H), 0,39 (d, 3H, J=6,6Hz)

MS (ESI) m/z 546,1 (M<sup>+</sup> + H).

Compuesto intermedio 56b: (4S, 5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(3-cloro-5-fluorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

Se disolvió el material de partida 55b (0,33 g, 0,61 mmol) en cloruro de metileno (5 mL), y se agregaron diisopropiletilamina (0,64 mL) y trifosgeno (0,1 g) a esto, seguido de agitación durante la noche. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se

secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 5 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 56b (0,17 g, 48,9 %) como un aceite incoloro.

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

Ejemplo 124: Compuesto 649

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

10 Se disolvieron el material de partida 56a (0,13 g, 0,24 mmol), pinacol éster de ácido borónico 57 (0,08 g, 0,29 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (8,0 mg, 0,01 mmol) y carbonato de sodio (0,06 g, 0,57 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 5 % ~ 30 %) para obtener el compuesto 649 (15 mg, 9,5 %) como un aceite incoloro.

MS (ESI) m/z 660,3 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 125: Compuesto 648

20 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

25 Se disolvieron el material de partida 56b (0,07 g, 0,13 mmol), pinacol éster de ácido borónico 57 (0,04 g, 0,15 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (4,0 mg, 0,006 mmol) y carbonato de sodio (0,03 g, 0,3 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:4) para obtener el compuesto 648 (21 mg, 24,6 %) como un aceite incoloro.

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

MS (ESI) m/z 678,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 126: Compuesto 651

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metilbifenil-4-carboxílico

35 Se disolvieron el material de partida 649 (0,02 g, 0,02 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (3,0 mg, 0,11 mmol) en dioxano/agua (v/v 3:1, 4 mL), y luego se agitaron durante la noche a 45 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:2) para obtener el compuesto 651 (6,4 mg, 40,9 %) como un aceite incoloro.

40 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J=8,0Hz), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,39 (t, 1H, J=7,6Hz), 7,22 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J=7,6Hz), 7,00 (s, 1H), 5,59 (d, 1H, J=8,0Hz), 4,06 (d, 1H, J=14,6Hz), 3,78 (m, 1H), 3,77 (d, 1H, J=14,7Hz), 2,46-2,27 (m, 5H), 1,95 (s, 2H), 1,51 (t, 2H, J=6,2Hz), 1,04, 1,01 (2s, 6H), 0,37 (d, 3H, J=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 646,2 (M<sup>+</sup> + H).

45 Ejemplo 127: Compuesto 650

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxílico

50 Se disolvieron el material de partida 648 (0,02 g, 0,03 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (4,0 mg, 0,15 mmol) en dioxano/agua (v/v 3:1, 4 mL), y luego se agitaron durante la noche a 45 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión

reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, hexano/EtOAc = 1:2) para obtener el compuesto 650 (5,5 mg, 30,6 %) como un aceite incoloro.

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

MS (ESI) m/z 664,2 (M<sup>+</sup> + H).

Preparación de compuestos novedosos de acuerdo con la fórmula de reacción 14

Ejemplo 128: Compuesto 642

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se disolvieron el material de partida 59 (0,26 g, 0,39 mmol), ácido borónico 60 (0,09 g, 0,43 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (13 mg, 0,02 mmol) y carbonato de sodio (0,12 g, 1,17 mmol) en dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 4 mL), y luego se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 20 %) para obtener el compuesto 642 (0,12 g, 41,6 %) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 1:1,40 mezcla atropisomérica; δ 8,14 (d, 0,6H, J=1,6Hz), 8,10 (d, 0,4H, J=1,6Hz), 7,96 (dd, 0,6H, J=8,0, 1,7Hz), 7,92 (dd, 0,4H, J=8,0, 1,7Hz), 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=8,5Hz), 6,92 (d, 0,6H, J=8,5Hz), 5,59 (d, 1H, J=8,1Hz), 4,00-3,89 (m, 5H), 3,84-3,81 (m, 3H), 3,70 (d, 0,6H, J=14,7Hz), 3,53 (d, 0,4H, J=14,7Hz), 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=6,5Hz), 0,36 (d, 1,8H, J=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 710,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 129: Compuesto 643

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico

Se disolvieron el material de partida 642 (0,02 g, 0,03 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (6,0 mg, 0,14 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 0,5 mL), y luego se agitaron durante la noche a 45 °C. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para retirar el solvente, y luego se diluyó con acetato de etilo, y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2, seguido de lavado con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH = 5 %) para obtener el compuesto 643 (19 mg, 95,9 %) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 1:1,4 mezcla atropisomérica; δ 8,19 (d, 0,6H, J=1,6Hz), 8,16 (d, 0,4H, J=1,6Hz), 8,01 (dd, 0,6H, J=8,0, 1,7Hz), 7,98 (dd, 0,4H, J=8,0, 1,7Hz), 7,85-7,84 (m, 1H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,43 (d, 0,6H, J=8,0Hz), 7,37 (d, 0,4H, J=8,0Hz), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,96 (d, 0,4H, J=8,6Hz), 6,92 (d, 0,6H, J=8,6Hz), 5,59 (d, 1H, J=8,1Hz), 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=6,5Hz), 0,36 (d, 1,8H, J=6,5 Hz)

MS (ESI) m/z 696,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 130: Compuesto 728

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregaron (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(2-cloro-5-yodofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-oxooxazolidin-2-ona (0,030 g, 0,045 mmol), metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzoato (0,015 g, 0,045 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,002 g, 0,002 mmol) y carbonato de sodio (0,014 g, 0,134 mmol) a dimetilformamida (0,8 mL)/agua (0,4 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 90 °C durante 20 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro para retirar y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto observado 728 (0,025 g, 76,5 %) en forma impura.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 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<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 131: Compuesto 729

5 ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

10 Se disolvieron el material de partida 728 (0,018 g, 0,024 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,010 g, 0,241 mmol) en dioxano (4 mL)/agua (1 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Luego, se agregó ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El concentrado se purificó y concentró mediante PTLC para obtener el compuesto deseado 729 (0,010 g, 56,6 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 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=7,8Hz), 4,15-3,93 (m, 2H), 3,54 (2d, 1H, J=14,9Hz), 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)

15 MS (ESI) m/z 734,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 132: Compuesto 738

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo

20 Se agregaron (4S, 5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2'-fluoro-5'-yodo-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona (0,067 g, 0,102 mmol), ácido (2-cloro-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (0,024 g, 0,112 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,007 g, 0,010 mmol) y acetato de potasio (0,001 g, 0,307 mmol) a dimetilformamida/agua (v/v = 2/1, 0,6 mL) y se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 20 %) para obtener el compuesto 738 (0,024 g, 34 %) como un aceite incoloro.

25 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,15 (dd, 1H, J=11,9, 1,2Hz), 8,00-7,95 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, 2H, J=15,5Hz), 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)

30 MS (ESI) m/z 698,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 133: Compuesto 739

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-fluorobifenil-4-carboxílico

35 Se disolvieron el material de partida 738 (0,024 g, 0,035 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,007 g, 0,174 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 1,0 mL), y luego se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para retirar el solvente, luego de lo cual se diluyó con acetato de etilo, y se agregó solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2, seguido de lavado con agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5 %) para obtener el compuesto 739 (0,016 g, 67 %) como un sólido espumoso blanco.

40 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,24-8,21 (m, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, 2H, J=15,5Hz), 7,44 (dd, 1H, J=18,5, 8,0Hz), 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)

45 MS (ESI) m/z 684,1 (M<sup>+</sup> + H).

Preparación de compuestos novedosos de acuerdo con el esquema de reacción 15

Compuesto intermedio 62a: (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((3'-cloro-4'-fluoro-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

50 Se agregaron el material de partida 16 (0,500 g, 0,972 mmol), ácido (3-cloro-4-fluorofenil)borónico (0,186 g, 1,069 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,032 g, 0,049 mmol) y carbonato de sodio (0,227 g, 2,139 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v =

3/1, 1,0 mL) y se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 62a (0,455 g, 83 %) como un sólido espumoso amarillo pálido.

Compuesto intermedio 62b: (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(3-cloro-5-metoxifenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metoxiazolidin-2-ona Se agregaron el material de partida 16 (0,500 g, 2,682 mmol), ácido 3-cloro-5-metoxifenilborónico (1,380 g, 2,682 mmol), Pd(di-t-Bupf)Cl<sub>2</sub> (0,087 g, 0,134 mmol) y carbonato de sodio (0,569 g, 5,365 mmol) a dimetoxietano (6 mL)/agua (2 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó y concentró mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 15 %) para obtener el compuesto deseado 62b (0,900 g, 58,3 %) como un sólido espumoso pardo.

Compuesto intermedio 62c: (4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(5-cloro-2-fluorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

Se agregaron el material de partida 16 (0,300 g, 0,583 mmol), ácido 5-cloro-2-fluorofenilborónico (0,153 g, 0,875 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,019 g, 0,029 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,185 g, 1,750 mmol) a dimetoxietano (0,9 mL)/agua (0,3 mL) y se agitaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó y concentró mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, cartucho; EtOAc/hexano = 0 % ~ 10 %) para obtener el compuesto 62c (0,250 g, 76,0 %) como un aceite pardo.

Compuesto intermedio 62d: 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metil-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregaron el material de partida 16 (0,500 g, 0,972 mmol), ácido 3-cloro-5-(trifluorometil)fenilborónico (0,327 g, 1,458 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,034 g, 0,049 mmol) y carbonato de sodio (0,309 g, 2,917 mmol) a dimetilformamida (2 mL)/agua (1 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 100 °C durante 20 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto deseado 62d (0,380 g, 63,7 %) como un aceite incoloro.

