



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

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

(11)



1-0027950

(51)⁷ C07D 213/30; A61P 3/00; A61K
31/4412; A61P 29/00

(13) B

(21) 1-2015-04588

(22) 26/06/2014

(86) PCT/KR2014/005688 26/06/2014

(87) WO2014/209034 31/12/2014

(30) 10-2013-0074927 27/06/2013 KR

(45) 25/04/2021 397

(43) 25/05/2016 338A

(73) LG Chem, Ltd. (KR)

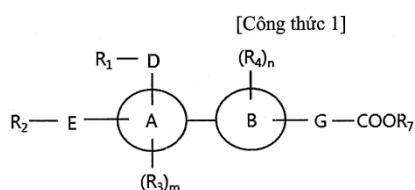
128, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu, Seoul

(72) KIM Young Kwan (KR); PARK Sang Yun (KR); JOO Hyun Woo (KR); CHOI Eun Sil (KR).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) DẪN XUẤT BIARYL, DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ VÀ PHƯƠNG PHÁP BÀO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất biaryl có công thức 1, phương pháp điều chế nó và dược phẩm chứa nó. Dẫn xuất biaryl có công thức 1 theo sáng chế thúc đẩy sự tạo ra GLP-1 trong đường dạ dày-ruột non và cải thiện tính kháng insulin trong gan hoặc trong cơ do tác dụng kháng viêm trong đại thực bào, các tế bào mỡ, v.v., và do đó có thể được sử dụng một cách có hiệu quả để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh tiểu đường, các biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ, chứng loãng xương hoặc bệnh viêm.



trong đó, A, B, D, E, G, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, m và n là như được xác định trong bản mô tả này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất biaryl dùng làm chất chủ vận GPR120, phương pháp điều chế nó, dược phẩm chứa nó làm thành phần hoạt tính. Trong bản mô tả này, chất chủ vận GPR120 nghĩa là hợp chất có thể được sử dụng một cách có hiệu quả để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh tiểu đường, các biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ, chứng loãng xương hoặc bệnh viêm, bằng cách thúc đẩy GLP-1 trong đường dạ dày-ruột non và tác động kháng viêm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh tiểu đường được chia thành hai typ, đó là bệnh tiểu đường typ 1 phụ thuộc insulin và bệnh tiểu đường typ 2 không phụ thuộc insulin (kháng insulin), typ 2 được phát hiện ở 90% hoặc lớn hơn các bệnh nhân bị bệnh tiểu đường.

Đã biết chất chủ vận GPR120, được thông báo là có thể được dùng để điều trị bệnh tiểu đường typ 2, có (1) tác dụng trị bệnh tiểu đường gây ra bởi tác động làm tăng hormon incretin trong các tế bào ruột, (2) tác động kháng viêm trong đại thực bào, và (3) tác dụng cải thiện tính kháng insulin trong các tế bào mỡ. Cũng đã biết rằng chúng có thể được dùng để điều trị bệnh tiểu đường typ 1 do cải thiện được quá trình tăng sinh của các tế bào tụy nhờ tác động kháng viêm.

Thụ thể liên kết với protein G 120 (GPR120) được biểu hiện một cách phong phú trong ruột, phổi, mô chứa mỡ, và đại thực bào gây ra bệnh viêm, và được hoạt hóa bởi axit béo tự do (free fatty acid - FFA) mạch dài. GPR120 kích thích quá trình tiết peptit giống glucagon-1 (GLP-1) nhờ FFA. Đã biết GLP-1, hormon incretin, kích thích quá trình tiết insulin trong tụy phụ thuộc vào lượng glucoza huyết, và cũng có tác dụng cải thiện tính kháng insulin, quá trình tăng sinh của các tế bào β , chứng mất cảm giác ngon miệng và tăng cảm giác no. Gần đây, đã biết GPR120 liên quan đến việc cải thiện tính kháng insulin và tác động kháng viêm, và vì vậy, nó được xem như mục đích để phát triển thuốc nhằm cải thiện một cách có hiệu quả tính kháng insulin, bệnh tiểu đường typ 2 và bệnh béo phì liên quan đến bệnh viêm mãn tính mức độ thấp. Hơn nữa, trong các thử nghiệm trên động vật bị bệnh tiểu đường typ 1, đã có thông báo rằng chất chủ vận GPR120 giúp cải thiện quá trình tiết insulin bằng cách tác động đến quá

trình tăng sinh của các tế bào β .

Do chất chủ vận GPR 120 cũng có tác dụng kháng viêm, chúng được thông báo có thể được dùng để điều trị các bệnh liên quan đến viêm, ví dụ, bệnh gan nhiễm mỡ, bệnh khớp dạng thấp, v.v.