Ejemplo 134: Compuesto 670

5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregaron el compuesto 62a (0,100 g, 0,177 mmol), ácido (4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (0,048 g, 0,266 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,006 g, 0,009 mmol) y carbonato de sodio (0,056 g, 0,532 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v = 3/1, 1,0 mL) y se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 10 %) para obtener el compuesto 670 (0,087 g, 74 %) como un aceite amarillo pálido.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,09 (d, 2H, J=6,7Hz), 7,86 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,57 (dd, 2H, J=8,4, 1,4Hz), 7,18-7,06 (m, 3H), 5,60 (d, 1H, J=8,0Hz), 4,07 (d, 1H, J=15,5Hz), 3,95-3,90 (m, 4H), 3,72 (d, 1H, J=15,0Hz), 2,43-2,25 (m, 2H), 1,94 (s, 2H), 1,51 (t, 2H, J=6,4Hz), 1,03 (d, 6H, J=15,7Hz), 0,41 (d, 3H, J=6,6Hz)

MS (ESI) m/z 664,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 135: Compuesto 679

ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluorobifenil-4-carboxílico

Se disolvieron el material de partida 670 (0,078 g, 0,117 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,025 g, 0,587 mmol) en dioxano/agua (v/v 4:1, 1,0 mL), y luego se agitaron a 50 °C durante 4 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para retirar el solvente y luego se diluyó con acetato de etilo, y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2, seguido de lavado con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC

preparativa (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5 %) para obtener el compuesto 679 (0,024 g, 31 %) como un aceite blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,02-8,00 (m, 3H), 7,93 (s, 2H), 7,52 (d, 2H, J=7,5Hz), 7,29 (d, 1H, J=6,9Hz), 7,18 (d, 2H, J=8,2Hz), 5,82 (d, 1H, J=8,3Hz), 4,18-4,14 (m, 1H), 3,99 (d, 1H, J=14,6Hz), 3,77 (d, 1H, J=14,7Hz), 2,47-2,31 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,05 (d, 6H, J=22,6Hz), 0,44 (d, 3H, J=6,5Hz)

5 MS (ESI) m/z 650,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 136: Compuesto 671

5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

10 Se agregaron el compuesto 62a (0,100 g, 0,177 mmol), 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,075 g, 0,266 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,006 g, 0,009 mmol) y carbonato de sodio (0,056 g, 0,532 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v = 3/1, 1,0 mL) y se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 10 %) para obtener el compuesto 671 (0,039 g, 33 %) como un aceite incoloro.

15 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; 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=8,1Hz), 4,08 (d, 1H, J=11,1Hz), 3,95 (s, 3H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,73 (d, 1H, J=14,8Hz), 2,42-2,24 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,50 (t, 2H, J=6,5Hz), 1,02 (d, 6H, J=13,9Hz), 0,38 (d, 3H, J=5,4Hz)

MS (ESI) m/z 682,1 (M<sup>+</sup> + H).

20 Ejemplo 137: Compuesto 680

ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-difluorobifenil-4-carboxílico

25 Se disolvieron el compuesto 671 (0,029 g, 0,042 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,009 g, 0,211 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 1,0 mL), y luego se agitaron a 50 °C durante 4 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para retirar el solvente y luego se diluyó con acetato de etilo, y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2, seguido de lavado con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5 %) para obtener el compuesto 680 (0,011 g, 38 %) como un aceite incoloro.

30 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 7,97-7,87 (m, 3H), 7,74 (s, 2H), 7,50 (t, 1H, J=7,3Hz), 7,16 (d, 3H, J=7,5Hz), 5,59 (d, 1H, J=8,1Hz), 4,06 (d, 1H, J=14,9Hz), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,74 (d, 1H, J=14,7Hz), 2,43-2,26 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,51 (t, 2H, J=6,4Hz), 1,02 (d, 6H, J=13,7Hz), 0,40 (d, 3H, J=6,6Hz)

MS (ESI) m/z 668,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 138: Compuesto 672

35 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

40 Se agregaron el compuesto 62a (0,100 g, 0,177 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,073 g, 0,266 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,006 g, 0,009 mmol) y carbonato de sodio (0,056 g, 0,532 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v = 3/1, 1,0 mL) y se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 10 %) para obtener el compuesto 672 (0,073 g, 61 %) como un aceite incoloro.

45 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 7,95-7,87 (m, 3H), 7,73 (s, 2H), 7,23 (d, 1H, J=7,9Hz), 7,11 (d, 2H, J=8,2Hz), 6,98 (d, 1H, J=7,2Hz), 5,62 (d, 1H, J=8,2Hz), 4,06 (d, 1H, J=14,8Hz), 3,93 (s, 3H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,74 (d, 1H, J=14,7Hz), 2,43-2,28 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,94 (s, 2H), 1,50 (t, 2H, J=6,5Hz), 1,02 (d, 6H, J=14,6Hz), 0,41 (d, 3H, J=6,6Hz)

MS (ESI) m/z 678,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 139: Compuesto 681

50 ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxílico

Se disolvieron el compuesto 672 (0,100 g, 0,148 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,031 g, 0,738 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 1,0 mL), y luego se agitaron a 50 °C durante 4 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para retirar el solvente y luego se diluyó con acetato de etilo, y se agregó una solución de ácido clorhídrico 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2, seguido de lavado con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5 %) para obtener el compuesto 681 (0,024 g, 25 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,03-7,96 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,27 (d, 1H, J=1,3Hz), 7,12 (dd, 2H, J=7,3, 1,0Hz), 6,99 (d, 1H, J=7,2Hz), 5,62 (d, 1H, J=8,1Hz), 4,07 (d, 1H, J=15,2Hz), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,75 (d, 1H, J=14,7Hz), 2,42-2,28 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,95 (s, 2H), 1,51 (t, 2H, J=6,5Hz), 1,02 (d, 6H, J=14,7Hz), 0,42 (d, 3H, J=6,5 Hz)

MS (ESI) m/z 664,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 140: Compuesto 686

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregaron el material de partida 62b (0,100 g, 0,174 mmol), ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,034 g, 0,191 mmol), Pd(di-t-Bupf)Cl<sub>2</sub> (0,006 g, 0,009 mmol) y carbonato de sodio (0,037 g, 0,347 mmol) a dimetoxietano (1 mL)/agua (0,3 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y concentró mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 686 (0,100 g, 85,2 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,10 (d, 2H, J=1,5Hz), 7,85 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,61 (d, 2H, J=7,7Hz), 7,02 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,60 (d, 1H, J=6,1Hz), 3,90-4,06 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (d, 1H, J=11,1Hz), 2,05-2,45 (m, 2H), 1,95-2,00 (m, 2H), 1,52 (t, 2H, J=4,8Hz), 1,01-1,06 (m, 6H), 0,43 (d, 3H, J=4,9Hz)

MS (ESI) m/z 676,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 141: Compuesto 687

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-metoxibifenil-4-carboxílico

Se disolvieron el material de partida 686 (0,100 g, 0,148 mmol) e hidróxido de litio anhidro (0,018 g, 0,740 mmol) en dioxano (1 mL)/agua (0,25 mL) a 50 °C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. Luego, se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y concentró mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 35 %) para obtener el compuesto deseado 687 (0,045 g, 46,0 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 7,98-8,00 (m, 3H), 7,92 (s, 2H), 7,58 (d, 2H, J=6,2Hz), 7,09 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,80 (d, 1H, J=6,2Hz), 4,15-4,20 (m, 1H), 3,99 (d, 1H, J=11,1Hz), 3,79-3,84 (m, 4H), 2,33-2,49 (m, 2H), 1,98 (dd, 2H, J=28,5, 12,5Hz), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,00 (d, 6H, J=11,2Hz), 0,44 (d, 3H, J=4,9Hz)

MS (ESI) m/z 662,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 142: Compuesto 688

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregaron el material de partida 62b (0,100 g, 0,174 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,072 g, 0,260 mmol), Pd(di-t-Bupf)Cl<sub>2</sub> (0,006 g, 0,009 mmol) y carbonato de sodio (0,037 g, 0,347 mmol) a dimetoxietano (1 mL)/agua (0,3 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, acetato de etilo/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto deseado 688 (0,070 g, 58,5 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 7,93 (s, 1H), 7,86-7,88 (m, 2H), 7,74 (s, 2H), 7,23 (d, 1H, J=6,0Hz), 6,72 (s, 1H), 6,62-6,64 (m, 2H), 5,61 (d, 1H, J=6,1Hz), 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=4,9Hz), 1,02 (d, 6H, J=10,6Hz), 0,43 (d, 3H, J=4,9 Hz)

MS (ESI) m/z 690,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 143: Compuesto 689

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico

5 Se disolvieron el compuesto 688 (0,072 g, 0,104 mmol) e hidróxido de litio anhidro (0,013 g, 0,522 mmol) en dioxano (1 mL)/agua (0,25 mL) a 50 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. Luego, se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y concentró mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 35 %) para obtener el compuesto 689 (0,035 g, 49,6 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 8,01 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, J=6,0Hz), 7,87 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,26-7,28 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,65 (d, 2H, J=5,1Hz), 5,61 (d, 1H, J=8,1Hz), 4,08 (d, 1H, J=10,7Hz), 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=4,7Hz), 1,03 (d, 6H, J=13,8Hz), 0,38 (d, 3H, J=6,4Hz)

MS (ESI) m/z 676,2 (M<sup>+</sup> + H).

15 Ejemplo 144: Compuesto 690

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-5'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo

20 Se agregaron el material de partida 62b (0,100 g, 0,174 mmol), 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,073 g, 0,260 mmol), Pd(di-t-Bupf) Cl<sub>2</sub> (0,006 g, 0,009 mmol) y carbonato de sodio (0,037 g, 0,347 mmol) a dimetoxietano (1 mL)/agua (0,3 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y concentró mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto deseado 690 (0,060 g, 49,8 %) como un aceite incoloro.

25 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 7,85-7,88 (m, 2H), 7,76 (d, 1H, J=13,4Hz), 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=12,8Hz), 0,40 (d, 3H, J=6,8Hz)

MS (ESI) m/z 694,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 145: Compuesto 691

30 ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-5'-metoxibifenil-4-carboxílico

35 Se disolvieron el material de partida 690 (0,062 g, 0,089 mmol) e hidróxido de litio anhidro (0,011 g, 0,447 mmol) en dioxano (1 mL)/agua (0,25 mL) a 50 °C y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 8 horas. Luego, se agregó una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó y concentró mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 35 %) para obtener el compuesto deseado 691 (0,010 g, 16,5 %) como un sólido espumoso pardo.

40 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ; δ 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,80 (d, 1H, J=9,1Hz), 7,70 (d, 1H, J=11,9Hz), 7,44 (t, 1H, J=7,9Hz), 7,00 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,80 (d, 1H, J=8,2Hz), 4,11-4,18 (m, 1H), 3,98 (d, 1H, J=14,8Hz), 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=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 680,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 146: Compuesto 724

45 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo

50 Se agregaron el material de partida 62c (0,240 g, 0,426 mmol), ácido (2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil)borónico (0,093 g, 0,468 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,014 g, 0,021 mmol) y carbonato de sodio (0,099 g, 0,936 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v = 3/1, 2,0 mL) y se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>,

EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 724 (0,149 g, 51 %) como un sólido espumoso blanco.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  7,92-7,88 (m, 2H), 7,85-7,77 (m, 3H), 7,54-7,44 (m, 2H), 7,33 (dd, 1H,  $J=16,2, 7,0\text{Hz}$ ), 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)

5 MS (ESI)  $m/z$  682 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

Ejemplo 147: Compuesto 722

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,4'-difluorobifenil-4-carboxílico

10 Se disolvieron el material de partida 724 (0,126 g, 0,185 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,039 g, 0,926 mmol) en dioxano/agua (v/v 4:1, 2,0 mL), y luego se agitaron a 50 °C durante 2 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para retirar el solvente y luego se diluyó con acetato de etilo, y se agregó una solución de HCl 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2, seguido de lavado con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/hexano = 0 % ~ 30 %) para obtener el compuesto 722 (0,093 g, 75 %) como un sólido espumoso blanco.