Cần nhắc các vấn đề nêu trên, các nghiên cứu về chất chủ vận GPR120 đang được tiến hành một cách tích cực. Trong các hợp chất đại diện được giới thiệu là chất chủ vận GPR120, hai nhóm aryl được nối với nhau bằng cấu trúc cầu nối trung tâm, và có dấu hiệu đặc trưng là một trong số hai nhóm aryl này được thế bằng axit carboxylic. Các hợp chất chủ vận GPR120 được đề cập trong WO2011/159297, WO2010/080537, WO2010/104195, WO2010/048207, WO2009/14/990, WO2008/066131, WO2008/103500 và WO2008/139879.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dẫn xuất biaryl làm chất chủ vận GPR120.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế dẫn xuất biaryl.

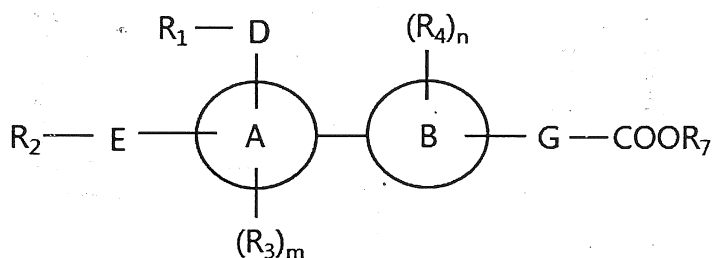
Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị bệnh tiểu đường, các biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ, chứng loãng xương hoặc bệnh viêm chứa thành phần hoạt tính là dẫn xuất biaryl, và phương pháp bào chế dược phẩm này.

Dẫn xuất biaryl theo sáng chế được dùng để ngăn ngừa và điều trị bệnh tiểu đường, các biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ, chứng loãng xương hoặc bệnh viêm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất dẫn xuất biaryl có công thức 1, hoặc các muối được dụng hoặc các chất đồng phân của chúng:

[Công thức 1]



trong đó:

A và B độc lập là phenyl hoặc pyridin,

bất kỳ một trong số các tổ hợp R_1 -D- và R_2 -E- là không có mặt, D và E

độc lập là nguyên tử cacbon, nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc là liên kết trực tiếp, và ký hiệu bất kỳ trong số các ký hiệu R_1 và R_2 là không có mặt, hoặc R_1 và R_2 độc lập là hydro, halogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_3 - C_{10} -heteroxycloalkyl, C_1 - C_6 -alkyl- C_3 - C_{10} -xycloalkyl, C_1 - C_6 -alkyl- C_3 - C_{10} -heteroxycloalkyl, aryl, C_1 - C_6 -alkylaryl, heteroaryl hoặc C_1 - C_6 -alkyl- C_5 - C_6 -heteroaryl tùy ý được thế, và nếu D và E là nguyên tử nitơ hoặc cacbon, R_1 và R_2 có thể là hai hoặc ba C_1 - C_6 -alkyl, C_3 - C_{10} -xycloalkyl, C_2 - C_6 -alkenyl, C_2 - C_6 -alkynyl, C_1 - C_6 -alkyl- C_3 - C_{10} -xycloalkyl, aryl hoặc C_1 - C_6 -alkylaryl tùy ý được thế có thể là giống nhau hoặc khác nhau,

G là $-J-(CR_5R_6)_p$, trong đó J là nguyên tử oxy hoặc lưu huỳnh, R_5 và R_6 độc lập là hydro, halogen, alkyl hoặc xycloalkyl tùy ý được thế, hydroxyl hoặc amin, và R_5 và R_6 được thế ở nguyên tử cacbon giống nhau hoặc khác nhau có thể được nối để tạo ra xycloalkyl hoặc xycloheteroalkyl tùy ý được thế,

R_3 và R_4 không độc lập có mặt mà tùy thuộc vào số lượng m hoặc n, hoặc độc lập là hydro, halogen hoặc C_1 - C_6 -alkyl hoặc C_1 - C_6 -alkoxy tùy ý được thế,

R_7 là hydro, alkyl hoặc xycloalkyl,

m và n độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5, và

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6.

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể tạo ra các muối được dụng, bao gồm các muối cộng axit được tạo ra từ các axit vô cơ như axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromhydric và axit iodohydric; các axit hữu cơ như axit tartaric, axit formic, axit xitric, axit axetic, axit tricloaxetic, axit trifloaxetic, axit gluconic, axit benzoic, axit lactic, axit fumaric, axit maleic và axit salixylic; hoặc axit sulfonic như axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzenulfonic và axit p-toluensulfonic, tạo ra các muối cộng axit không độc chứa các anion được dụng. Ví dụ, các muối của axit carboxylic được dụng bao gồm các muối với kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ như lithi, natri, kali, canxi và magie; các muối với axit amin như lysin, arginin và guanidin; các muối hữu cơ như đixyclohexylamin, N-metyl-D-glucamin, tris(hydroxymetyl)metylamin, dietanolamin, cholin và trietylamin. Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành các muối của chúng bằng các phương pháp thông thường.

Hơn nữa, do hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể có tâm cacbon không đối xứng và trục hoặc mặt phẳng không đối xứng, chúng có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân E hoặc Z, chất đồng phân R hoặc S, hỗn hợp triệt quang hoặc hỗn hợp đồng phân không đối quang và từng chất đồng phân không đối quang, đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “hợp chất có công thức 1” được sử dụng nghĩa là toàn bộ các hợp chất có công thức 1, bao gồm các muối được dụng và các chất đồng phân của chúng.

Các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này được xác định như sau.

Halogen hoặc halo nghĩa là florua (F), clo (Cl), brom (Br) hoặc iôt (I).

Alkyl nghĩa là hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và tốt hơn nếu là C_1 - C_6 -alkyl. Ví dụ về alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, *tert*-butyl, axetylen, vinyl, triflometyl và các hợp chất tương tự.

Xycloalkyl nghĩa là hydrocacbon đơn hoặc vòng ngưng tụ, bão hoà một phần hoặc hoàn toàn, và tốt hơn nếu là C_3 - C_{10} -xycloalkyl. Ví dụ về xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclohexenyl và các hợp chất tương tự.

Aryl nghĩa là hydrocacbon thơm, tốt hơn nếu là C_5 - C_{10} -aryl, và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, naptyl và các hợp chất tương tự.

Heteroaryl nghĩa là hydrocacbon thơm tạo ra vòng ngưng tụ hoặc vòng đơn bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tốt hơn nếu là C_3 - C_9 -heteroaryl. Ví dụ về heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxadiazolyl, isoxadiazolyl, tetrazolyl, triazolyl, indolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, thiophenyl, benzthiazol, benzimidazol, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl, thiazolopyridyl và các hợp chất tương tự.

Heteroxyclyl nghĩa là hydrocacbon bão hoà một phần hoặc hoàn toàn tạo ra vòng ngưng tụ hoặc vòng đơn bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, và tốt hơn nếu là C_3 - C_{10} -heteroxyclyl. Ví dụ về heteroxyclyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, imidazolinyl, piperazinyl, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofuran và các hợp chất tương tự.

Arylalkyl và heteroarylalkyl nghĩa là nhóm được tạo ra bởi sự kết hợp của aryl nêu trên với alkyl hoặc heteroaryl với alkyl. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzyl, thiophen metyl, pyrimidin metyl và các hợp chất tương tự.

Amin, alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, arylalkyl và heteroarylalkyl nêu trên có thể được thế bằng ít nhất một nhóm được chọn từ các nhóm sau: alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, arylalkyl, heteroarylalkyl, heteroxyclylalkyl, oxo, xyano, halo, nitro, -OR, -OC(O)R, -OC(O)OR, SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(S)R, -C(O)NRR, -NR₂, -NRCHO, -NRC(O)R, -NRC(O)NRR, -C(S)NRR, -NRC(S)R và -NRC(S)NRR, trong đó R độc lập được chọn từ hydro, alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl,

heteroaryl, arylalkyl và heteroarylalkyl, và khi hai R được thế, chúng có thể được nối để tạo ra xycloalkyl hoặc heteroxyclyl.

Các hợp chất đại diện có công thức 1 theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất sau:

- axit 4-[4-(6-phenoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[2,6-điflo-4-(6-phenoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[2-clo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[2-flo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-(6-xyclopentylsulfanyl-2-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2-metoxi-phenoxy]-butyric;
- axit 4-[2,6-điflo-4-(2-isopropylsulfanyl-4-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-[6-(xyclopentoxi)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-đimetyl-phenoxy]-butyric;
- axit 4-[4-[3-(xyclopentoxi)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric;
- axit 4-[2,6-điflo-4-(6-pyrolidin-1-yl-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-(2-butyl bậc haisulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric
- axit 4-[4-[3-(xyclopentoxi)phenyl]-2,3-điflo-phenoxy]butyric;
- axit 4-[2,6-điflo-4-[6-(1-piperidyl)-2-pyridyl]phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-(6-anilino-2-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butyric;
- axit 4-[2,6-điflo-4-[6-(N-metylanilino)-2-pyridyl]phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-[6-(xyclopentylamino)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-[6-(xyclopropylmetylsulfanyl)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-(6-xyclobutylsulfanyl-2-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butyric;
- axit 4-[2,6-điflo-4-(6-propylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[2,6-điflo-4-(6-propoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-[6-(xyclopropylmetoxy)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2-metyl-phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2-(triflometyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]pentanoic;
- axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]pentanoic;
- axit 4-[[5-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2-pyridyl]oxy]pentanoic;
- axit 4-{2,6-điflo-4-[2-(3-metyl-butylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-