15  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  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 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

20 Ejemplo 148: Compuesto 725

5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

25 Se agregaron el compuesto 62a (0,140 g, 0,248 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo (0,090 g, 0,273 mmol), Pd(dbpf) $\text{Cl}_2$  (0,008 g, 0,012 mmol) y carbonato de sodio (0,058 g, 0,546 mmol) a dimetilformamida/agua (v/v = 2/1, 1.0 mL) y se agitaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 5 minutos. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y luego se lavó con agua y salmuera. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante MPLC ( $\text{SiO}_2$ , EtOAc/hexano = 0 % ~ 10 %) para obtener el compuesto 725 (0,086 g, 47 %) como un aceite amarillo.

30  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  8,47 (d, 1H,  $J=7,1\text{Hz}$ ), 8,27 (t, 1H,  $J=8,6\text{Hz}$ ), 7,89 (d, 1H,  $J=4,7\text{Hz}$ ), 7,74 (d, 2H,  $J=9,4\text{Hz}$ ), 7,53 (t, 1H,  $J=7,9\text{Hz}$ ), 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)

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

Ejemplo 149: Compuesto 723

ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

40 Se disolvieron el compuesto 725 (0,086 g, 0,118 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,025 g, 0,588 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 1,0 mL), y luego se agitaron a 50 °C durante 4 horas. Después de completar la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para retirar el solvente y luego se diluyó con acetato de etilo, y se agregó una solución de HCl 1 M por goteo a esto hasta que se alcanzó un pH de 2, seguido de lavado con agua. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para retirar el solvente. El residuo se purificó mediante TLC preparativa ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  = 5 %) para obtener el compuesto 723 (0,027 g, 32 %) como un sólido espumoso blanco.

45  $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  8,55 (d, 1H,  $J=7,2\text{Hz}$ ), 8,35 (t, 1H,  $J=8,5\text{Hz}$ ), 7,89 (d, 1H,  $J=4,4\text{Hz}$ ), 7,75 (d, 2H,  $J=10,0\text{Hz}$ ), 7,58 (t, 1H,  $J=7,8\text{Hz}$ ), 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)

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

Ejemplo 150: Compuesto 743

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metil-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregaron el compuesto 63d (0,100 g, 0,163 mmol), 6-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,090 g, 0,326 mmol), carbonato de sodio (0,052 g, 0,489 mmol) y Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,005 g, 0,008 mmol) a dimetilformamida (0,8 mL)/agua (0,4 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 100 °C durante 20 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto deseado 743 (0,075 g, 63,3 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,98 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H, J=7,7, 1,5Hz), 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=8,1Hz), 4,11-3,92 (m, 5H), 3,67 (d, 1H, J=14,9Hz), 2,53-2,29 (m, 5H), 1,99 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,05 (m, 6H), 0,42 (d, 3H, J=6,6Hz)

MS (ESI) m/z 728,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 151: Compuesto 744

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-netil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metil-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

Se disolvieron el material de partida 743 (0,070 g, 0,096 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,040 g, 0,962 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro para retirar el agua, luego de lo cual se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 50 %) para obtener el compuesto deseado 744 (0,046 g, 67,0 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,06 (s, 1H), 8,01 (dd, 1H, J=7,9, 1,5Hz), 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=7,9Hz), 4,11 (d, 1H, J=14,9Hz), 3,96 (t, 1H, J=7,2Hz), 3,68 (d, 1H, J=14,9Hz), 2,50-2,31 (m, 5H), 1,99 (s, 2H), 1,56 (t, 2H, J=6,4Hz), 1,06 (d, 6H, J=15,5Hz), 0,44 (d, 3H, J=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 714,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 152: Compuesto 745

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

Se agregaron el material de partida 6d (0,050 g, 0,081 mmol), metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,043 g, 0,163 mmol), carbonato de sodio (0,026 g, 0,244 mmol) y Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,003 g, 0,004 mmol) a dimetilformamida (0,8 mL)/agua (0,4 mL) y se agitaron con irradiación de microondas a 100 °C durante 20 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro para retirar el agua y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto deseado 745 (0,050 g, 86,0 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 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=7,7Hz), 4,13 (m, 1H), 3,97 (m, 4H), 3,66 (d, 1H, J=14,9Hz), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,57 (t, 2H, J=6,2Hz), 1,07 (d, 6H, J=14,6Hz), 0,44 (d, 3H, J=6,3Hz)

MS (ESI) m/z 714,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 153: Compuesto 746

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

Se disolvieron el material de partida 745 (0,045 g, 0,063 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,026 g, 0,631 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro para retirar el agua, luego de lo cual se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó y concentró mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 50 %) para obtener el compuesto deseado 746 (0,021 g, 47,6 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,23 (dd, 2H, J=6,7, 1,8Hz), 7,88 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,71 (dd, 2H, J=6,7, 1,8Hz), 7,57 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,62 (d, 1H, J=8,1Hz), 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=6,4Hz), 1,08 (d, 6H, J=14,1Hz), 0,44 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 700,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 154: Compuesto 747

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo

- 5 Se agregaron el material de partida 63d (0,050 g, 0,081 mmol), 6-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (0,046 g, 0,163 mmol), carbonato de sodio (0,026 g, 0,244 mmol) y Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,003 g, 0,004 mmol) a dimetilformamida (0,8 mL)/agua (0,4 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 100 °C durante 20 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto deseado 747 (0,058 g, 97,3 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 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=20,0Hz), 4,09 (d, 1H, J=14,9Hz), 3,97 (s, 4H), 3,68 (d, 1H, J=14,9Hz), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,55 (t, 2H, J=6,4Hz), 1,08-1,04 (m, 6H), 0,41 (d, 3H, J=6,4Hz)

- 15 MS (ESI) m/z 732,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 155: Compuesto 748

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

- 20 Se disolvieron el material de partida 747 (0,044 g, 0,060 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,025 g, 0,601 mmol) en 1,4-dioxano (8 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro, luego de lo cual se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó y concentró mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 50 %) para obtener el compuesto deseado 748 (0,030 g, 69,5 %) como un aceite incoloro.

- 25 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,02 (dd, 1H, J=8,0, 1,5Hz), 7,92 (dd, 1H, J=10,8, 1,4Hz), 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=7,8Hz), 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=6,3Hz), 1,07 (d, 6H, J=14,0Hz), 0,41 (m, 3H)

MS (ESI) m/z 718,1 (M<sup>+</sup> + H).

Preparación de compuestos novedosos de acuerdo con el esquema de reacción 16

- 30 Ejemplo 156: Compuesto 682

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxamida

- 35 Se agregaron el material de partida 554 (1,370 g, 2,028 mmol), cloruro de tionilo (0,221 mL, 3,041 mmol) y dimetilformamida (0,156 mL, 2,028 mmol) a diclorometano (30 ml), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, luego de lo cual se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), y se agregaron 2-3 gotas de amoníaco acuoso a esto, seguido de agitación durante 5 minutos. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 0 % ~ 5 %) para obtener el compuesto 682 (1,180 g, 86,3 %) como un sólido blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,40 mezcla atropisomérica; 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=14,5Hz), 3,51 (d, 0,4H, J=14,8Hz), 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=6,6Hz), 0,35 (d, 1,7H, J=6,5Hz)

- 45 MS (ESI) m/z 675,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 157: Compuesto 740

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxibifenil-4-carboxamida

- 50 Se disolvieron el material de partida 643 (0,01 g, 0,014 mmol), cloruro de tionilo (0,002 mL, 0,022 mmol) y dimetilformamida (0,001 g, 0,007 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de



reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Luego, se agregó amoníaco acuoso a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 16 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro, luego de lo cual se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó y concentró mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 50 %) para obtener el compuesto deseado 740 (0,006 g, 60,1 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 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=8,6Hz), 6,20-5,80 (m, 2H), 5,61 (2d, 1H, J=5,5Hz), 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=6,6Hz)

10 MS (ESI) m/z 695,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 158: Compuesto 741

5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxamida

15 Se disolvieron el material de partida 681 (0,010 g, 0,014 mmol), cloruro de tionilo (0,002 mL, 0,022 mmol) y dimetilformamida (0,001 g, 0,007 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Luego, se agregó amoníaco acuoso a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 16 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro, luego de lo cual se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó y concentró mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 50 %) para obtener el compuesto deseado 741 (0,007 g, 70,1 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 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=8,1Hz), 4,10-3,87 (m, 2H), 3,75 (d, 1H, J=14,7Hz), 2,23-2,20 (m, 5H), 1,91 (m, 2H), 1,53 (t, 2H, J=6,5Hz), 1,00 (m, 6H), 0,43 (d, 3H, J=6,5Hz)

25 MS (ESI) m/z 663,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 159: Compuesto 742

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxamida

30 Se disolvieron el material de partida 695 (0,010 g, 0,014 mmol), cloruro de tionilo (0,002 mL, 0,021 mmol) y dimetilformamida (0,001 g, 0,007 mmol) en cloruro de metileno (3 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Luego, se agregó amoníaco acuoso a la mezcla de reacción a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 16 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de magnesio anhidro, luego de lo cual se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó y concentró mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 50 %) para obtener el compuesto deseado 742 (0,008 g, 80,1 %) como un aceite incoloro.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 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=7,9Hz), 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=6,3Hz)

40 MS (ESI) m/z 717,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 160: Compuesto 754

(4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(4'-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-4-fluoro-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

45 Se disolvieron el compuesto 695 (0,072 g, 0,100 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (0,014 g, 0,110 mmol), EDC (0,038 g, 0,201 mmol) y HOBt (0,027 g, 0,201 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) a temperatura ambiente, y se agregó diisopropiletilamina (0,088 mL, 0,502 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante la noche a la misma temperatura. Se agregó agua a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 33 %) para obtener el compuesto 754 (0,062 g, 78 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 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 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 161: Compuesto 755

(4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(4-fluoro-4'-(3-hidroxiacetidina-1-carbonil)-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

5 Se disolvieron el compuesto 695 (0,072 g, 0,100 mmol), clorhidrato de azetion-3-ol (0,012 g, 0,110 mmol), EDC (0,038 g, 0,201 mmol) y HOBt (0,027 g, 0,201 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) a temperatura ambiente, y se agregó diisopropiletilamina (0,088 mL, 0,502 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante la noche a la misma temperatura. Se agregó agua a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, seguido de  
10 concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 33 %) para obtener el compuesto 755 (0,012 g, 16 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 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)

15 MS (ESI) m/z No detectado (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 162: Compuesto 756

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-N-etil-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxamida

20 Se disolvieron el compuesto 695 (0,072 g, 0,100 mmol), etilamina (0,005 g, 0,110 mmol), EDC (0,038 g, 0,201 mmol) y HOBt (0,027 g, 0,201 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) a temperatura ambiente, y se agregó diisopropiletilamina (0,088 mL, 0,502 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante la noche a la misma temperatura. Se agregó agua a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, seguido de  
25 concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 33 %) para obtener el compuesto 756 (0,055 g, 74 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,14 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H, J=14,9, 7,9Hz), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, 2H, J=14,2Hz), 7,40 (dd, 1H, J=20,0, 8,0Hz), 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)

30 MS (ESI) m/z 745,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 163: Compuesto 757

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-N-etil-4'-fluoro-N-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxamida

35 Se disolvieron el compuesto 695 (0,072 g, 0,100 mmol), N-metiletilamina (0,009 mL, 0,110 mmol), EDC (0,038 g, 0,201 mmol) y HOBt (0,027 g, 0,201 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) a temperatura ambiente, y se agregó diisopropiletilamina (0,088 mL, 0,502 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante la noche a la misma temperatura. Se agregó agua a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, seguido de  
40 concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 33 %) para obtener el compuesto 757 (0,048 g, 64 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,89 (s, 1H), 7,80-7,75 (m, 3H), 7,63-7,59 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H, J=20,0, 7,7Hz), 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)

45 MS (ESI) m/z 759,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 164: Compuesto 758

(4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(4-fluoro-4'-(morfolina-4-carbonil)-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona

50 Se disolvieron el compuesto 695 (0,072 g, 0,100 mmol), morfolina (0,010 mL, 0,110 mmol), EDC (0,038 g, 0,201 mmol) y HOBt (0,027 g, 0,201 mmol) en cloruro de metileno (1 mL) a temperatura ambiente, y se agregó diisopropiletilamina (0,088 mL, 0,502 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante la noche a la

misma temperatura. Se agregó agua a la mezcla de reacción, que luego se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se filtró a través de un filtro de plástico para retirar el residuo sólido y la capa acuosa, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 33 %) para obtener el compuesto 758 (0,066 g, 83 %) como un sólido espumoso blanco.

- 5 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 7,59 (s, 1H), 7,78 (t, 3H, J=14,9Hz), 7,62(t, 1H, J=9,0Hz), 7,39 (dd, 1H, J=17,9, 7,8Hz), 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<sup>+</sup> + H).

Preparación de compuestos novedosos de acuerdo con el esquema de reacción 17

- 10 Compuesto intermedio 66: (2-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metanol

Se disolvieron el material de partida 65 (0,560 g, 2,009 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C y se agregó LAH (solución 1,00 M en THF, 4,018 mL, 4,018 mmol) a la mezcla de reacción a la misma temperatura, seguido de agitación durante 1 hora. Luego, se agregó ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto deseado 66 (0,350 g, 62,1 %) como un aceite incoloro.

- 15

Compuesto intermedio 67: 3'-(2-(hidroximetil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

- 20 Se agregaron el material de partida 66 (0,500 g, 1,781 mmol), el compuesto 57 (0,983 g, 3,561 mmol), carbonato de sodio (0,566 g, 5,342 mmol) y Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,058 g, 0,089 mmol) a dimetoximetano (1,2 mL)/agua (0,4 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 20 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 67 (0,250 g, 35,6 %) como un aceite incoloro.

- 25

Compuesto intermedio 68: 3'-(2-(clorometil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

- 30 Se disolvieron el material de partida 67 (0,250 g, 0,634 mmol) y cloruro de tionilo (0,069 mL, 0,951 mmol) en dimetilformamida (10 mL) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Luego, se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 100 %) para obtener el compuesto 68 (0,190 g, 72,6 %) como un aceite incoloro.

Compuesto intermedio 70: 3'-(2-(((4S,5S)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxifenil-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

- 35 Se disolvieron el material de partida 68 (0,044 g, 0,107 mmol) y el compuesto 69 (0,033 g, 0,107 mmol) en dimetilformamida (10 mL), y se agregó hidruro de sodio (0,003 g, 0,107 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Luego, se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 100 %) para obtener el compuesto 70 (0,030 g, 40,8 %) como un sólido espumoso blanco.

- 40 Compuesto intermedio 72: 3'-(2-(((4R,5S)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxifenil-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

- 45 Se disolvieron el material de partida 68 (0,080 g, 0,194 mmol) y el compuesto 71 (0,061 g, 0,194 mmol) en dimetilformamida (10 mL), y se agregó hidruro de sodio (0,005 g, 0,194 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C, seguido de agitación a la misma temperatura durante 3 horas. Luego, se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 72 (0,030 g, 22,5 %) como un sólido espumoso blanco.

Compuesto intermedio 74: 3'-(2-(((4R,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxifenil-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

- 50 Se disolvieron el material de partida 68 (0,090 g, 0,218 mmol) y el compuesto 73 (0,048 g, 0,153 mmol) en dimetilformamida (10 mL), y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se agregó hidruro de sodio (0,005 g, 0,218 mmol) a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego, se agregó agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>,

EtOAc/hexano = 0 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 74 (0,035 g, 23,3 %) como un sólido espumoso blanco.

Ejemplo 165: Compuesto 718

ácido 3'-(2-(((4S,5S)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico

5 Se disolvieron el material de partida 70 (0,030 g, 0,043 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,037 g, 0,870 mmol) en dioxano (8 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Luego, se agregó ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 100 %) para obtener el compuesto deseado 718  
10 (0,025 g, 85,1 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,03-7,75 (m, 4H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 4,98 (2d, 1H, J=5,6Hz), 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<sup>+</sup> + H).

15 Ejemplo 166: Compuesto 719

ácido 3'-(2-(((4R,5S)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico

20 Se disolvieron el material de partida 72 (0,030 g, 0,043 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,037 g, 0,870 mmol) en dioxano (8 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Luego, se agregó ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 100 %) para obtener el compuesto deseado 719 (0,025 g, 85,1 %) como un sólido espumoso blanco.

25 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 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=6,6Hz)

MS (ESI) m/z 676,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 167: Compuesto 720

30 ácido 3'-(2-(((4R,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico

35 Se disolvieron el material de partida 74 (0,030 g, 0,043 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,037 g, 0,870 mmol) en dioxano (8 mL)/agua (2 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. Luego, se agregó ácido clorhídrico 1 M a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio anhidro y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 0 % ~ 100 %) para obtener el compuesto deseado 720 (0,028 g, 95,3 %) como un sólido espumoso blanco.

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 8,03-7,75 (m, 5H), 7,30-7,18 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 4,98 (2d, 1H, J=5,6Hz), 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)

40 MS (ESI) m/z 676,2 (M<sup>+</sup> + H).

Preparación de nuevos compuestos según el esquema de reacción 18

Compuesto intermedio 76: (1R,2S)-2-((2-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metilamino)-1-(3,5-difluorofenil)propan-1-ol

45 Se disolvieron el material de partida 3b (0,500 g, 1,794 mmol), el compuesto 75 (0,353 g, 1,883 mmol), cianoborohidruro de sodio (0,135 g, 2,152 mmol) y ácido acético (0,123 mL, 2,152 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego, se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 5 % ~ 10 %) para obtener el compuesto 76 (0,182 g, 22,6 %) como un aceite incoloro.  
50

MS (ESI) m/z 450,2 (M<sup>+</sup> + H).

Compuesto intermedio 77: (4S,5R)-3-((2-(5-cloro-2-metoxifenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)-5-(3,5-difluorofenil)-4-metiloxazolidin-2-ona

5 Se disolvieron el material de partida 76 (0,182 g, 0,331 mmol) y diisopropiletilamina (0,347 mL, 1,986 mmol) en diclorometano (5 ml), y se agregó trifosgeno (0,118 g, 0,397 mmol) a esto a temperatura ambiente, seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego, se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 5 % ~ 10 %) para obtener el compuesto 77 (0,142 g, 90,2 %) como un sólido blanco.

MS (ESI) m/z 476,1 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 168: Compuesto 705

3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo

15 Se agregaron el material de partida 77 (0,138 g, 0,290 mmol), el compuesto 57 (0,073 g, 0,377 mmol), Pd(dbpf)Cl<sub>2</sub> (0,009 g, 0,014 mmol) y carbonato de sodio (0,092 g, 0,870 mmol) a dimetoxietano/agua (v/v = 3:1, 2,0 mL) y se calentaron mediante irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó agua a esto, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, EtOAc/hexano = 10 % ~ 20 %) para obtener el compuesto 705 (0,110 g, 64,6 %) como un sólido blanco.

25 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,31 mezcla atropisomérica; 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=14,5Hz), 3,47 (d, 0,4H, J=15,1Hz), 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=6,5Hz), 0,39 (d, 1,7H, J=6,5Hz)

MS (ESI) m/z 590,2 (M<sup>+</sup> + H).

Ejemplo 169: Compuesto 706

ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico

30 Se disolvieron el material de partida 705 (0,103 g, 0,175 mmol) e hidróxido de litio monohidrato (0,037 g, 0,874 mmol) en dioxano/agua (v/v = 4:1, 2 ml) a 45 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a la misma temperatura. Luego, la mezcla de reacción se concentró, y se agregó agua a esto seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y se secó con sulfato de magnesio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>OH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 5 %) para obtener el compuesto 706 (0,051 g, 50,7 %) como un sólido blanco.