butyric

axit 4-{2,6-diflo-4-[2-(2-flo-etoxy)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-butyric;

axit 2-[1-[[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-diflo-phenoxy]metyl]

xyclopropyl]axetic;

axit 2-[1-[[4-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]metyl]xyclopropyl] axetic;

axit 4-[[6-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-3-pyridyl]oxy]butyric;

axit 4-[[6-[3-(xyclopentoxy)phenyl]-3-pyridyl]oxy]butyric;

axit 4-(2'-phenoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric;

axit 4-[4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;

axit 4-(3,5-diflo-2'-phenoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric;

axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;

axit 4-[2,6-diflo-4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;

axit 4-[2,6-diflo-4-(2-phenoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;

axit 4-[2,6-diflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;

axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butyric;

axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-

butyric;

axit 4-[4-(2-xyclopropylmethoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-

butyric;

axit 4-[4-(2-xyclopropylmethylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-

butyric;

axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;

axit 4-[4-(2-xyclopropylmethylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;

axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butyric;

axit 4-[4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;

axit 4-(3,5-diflo-2'-isopropoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric;

axit 4-(2'-xyclobutoxy-3,5-diflo-biphenyl-4-yloxy)-butyric;

axit 4-(2'-xyclopropylmethoxy-3,5-diflo-biphenyl-4-yloxy)-butyric;

axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,5-diflo-biphenyl-4-yloxy)-butyric;

axit 4-(2'-xyclopentyloxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric;

axit 4-(2'-isopropoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric;

axit 4-(2'-xyclopropylmethoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric;

axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-2-

metyl-butyl;

axit 2-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]metyl]-

xyclopropanecarboxylic;

axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,5-diflo-phenoxy]-butyric;

axit 4-[4-(6-xyclobutylsulfanyl-pyridin-2-yl)-2,5-diflo-phenoxy]-butyric;

axit 4-[4-(2-tert-butylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 6-[2,6-diflo-4-(2-propylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]hexanoic;
 axit 4-{2,6-diflo-4-[6-(2-metyl-propenyl)-pyridin-2-yl]-phenoxy}-
 butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(6-isobutyl-pyridin-2-yl)-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-3,5-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-{2,6-diflo-4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-
 phenoxy}-butyric;
 axit 4-{2,6-diflo-4-[2-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-
 phenoxy}-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-{2,6-diflo-4-[2-(2-metoxi-etoxy)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-pyrolidin-1-yl-3-pyridyl)phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopentylamino)-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopropylmetylaminio)-3-pyridyl]-2,6-diflo-
 phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[6-(xyclopropylmetylaminio)-2-pyridyl]-2,6-diflo-
 phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(isopropylamino)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopropylamino)-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[6-(isopropylamino)-2-pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[3-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(propylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopropylmetylaminio)phenyl]-2,6-diflo-
 phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(isopropylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopentylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopropylmetylaminio)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(propylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(isopropylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclobutylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclobutylamino)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[3-(xyclopropylmetylaminio)phenyl]-2,6-diflo-
 phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[3-(isopropylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(3-pyrolidin-1-ylphenyl)phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[3-(xyclobutylamino)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[3-(propylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;