35 <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 1:1,35 mezcla atropisomérica; 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=14,6Hz), 3,47 (d, 0,4H, J=15,0Hz), 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=6,6Hz), 0,40 (d, 1,7H, J=6,5Hz)

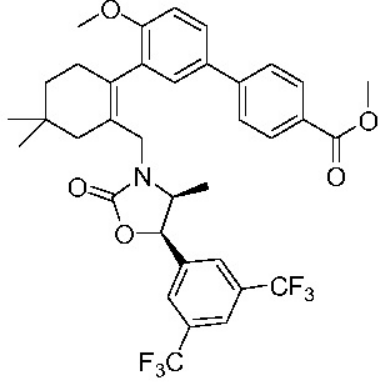
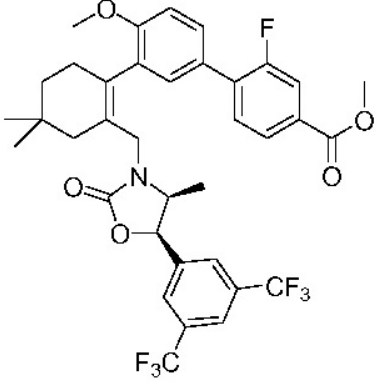
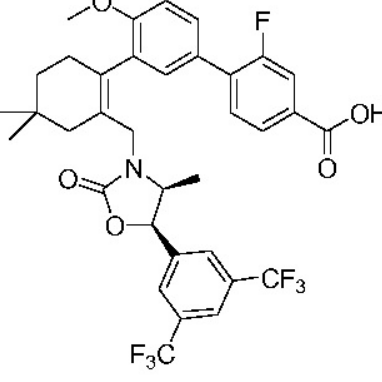
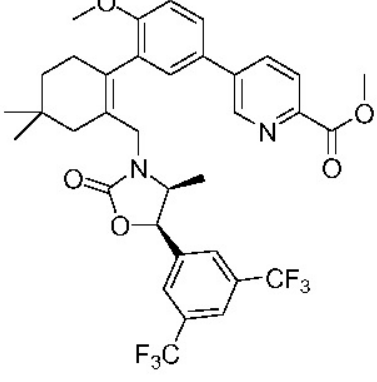
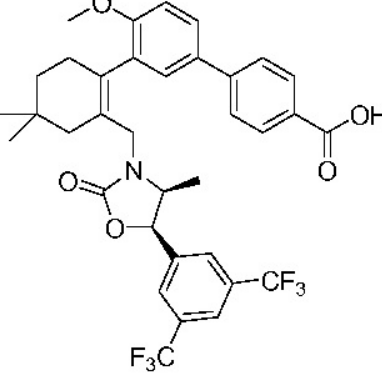
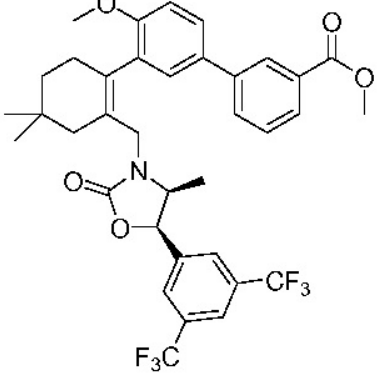
40 MS (ESI) m/z 576,3 (M<sup>+</sup> + H).

Las fórmulas estructurales de los compuestos 553 a 764 preparados como se describió anteriormente se muestran en las Tablas 1 a 29 más adelante.

[Tabla 1]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
553		554	
555		556	
557		558	

[ Tabla 2 ]

Compuesto.	Estructura	Compuesto	Estructura
559		560	
561		564	
565		567	

[ Tabla 3 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
568		569	
572		573	
574		575	



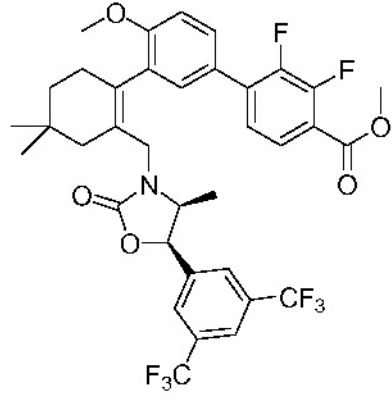
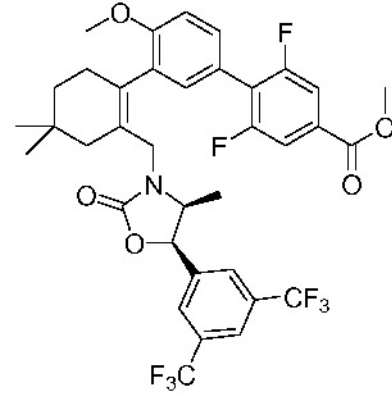
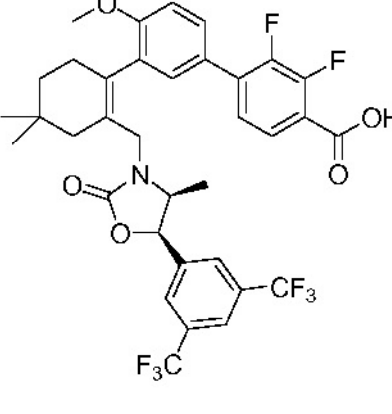
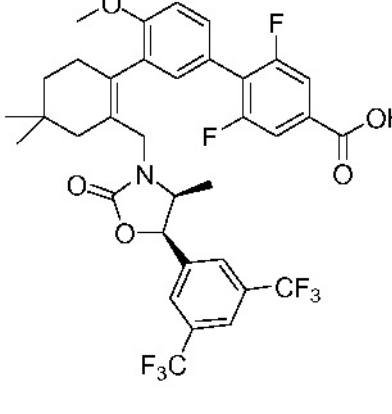
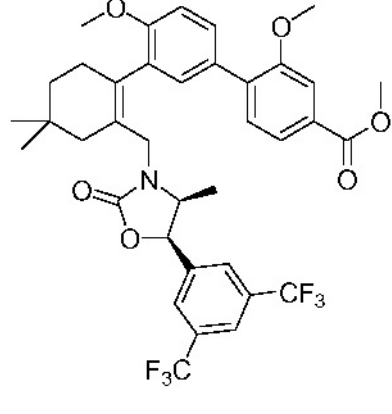
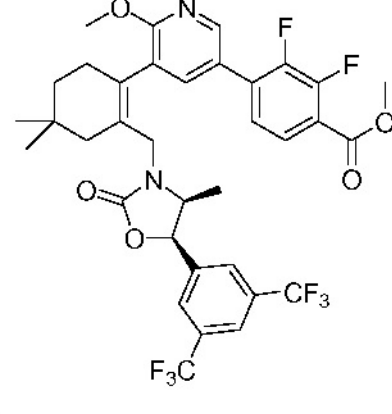
[Tabla 4]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
577		578	
579		580	
581		582	

[ Tabla 5 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
583		584	
585		586	
587		588	

[Tabla 6]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
590		591	
592		593	
594		595	

[ Tabla 7 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
596		597	
599		600	
601		602	

[ Tabla 8 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
603		604	
605		606	
607		608	

[ Tabla 9 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
609		610	
611		612	
613		614	

[Tabla10]

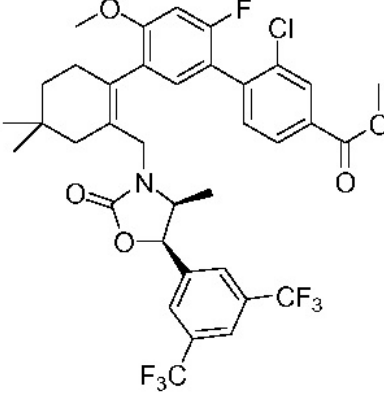
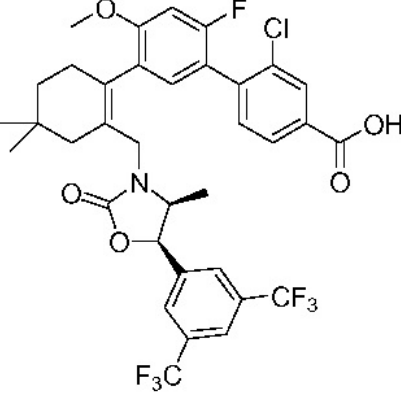
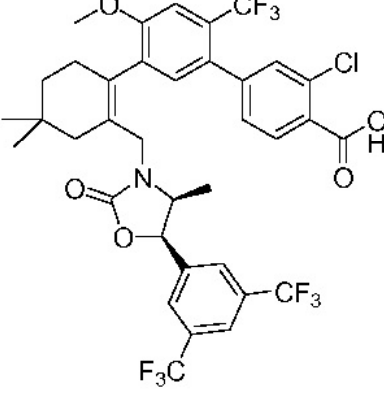
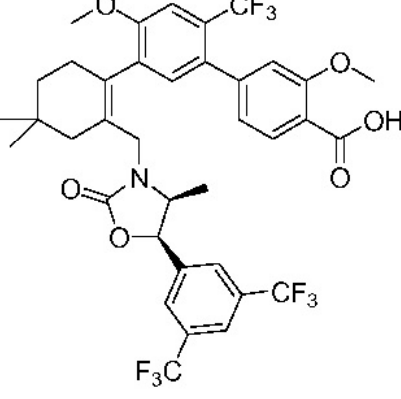
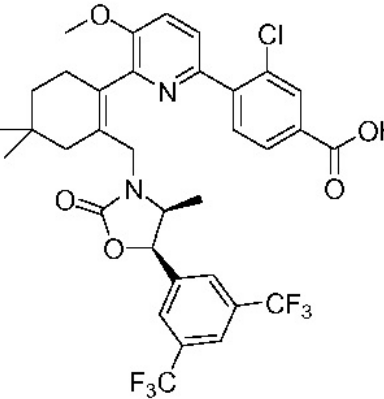
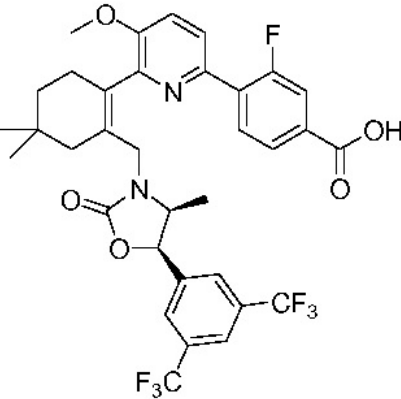
Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
615		616	
617		618	
619		620	

[Tabla 11]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
621		622	
625		626	
628		629	



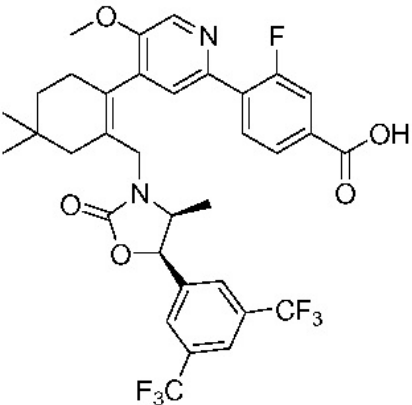
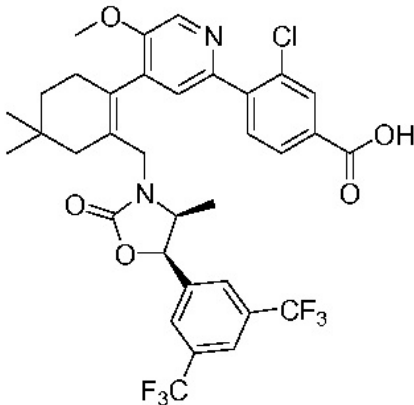
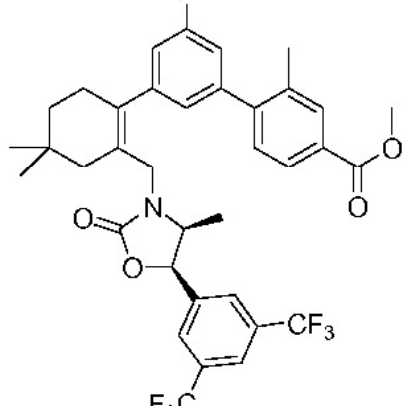
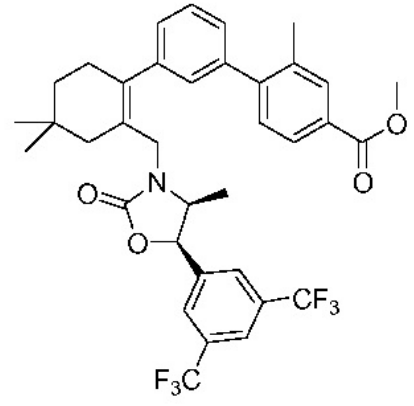
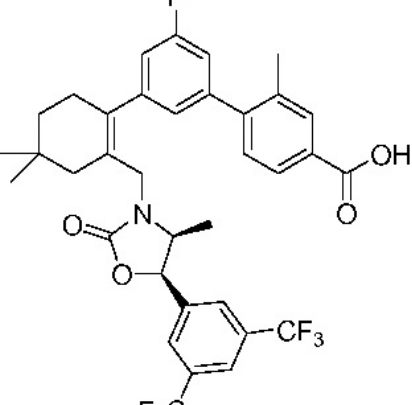
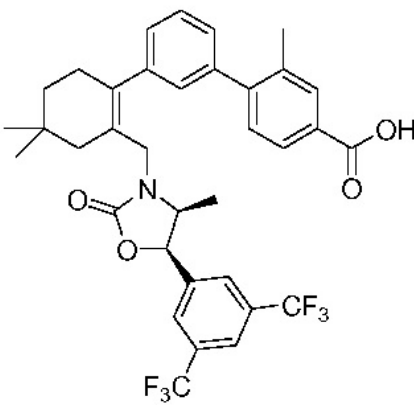
[ Tabla 12 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
630		631	
632		633	
636		637	

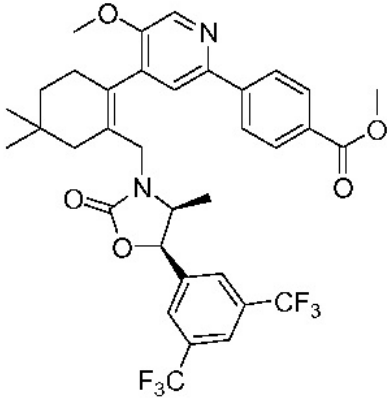
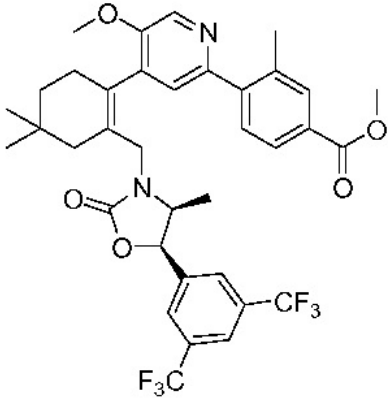
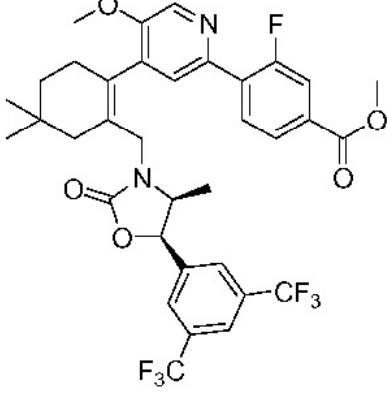
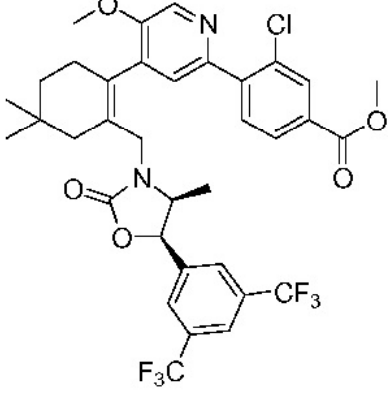
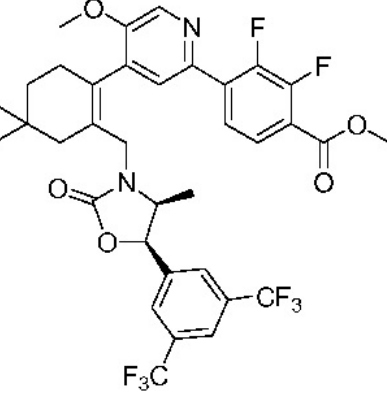
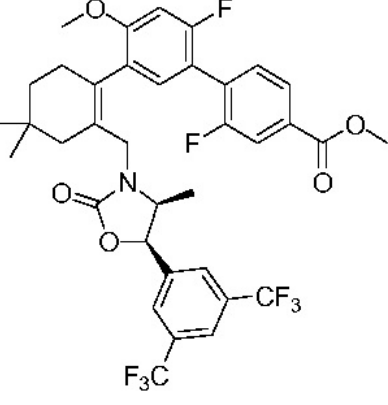
[ Tabla 13 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
638		639	
642		643	
644		645	

[ Tabla 14 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
646		647	
648		649	
650		651	

[ Tabla 15 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
652		653	
654		655	
656		657	

[ Tabla 16 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
658		659	
660		661	
662		663	

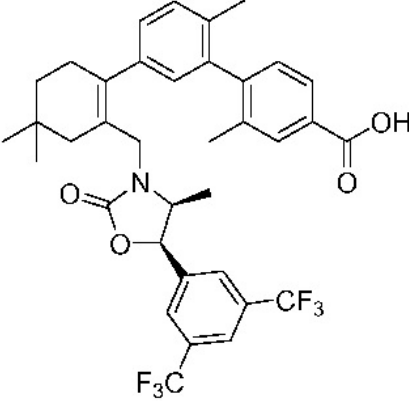
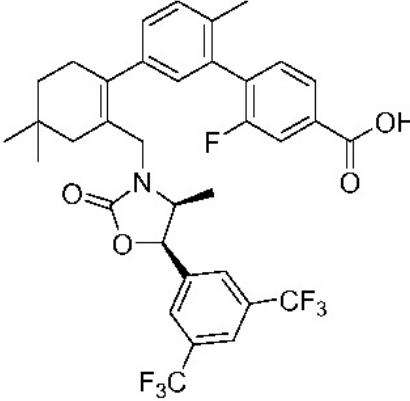
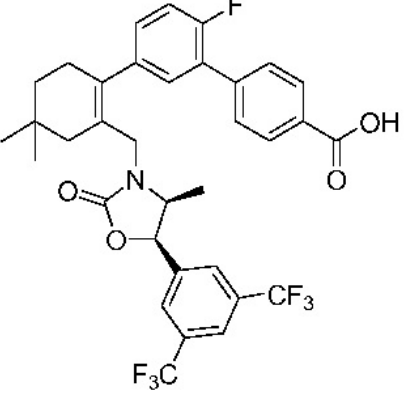
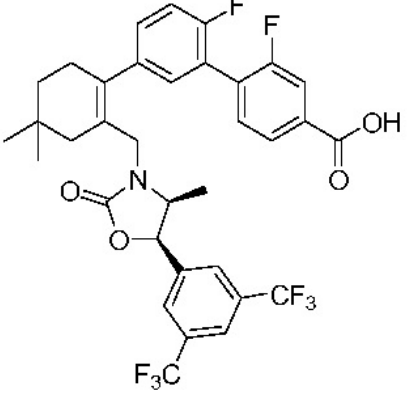
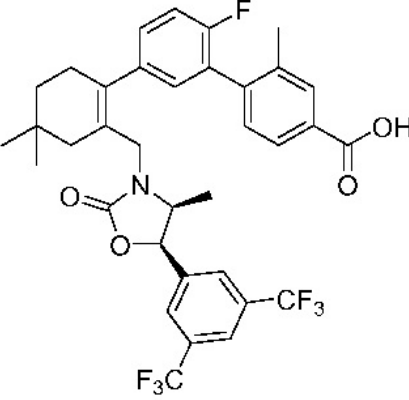
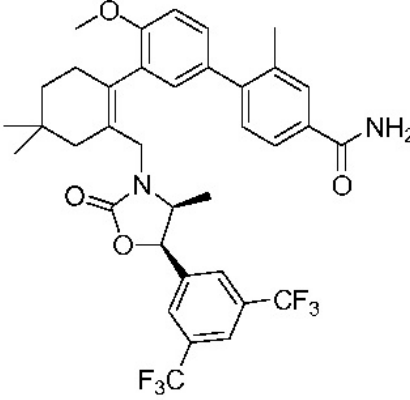
[ Tabla17 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
664		665	
666		667	
668		670	

[ Tabla 18]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
671		672	
673		674	
675		676	

[ Tabla 19 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
677		678	
679		680	
681		682	



[ Tabla 20 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
683		684	
686		687	
688		689	

[ Tabla 21 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
690		691	
692		693	
694		695	

[ Tabla 22 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
696		697	
699		700	
701		702	

[Tabla 23]

Compuesto.	Estructura	Compuesto	Estructura
703		704	
705		706	
708		709	

[ Tabla 24 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
714		716	
718		719	
720		722	

[Tabla 25]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
723		724	
725		726	
727		728	

[Tabla 26]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
729		738	
739		740	
741		742	

[Tabla 27]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
743		744	
745		746	
747		748	



[ Tabla 28 ]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
754		755	
756		757	
758		763	

[Tabla 29]

Compuesto	Estructura	Compuesto	Estructura
764			

Medición de actividades de compuestos de acuerdo con la presente invención - protocolos de prueba

En la presente invención, para analizar los efectos preventivos o terapéuticos de los compuestos de la Fórmula I contra arterioesclerosis e hiperlipidemia y la seguridad de los compuestos, se realizaron análisis comparativos usando los compuestos desarrollados anteriormente como grupo de control.

Ejemplo experimental 1: Análisis para la inhibición de la transferencia de colesterol éster (*in vitro*)

1. Construcción de donante de colesterol éster

Para construir un donante de colesterol éster que se usará en el análisis, se sintetizó el [<sup>3</sup>H]-colesterol oleato (GE healthcare, TRK886, 3,5 µCi/mg de apoA-1) que contenía HDL recombinante radiomarcado de prueba y apoA-1. Luego, se usó en el análisis rHDL-agarosa con HDL recombinante inmovilizado allí con resina Sepharose 4B (Amersham Biosciences, Suecia) activada con CNBr.