axit 4-[4-[5-clo-2-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-diflo-
 phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopentylamino)-5-flo-phenyl]-2,6-diflo-
 phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-(3-xyclopentylphenyl)-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[3-(xyclopentylmetyl)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopentylmetyl)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[6-(xyclopentylmetyl)-2-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclobutylmetyl)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[3-(xyclobutylmetyl)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[6-(xyclobutylmetyl)-2-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylphenyl)-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-(6-xyclopentyl-2-pyridyl)-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-isobutyl-3-pyridyl)phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-(2-xyclopentyl-3-pyridyl)-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopentylmetyl)-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-pyrol-1-yl-3-pyridyl)phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(4-methylpyrazol-1-yl)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-morpholino-3-pyridyl)phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(tetrahydropyran-4-ylmethylamino)-3-
 pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(1-piperidyl)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit (4S)-4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-diflo-
 phenoxy]pentanoic;
 axit (4R)-4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-diflo-
 phenoxy]pentanoic;
 axit (4R)-4-[4-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]pentanoic;
 axit (4R)-4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-diflo-
 phenoxy]pentanoic;
 axit (4R)-4-[2,6-diflo-4-(3-phenoxyphenyl)phenoxy]pentanoic;
 axit 4-(3'-xyclobutoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(3'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit [1-(3,5-diflo-3'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanylmetyl)-
 xyclopropyl]-axetic;
 axit 4-(3'-xyclopentyloxy-3,5-diflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopropylmetoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-(3'-phenoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(3'-xyclopentyloxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-(3'-propoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclobutoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclopentyloxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-propoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclopentylsulfanyl-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-(3'-xyclobutoxy-3,5-diflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(3,5-diflo-3'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(6-propoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(6-isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-propoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(6-isopropylsulfanyl-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(6-propylsulfanyl-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2-flo-4-(6-isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclobutoxy-pyridin-2-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclopentyloxy-pyridin-2-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclobutylsulfanyl-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclopropylmethoxy-pyridin-2-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-

butyric;

axit 4-[4-(6-xyclobutylsulfanyl-pyridin-2-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-

butyric;

axit 4-[4-(6-xyclopentylsulfanyl-pyridin-2-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-

butyric;

axit 4-(2'-xyclopentylamino-3-flo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-(2'-xyclopentylamino-3,5-diflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-[2'-(xyclopropylmetyl-amino)-3,5-diflo-biphenyl-4-ylsulfanyl]-

butyric;

axit 4-[2-flo-4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-

butyric;

axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-

butyric;

axit 4-(3,5-diflo-2'-isopropylamino-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-(3,5-diflo-2'-propylamino-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-[4-(2-xyclopropylmetoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-

butyric;

axit 4-[2,6-diflo-4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-

butyric;

axit 4-[4-(6-xyclobutylsulfanyl-pyridin-2-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-

butyric;

axit 4-[4-(2-xyclopentylamino-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-

butyric;

axit 4-[2-flo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;

axit 4-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-butyric;

axit 4-[2-flo-4-(2-pyrrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;

axit 4-[2-flo-4-(2-isopropylamino-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;

axit 4-(2'-xyclopentylamino-3,5'-diflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-(2'-xyclopentylamino-5'-flo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-(2'-xyclopentyloxy-5'-metyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-(2'-xyclopentyloxy-4'-metoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-(2'-xyclopentyloxy-5'-flo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,5'-diflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-

butyric;

axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,5,5'-triflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3-flo-4'-metoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-

butyric;

axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,5-diflo-4'-metoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-

butyric;

axit 4-(3-flo-2'-isopropoxy-4'-metoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-

butyric;

axit 4-[2-flo-4-(2-isopropoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-

butyric;

axit 4-(3,5'-diflo-2'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-6-metyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-

butyric;

axit 4-(3,3'-diflo-2'-isopropoxy-5'-metyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-(3,3'-diflo-5'-metyl-2'-propoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-(3-flo-2',4'-dipropoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-(6'-xyclopentyloxy-3,2'-diflo-3'-metyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-

butyric;

axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,3'-diflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,3'-diflo-5'-metyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-

butyric;

axit 5-[4-(2-xyclobutylmetoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-

pentanoic;

axit 5-[4-(2-xyclopropoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-pentanoic;

axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-

phenylsulfanyl]-butyric;

axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic;

axit 4-[4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic;

axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-

pentanoic;

axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-

pentanoic;

axit 4-[4-[2-(2-dimethylaminoethyloxy)-3-pyridyl]-2,6-diflo-

phenoxy]butanoic;

axit 4-[2,6-diflo-4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butanoic;

axit 4-[4-(2-xyclopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-

butanoic;

axit 4-[4-(2-ethylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butanoic;

axit 4-[4-(2-butylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butanoic;

axit 4-(2'-xyclopentylamino-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-

butyric;

axit 4-[4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butanoic;