2. Análisis de transferencia de colesterol éster

Como fuente de proteína para la transferencia de colesterol éster, se usó plasma de personas sanas, y como receptor de colesterol éster, se usó LDL de personas sanas. Las muestras se trataron con cada compuesto de prueba hasta concentraciones finales de 16, 80, 400, 2000 y 10000 nM y se analizaron por duplicado. Para el análisis de transferencia de colesterol éster, se agregaron 20 µl de plasma, 50 µl de LDL (0,25 mg/ml) y 50 µl de rHDL-agarosa (0,25 mg/ml), y se agregó una solución que contenía un compuesto de prueba, seguido de reacción a 37 °C. Luego, se realizó centrifugación a 4 °C durante 3 minutos para detener la reacción, y se tomaron y transfirieron 150 µl del sobrenadante a una placa de 96 pocillos para medir la radioactividad, y se midió la radioactividad de la placa con un detector de rayos beta.

3. Procesamiento estadístico

Se calculó y usó la relación de [<sup>3</sup>H]-colesterol oleato de HDL a LDL como valor de resultado, y a partir del valor de resultado, se calculó la IC<sub>50</sub> usando GraphPad Prism 5.0.

[Tabla 30] Análisis de transferencia de colesterol éster

Compuesto	IC <sub>50</sub> (nM)	Compuesto	IC <sub>50</sub> (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

Compuesto	IC <sub>50</sub> (nM)	Compuesto	IC <sub>50</sub> (nM)
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		

Como se puede observar a partir de los resultados del análisis de transferencia de colesteril éster en la Tabla 30 que antecede, los compuestos de ciclohexeno sustituidos con biarilo o biarilo heterocíclico muestran excelente capacidad para inhibir la transferencia de colesterol.

#### 5 Ejemplo de prueba 2: Análisis de efecto anti-hiperlipidémico en hámsters (in vivo)

##### 1. Animales de prueba

En este análisis, se usaron hámsters sirios dorados de 8 semanas de edad. La sala de reproducción se mantuvo a temperatura constante y humedad constante y un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Se le brindó a los animales acceso a alimento y agua ad libitum.

#### 10 2. Análisis anti-hiperlipidémico en hámsters

Los animales de prueba se aclimataron durante 1 semana antes de su uso en el análisis. Los animales de prueba se dividieron de acuerdo con su peso corporal en varios grupos, cada uno de los cuales constaba de 5-8 animales, y luego se les administró por vía oral una dosis de 3 mg/kg. Se disolvieron un control de solvente y un inhibidor de CETP en imwitor 742:tween 80 (1:1) y se les administró por vía oral durante 5 días, y 4 horas después de la administración final, se recogió sangre del corazón. La sangre recogida se centrifugó a 3000 rpm durante 15 minutos, y el suero separado se midió para determinar HDL-Colesterol (Biosystem) y LDL-Colesterol (Biosystem) usando un instrumento de análisis bioquímico (ILab 300 plus, Instrumentation Laboratory).

##### 3. Procesamiento estadístico

20 Todos los resultados de análisis se expresaron como promedio±SEM, y para evaluar el efecto de cada grupo de prueba, cada grupo de prueba se comparó con el grupo de control usando una prueba ANOVA unidireccional (prueba de Dunnett,  $p < 0,001$ ).

[Tabla 31] Medición de aumento en HDL-c y disminución en LDL-c en sangre de hámsters

Compuesto	Aumento en HDL-c (%)	Disminución en 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

Como se puede observar a partir de la medición del aumento en HDL-c en la sangre de hámsters en la Tabla 31 que antecede, los compuestos de ciclohexeno sustituidos con biarilo o biarilo heterocíclico muestran excelentes efectos de aumento de HDL-c y disminución de LDL-c.

#### 5 Ejemplo de prueba 3: Evaluación de la capacidad del inhibidor de CETP de secretar la hormona de presión sanguínea

##### 1. Método de prueba

Los resultados de ILLUMINATE con respecto a los resultados de los análisis clínicos de etapa III para el primer inhibidor de CETP torcetrapib (Pfizer) indicaron un aumento del índice de morbilidad y del índice de mortalidad en pacientes a los cuales se les administró una combinación de torcetrapib y atorvastatina en comparación con los de los pacientes a los cuales se les administró atorvastatina sola. De hecho, se evaluó la secreción de hormonas de células tumorales corticales adrenales humanas usando torcetrapib y, como resultado, se descubrió que torcetrapib aumentó la secreción de aldosterona y cortisol que son hormonas que aumentan la presión sanguínea (Endocrinology, 2009, 150 (5), 2211-2219). En función de esto, se evaluó la secreción de hormonas que aumentan la presión sanguínea de células tumorales corticales adrenales humanas. Se adquirió la línea celular H2 95R de ATCC (CRL-2128) y se cultivó en medio DMEM/F-12 (ITS al 1 %, Nu-serum al 2,5 %). Se dispuso la línea celular H295R en una placa de 24 pocillos a una densidad celular de  $1 \times 10^5$ /pocillo, y se estabilizó durante 24 horas, luego de lo cual las células se privaron durante 24 horas usando DMEM/F-12 sin suero. Luego, las células se trataron con cada uno de 100 nM de torcetrapib y 1  $\mu$ M de compuestos de prueba 554, 557, 574, 584, 586, 593, 618, 643, 650, 661, 681 y 695. A las 24 horas después del tratamiento con el fármaco o el compuesto, se tomó el sobrenadante y se almacenó a -20 °C. El sobrenadante almacenado a -20 °C se descongeló, y se midieron las cantidades de aldosterona y cortisol secretadas de las células usando un kit de EIA de aldosterona (Cayman-10004377) y kit de EIA de cortisol (Cayman-500360).

##### 2. Procesamiento estadístico

25 Todos los resultados de análisis se expresaron como promedio $\pm$ SEM, y para evaluar el efecto de cada grupo de prueba, cada grupo de prueba se comparó con el grupo de control usando una prueba ANOVA unidireccional (prueba de Dunnett,  $p < 0,001$ ).

[Tabla 32] Evaluación de secreción de hormonas relacionadas con la presión sanguínea (tratadas con 1  $\mu$ M de compuesto)

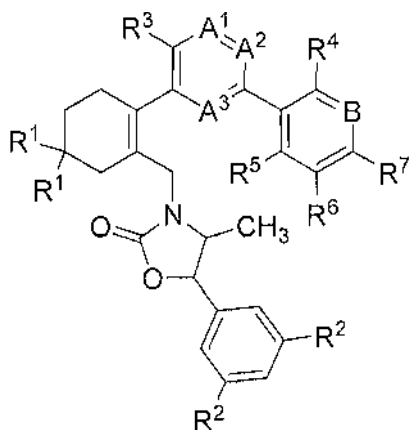
30

Compuesto	Aldosterona (múltiplo, vs con.)	Cortisol (múltiplo, vs con.)
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

5 A partir de los resultados del análisis para determinar la secreción de las hormonas relacionadas con la presión sanguínea aldosterona y cortisol en la Tabla 32 que antecede, se puede observar que el compuesto de control torcetrapib aumentó la secreción de las dos hormonas, pero los compuestos de ciclohexeno sustituidos con biarilo o biarilo heterocíclico de la presente invención no influyeron en la secreción de aldosterona y cortisol, que tienen relación con los efectos secundarios relacionados con la presión sanguínea. Por lo tanto, se puede observar que los compuestos de la presente invención no provocan un aumento de la presión sanguínea y efectos secundarios relacionados con el aumento de la presión sanguínea.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos derivados de ciclohexeno sustituidos con biarilo o biarilo heterocíclico de la siguiente Fórmula I, estereoisómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos: [Fórmula I]

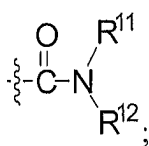


5 en donde

R<sup>1</sup> es -H o alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es -H, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es independientemente -H, halógeno, -NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o -Oalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;



R<sup>7</sup> es -H, -(C=O)OR<sup>8</sup> o

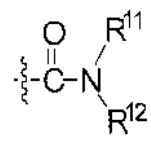
10 R<sup>8</sup> es -H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es, independientemente, -H o alquilo -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o puede formar un anillo no aromático de 4 a 6 miembros, en donde el anillo no aromático puede contener 0 a 2 N u O heteroátomos, y uno o más -H en el anillo no aromático pueden estar sustituidos con halógeno u -OH;

cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es, independientemente, N o CR<sup>9</sup>, en donde, si A<sup>2</sup> o A<sup>3</sup> es N, A<sup>1</sup> es CR<sup>9</sup>;

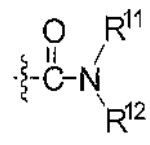
15 R<sup>9</sup> es -H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alquilo -OC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

B es N o CR<sup>10</sup>;

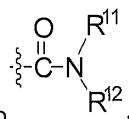


R<sup>10</sup> es -H, halógeno, alquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -OalquiloC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -(C=O)OR<sup>8</sup>, o

siempre que uno o más átomos -H en el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o el -Oalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> puedan



sustituirse con -F o -CH<sub>3</sub>, y si R<sup>7</sup> es -H, B es CR<sup>10</sup>, y R<sup>10</sup> es -(C=O) O R<sup>8</sup> o

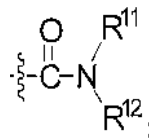


y si R<sup>7</sup> no es -H, R<sup>10</sup> no puede ser -(C=O) O R<sup>8</sup> o

2. Los compuestos, estereoisómeros de estos o sales farmacéuticamente aceptables de estos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es -H o -CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> es -F o -CF<sub>3</sub>;

cada uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es, independientemente, -H, -F, -Cl, -NO<sub>2</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> u -OCH<sub>3</sub>;



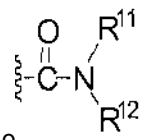
R<sup>7</sup> es -H, -(C=O)OR<sup>8</sup>, o R<sup>8</sup> es -H, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

10 cada uno de R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> es, independientemente, -H, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o puede formar un anillo no aromático de 4 a 6 miembros, en donde el anillo no aromático puede contener 0 a 2 N u O heteroátomos, y uno o más átomos -H en el anillo no aromático pueden estar sustituidos con -F u -OH;

cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es, independientemente, N o CR<sup>9</sup>, en donde, si A<sup>2</sup> o A<sup>3</sup> es N, A<sup>1</sup> es CR<sup>9</sup>;

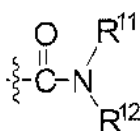
R<sup>9</sup> es -H, -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> u -OCH<sub>3</sub>;

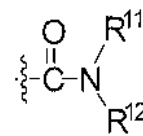
B es N o CR<sup>10</sup>;



15 R<sup>10</sup> es -H, -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o

con la condición de que, si R<sup>7</sup> es -H, B es CR<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,



o ; y si R<sup>7</sup> no es -H, R<sup>10</sup> no es -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o

3. Los compuestos, estereoisómeros de estos o sales farmacéuticamente aceptables de estos de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

R<sup>1</sup> es -CH<sub>3</sub>;

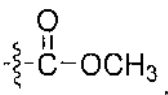
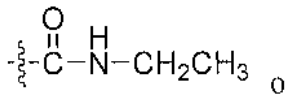
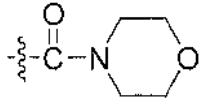
R<sup>2</sup> es -CF<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> es -H, -F, -Cl u -OCH<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> es -H, -F, -Cl, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub> u -OCH<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> es -H, -F o -Cl;

R<sup>6</sup> es -H;

R<sup>7</sup> es -H, -(C=O)OH, , , ;

cada uno de A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es, independientemente, N o CR<sup>9</sup>, en donde, si A<sup>2</sup> o A<sup>3</sup> es N, A<sup>1</sup> es CR<sup>9</sup>;

5 R<sup>9</sup> es -H, -F, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> u -OCH<sub>3</sub>;

B es CR<sup>10</sup>;

R<sup>10</sup> es -H, -F o -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

con la condición de que, si R<sup>7</sup> es -H, B es CR<sup>10</sup> y R<sup>10</sup> es -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y si R<sub>7</sub> no es -H, R<sup>10</sup> no es -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

10 4. Los compuestos, estereoisómeros de estos o sales farmacéuticamente aceptables de estos de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R<sup>3</sup> es -H, -F u -OCH<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> es -H, -F, -Cl, -CH<sub>3</sub> o -CF<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> es -H o -F;

R<sup>7</sup> es -(C=O)OH;

15 A<sup>1</sup> es N o CR<sup>9</sup>;

cada uno de A<sup>2</sup> y A<sup>3</sup> es, independientemente, CR<sup>9</sup>;

R<sup>9</sup> es -H o -F; y B es CH.

20 5. Los compuestos, estereoisómeros de estos o sales farmacéuticamente aceptables de estos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los compuestos se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

N.º	Nombre del compuesto
553	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
554	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
555	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-metilbenzoato de metilo
556	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)benzoato de metilo
557	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-metilbenzoico
558	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)benzoico
559	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
560	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato
561	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
564	5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxifenil)picolinato de metilo



N.º	Nombre del compuesto
565	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
567	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxibifenil-3-carboxilato de metilo
568	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxibifenil-3-carboxílico
569	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-nitrobifenil-4-carboxilato de metilo
572	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
573	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
574	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
575	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
577	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-isopropilbenzoato de metilo
578	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-isopropilbenzoico
579	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)ciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
580	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)ciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
581	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)ciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
582	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)ciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
583	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-clorobenzoato de metilo
584	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-clorobenzoico
585	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-fluorobenzoato de metilo
586	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-fluorobenzoico
587	3-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)benzoato de metilo
588	ácido 3-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)benzoico
590	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,3-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
591	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,6-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
592	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,3-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
593	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,6-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
594	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,4'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo
595	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-2,3-difluorobenzoato de metilo

N.º	Nombre del compuesto
596	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-2,3-difluorobenzoico
597	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,4'-dimetoxibifenil-4-carboxílico
599	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3,4'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo
600	5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxifenil)-3- metilpicolinato de metilo
601	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3,4'-dimetoxibifenil-4-carboxílico
602	ácido 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxifenil)-3-metilpicolínico
603	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo
604	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-3- metilbenzoico
605	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
606	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
607	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-fluoro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de etilo
608	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
609	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
610	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo
611	ácido 5-(5-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)-3-fluoropicolínico
612	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
613	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
614	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-fluoro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
615	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
616	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
617	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-3-fluorobenzoico
618	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
619	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
620	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxílico
621	4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-metilbenzoato de metilo
622	ácido 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-metilbenzoico

N.º	Nombre del compuesto
625	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)benzoato de metilo
626	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-2-fluorobenzoato de etilo
628	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)benzoico
629	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipirimidin-2-il)-2-fluorobenzoico
630	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
631	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
632	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-cloro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
633	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3,4'-dimetoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
636	ácido 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-clorobenzoico
637	ácido 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-fluorobenzoico
638	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-cloro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
639	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3,4'-dimetoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
642	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
643	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
644	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)benzoico
645	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-metilbenzoico
646	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-fluorobenzoico
647	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-clorobenzoico
648	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
649	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
650	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxílico
651	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metilbifenil-4-carboxílico
652	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)benzoato de metilo
653	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo
654	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-fluorobenzoato de metilo
655	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-3-clorobenzoato de metilo

N.º	Nombre del compuesto
656	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5-metoxipiridin-2-il)-2,3-difluorobenzoato de metilo
657	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2',2'-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
658	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2',3-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de etilo
659	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-3,4'-dimetoxibifenil-4-carboxilato de metilo
660	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2',3-trifluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
661	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
662	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2',3-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
663	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-3,4'-dimetoxibifenil-4-carboxílico
664	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2',3-trifluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
665	5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxifenil)-6- metilpicolinato de metilo
666	ácido 5-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4-metoxifenil)-6- metilpicólico
667	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetil ciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
668	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
670	5-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo
671	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetil ciclohex-1-enil)-2,2'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo
672	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
673	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
674	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)phcnil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-dimetilbifenil-4-carboxilato de metilo
675	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2'-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
676	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-metilbifenil-4-carboxílico
677	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-dimetilbifenil-4-carboxílico
678	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2'-metilbifenil-4-carboxílico
679	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluorobifenil-4-carboxílico
680	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-difluorobifenil-4-carboxílico
681	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxílico
682	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxamida

N.º	Nombre del compuesto
683	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2,2'-dimetilbifenil-4-carboxilato de metilo
684	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2,2'-dimetilbifenil-4-carboxílico
686	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
687	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-metoxibifenil-4-carboxílico
688	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
689	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
690	3(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-5'-metoxibifenil-4-carboxilato de metilo
691	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-5'-metoxibifenil-4-carboxílico
692	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
693	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato
694	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxílico
695	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
696	4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-fluorobenzoato de metilo
697	4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-clorobenzoato de metilo
699	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,5'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo
700	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo
701	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo
702	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,5'-difluorobifenil-4-carboxílico
703	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluorobifenil-4-carboxílico
704	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluorobifenil-4-carboxílico
705	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
706	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-difluorofenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
708	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo
709	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluorobifenil-4-carboxílico
714	4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)piridin-2-il)-3-metilbenzoato de metilo
716	ácido 4-(4-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)piridin-2-il)-3-metilbenzoico

N.º	Nombre del compuesto
718	ácido 3'-(2-(((4S,5S)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
719	ácido 3'-(2-(((4R,5S)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
720	ácido 3'-(2-(((4R,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
722	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,4'-difluorobifenil-4-carboxílico
723	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
724	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,4'-difluorobifenil-4-carboxilato de metilo
725	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
726	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-cloro-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
727	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-cloro-2-metilbifenil-4-carboxílico
728	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
729	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
738	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-fluorobifenil-4-carboxilato de metilo
739	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-fluorobifenil-4-carboxílico
740	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxibifenil-4-carboxamida
741	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxamida
742	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxamida
743	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metil-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
744	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metil-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
745	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
746	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
747	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
748	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
754	(4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(4'-(3,3-difluoroazetidina-1-carbonil)-4-fluoro-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona
755	(4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(4-fluoro-4'-(3-hidroxiazetidina-1-carbonil)-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona
756	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-N-etil-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxamida
757	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-N-etil-4'-fluoro-N-metil-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxamida

N.º	Nombre del compuesto
758	(4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(4-fluoro-4'-(morfolina-4-carbonil)-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona
763	4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-(trifluorometil)benzoato de metilo
764	ácido 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-(trifluorometil)benzoico

6. Los compuestos, estereoisómeros de estos o sales farmacéuticamente aceptables de estos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde los compuestos se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

N.º	Nombre del compuesto
554	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
555	4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-metilbenzoato de metilo
557	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-metilbenzoico
561	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
567	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxibifenil-3-carboxilato de metilo
572	5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxilato de metilo
574	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
575	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
578	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-isopropilbenzoico
584	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-clorobenzoico
586	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-fluorobenzoico
592	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,3-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
593	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,6-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
596	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-2,3-difluorobenzoico
597	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,4'-dimetoxibifenil-4-carboxílico
612	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

ES 2 642 172 T3

N.º	Nombre del compuesto
613	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
614	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-fluoro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
615	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxi-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
616	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metil-2'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
618	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
620	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2'-metilbifenil-4-carboxílico
631	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
643	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
650	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxílico
651	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metilbifenil-4-carboxílico
661	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
668	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
677	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-dimetilbifenil-4-carboxílico
681	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxílico
684	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2,2'-dimetilbifenil-4-carboxílico
689	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
695	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
723	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
727	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-cloro-2-metilbifenil-4-carboxílico
729	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-cloro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
739	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-fluorobifenil-4-carboxílico
748	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-fluoro-5'-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico



N.º	Nombre del compuesto
756	3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-N-etil-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxilato de metilo
758	(4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-3-((2-(4-fluoro-4'-(morfolina-4-carbonil)-2'-(trifluorometil)bifenil-3-il)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-metiloxazolidin-2-ona
764	ácido 4-(2-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-3-metoxipiridin-6-il)-3-(trifluorometil)benzoico

7. Los compuestos, estereoisómeros de estos o sales farmacéuticamente aceptables de estos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde los compuestos se seleccionan del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

N.º	Nombre del compuesto
554	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
557	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-metilbenzoico
574	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-4'-metoxi-2-metilbifenil-4-carboxílico
584	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-clorobenzoico
586	ácido 4-(3-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-metoxipiridin-5-il)-3-fluorobenzoico
593	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,6-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
618	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-metoxi-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
631	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-2'-fluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
643	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2-cloro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
650	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxílico
661	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2,2'-difluoro-4'-metoxibifenil-4-carboxílico
668	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-5'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico
681	ácido 5'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-2'-fluoro-2-metilbifenil-4-carboxílico
695	ácido 3'-(2-(((4S,5R)-5-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)-4'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-carboxílico

8. Composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula I, estereoisómeros de estos, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, junto con portadores farmacéuticamente aceptables.

5

9. Las composiciones farmacéuticas de la reivindicación 8, en donde las composiciones comprenden, como ingredientes activos, compuestos de la fórmula I, estereoisómeros de estos o sales farmacéuticamente aceptables de estos, y se usan para la prevención o el tratamiento de dislipidemia o enfermedades relacionadas con la dislipidemia, que incluyen angina pectoris, infarto de miocardio o arteriosclerosis.

10

10. Uso de composiciones que comprenden, como ingredientes activos, compuestos de la fórmula I, estereoisómeros de estos o sales farmacéuticamente aceptables de estos, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para la preparación de medicamentos para la prevención o el tratamiento de dislipidemia o enfermedades relacionadas con dislipidemia, que incluyen angina pectoris, infarto de miocardio o arteriosclerosis.