axit 4-[2,6-diflo-4-(3-phenoxyphenyl)phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[6-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-pyridyl]-2,6-diflo-
 phenoxy]butanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-pentanoic
 axit 5-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-pentanoic
 axit 4-[4-[2-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-pyridyl]-2,6-diflo-
 phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl]phenoxy]-
 butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(5-methylisoxazol-3-yl)oxy-3-
 pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-[2-(aziridin-1-yl)etoxy]-3-pyridyl]-2,6-diflo-
 phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(3-furylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(2-furylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-3-
 pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)-3-
 pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)-3-
 pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylmetoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopropoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-{2-[3-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-xyclopentyloxy]-pyridin-
 3-yl}-2,6-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-{2,6-diflo-4-[2-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-pyridin-3-yl]-
 phenoxy}-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclohexyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylmetoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-
 butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-isobutoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-[2-(2,2-dimethy-propoxy)-pyridin-3-yl]-2,6-diflo-phenoxy]-
 butyric;
 axit 5-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-diflo-phenoxy]pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-diflo-phenoxy]pentanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(2-isopropylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]pentanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(2-propylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]pentanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]pentanoic;

axit 5-[2,6-diflo-4-(6-isopropoxy-2-pyridyl)phenoxy]pentanoic;
 axit 5-[4-[2-(xyclopropylmethoxy)-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]-
 pentanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(2-tetrahydrofuran-3-yloxy-3-pyridyl)phenoxy]-
 pentanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(2-tetrahydropyran-4-yloxy-3-pyridyl)phenoxy]-
 pentanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-
 pentanoic;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-
 pentanoic;
 axit 4-{2-flo-4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-phenyl-
 sulfanyl}-butyric;
 axit 4-{2-flo-4-[2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-phenyl-
 sulfanyl}-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylmethoxy-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-{2,6-diflo-4-[2-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyridin-3-yl]-phenylsulfanyl}-
 butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylmethoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylamino-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-isopropylamino-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-{4-[2-(xyclopropylmethyl-amino)-pyridin-3-yl]-2,6-diflo-phenyl-
 sulfanyl}-butyric;
 axit 5-[4-(2-xyclopentylloxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 pentanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-
 pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclopentylloxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 pentanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-
 pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-
 pentanoic;

axit 5-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclobutylmetoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-
 pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-
 pentanoic;
 axit 6-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-hexanoic;
 axit 7-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-heptanoic;
 axit 5-[2-flo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenoxy]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenoxy]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2-flo-phenoxy]-pentanoic;
 axit 4-[2,6-điflo-4-(2-metoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-alyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-but-2-ynyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric;
 axit 6-[4-[2-(xyclobutoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic;
 axit 6-[4-[2-(xyclobutylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic;
 axit 6-[4-[2-(xyclopropylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]-
 hexanoic;
 axit 6-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic;
 axit 6-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic;
 axit 6-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-
 hexanoic;
 axit 6-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-
 hexanoic;
 axit 6-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-
 hexanoic; và
 axit 6-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-
 hexanoic.

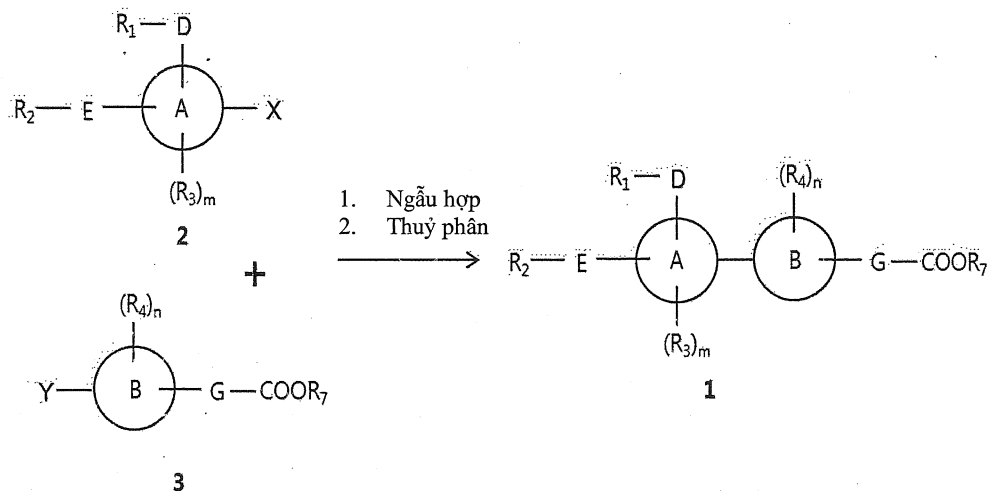
Các thuật ngữ và các chữ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này đều giữ nghĩa gốc của chúng, trừ khi có quy định khác.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1. Dưới đây, phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 được giải thích dựa trên các phản ứng được lấy làm ví dụ để minh họa sáng chế. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể điều chế hợp chất có công thức 1 bằng các phương pháp khác nhau dựa trên cấu trúc có công thức 1, và các phương pháp như vậy cần được hiểu là cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Nghĩa là, hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này hoặc bằng cách kết hợp các phương pháp khác nhau được bộc lộ trong tình trạng kỹ thuật, cần được hiểu là cũng nằm trong

phạm vi của sáng chế. Do đó, phương pháp điều chế hợp chất có công thức 1 không chỉ giới hạn ở các phương pháp sau.

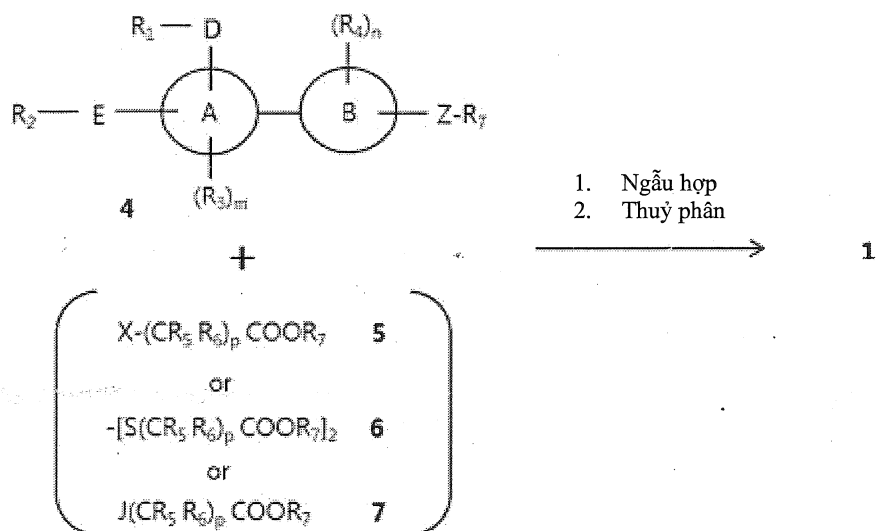
Như được thể hiện trong Sơ đồ phản ứng 1 sau, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được điều chế bằng phản ứng ngẫu hợp C-C Hợp chất 2 và Hợp chất 3 với sự có mặt của chất xúc tác kim loại thông thường, và, nếu cần, thủy phân bổ sung.

[Sơ đồ phản ứng 1]



Hơn nữa, hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được điều chế bằng phản ứng ngẫu hợp Hợp chất 4 và Hợp chất 5, Hợp chất 6 hoặc Hợp chất 7 với sự có mặt của bazơ hoặc chất phản ứng ngẫu hợp thông thường và, nếu cần, thủy phân bổ sung, như được thể hiện trong Sơ đồ phản ứng 2 sau. Trong Sơ đồ phản ứng 2 này, Z-R₇ và J của các hợp chất 4 và 7 độc lập là halogen, OH, SH hoặc O-alkyl. Khi Z-R₇ là O-alkyl, nó được chuyển hóa thành OH bằng phản ứng khử alkyl hóa trước khi đưa vào phản ứng ngẫu hợp.

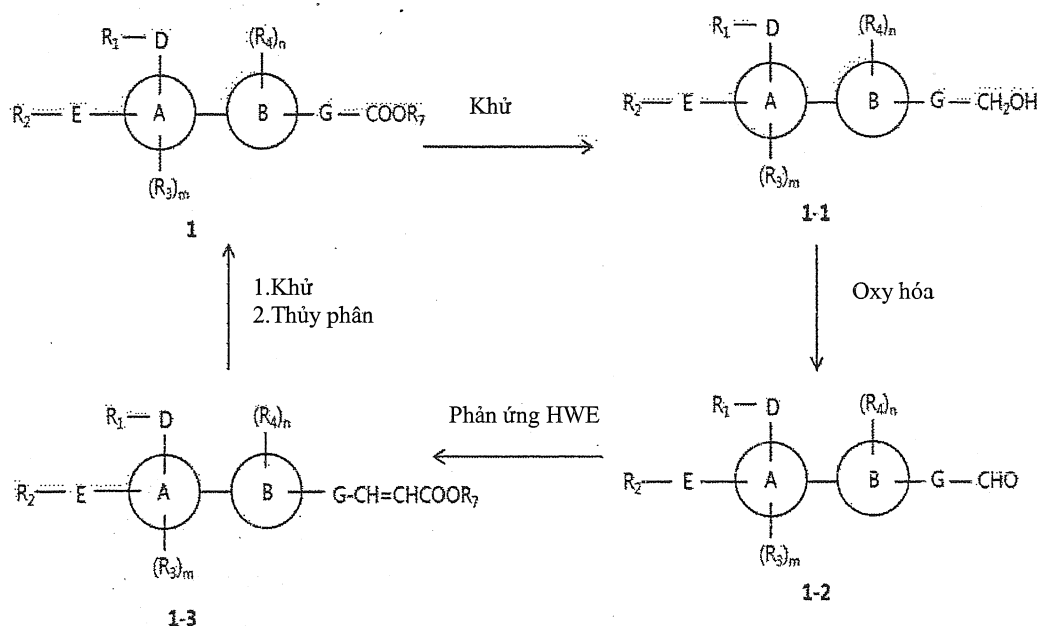
[Sơ đồ phản ứng 2]



Hợp chất có công thức 1 có các phần tử thay thế khác nhau cũng có thể được điều chế thông qua một loạt bước phản ứng, như được thể hiện trong Sơ đồ

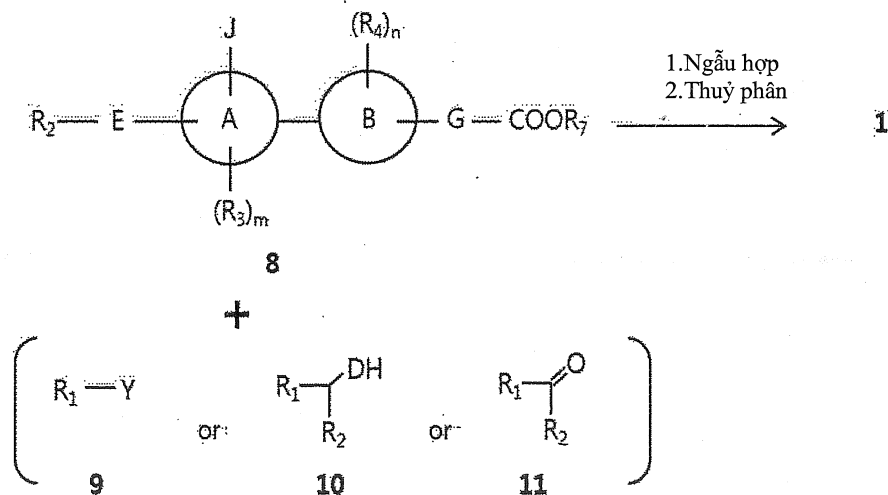
phản ứng 3 sau. Đặc biệt, hợp chất có công thức I có thể được khử thành Hợp chất I-1 bằng cách sử dụng các tác nhân khử thông thường, và Hợp chất I-1 có thể được oxy hoá thành hợp chất aldehyt (Hợp chất I-2) bằng cách sử dụng chất oxy hoá. Hợp chất I-3 có thể được điều chế bằng cách sử dụng phản ứng olefin hóa thông thường như phản ứng HWE (Horner-Wadsworth-Emmons). Hợp chất I-3 có thể được chuyển hóa nhờ khử và thủy phân thành hợp chất có công thức I có các phần tử thay thế khác nhau.

[Sơ đồ phản ứng 3]



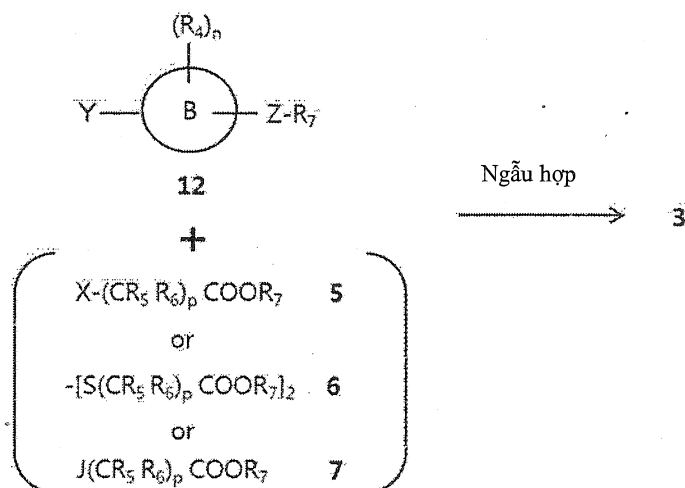
Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách cho Hợp chất 8 được thế bằng gốc J phản ứng với Hợp chất 9 hoặc Hợp chất 10 với sự có mặt của bazơ, chất xúc tác kim loại hoặc chất phản ứng ngẫu hợp thông thường, như được thể hiện trong Sơ đồ phản ứng 4 sau. Trong Sơ đồ phản ứng 4, J và Y độc lập là halogen, OH, SH hoặc NH₂. Khi J là amin, “phản ứng amin hóa khử” có thể được thực hiện giữa Hợp chất 8 và Hợp chất 11.

[Sơ đồ phản ứng 4]



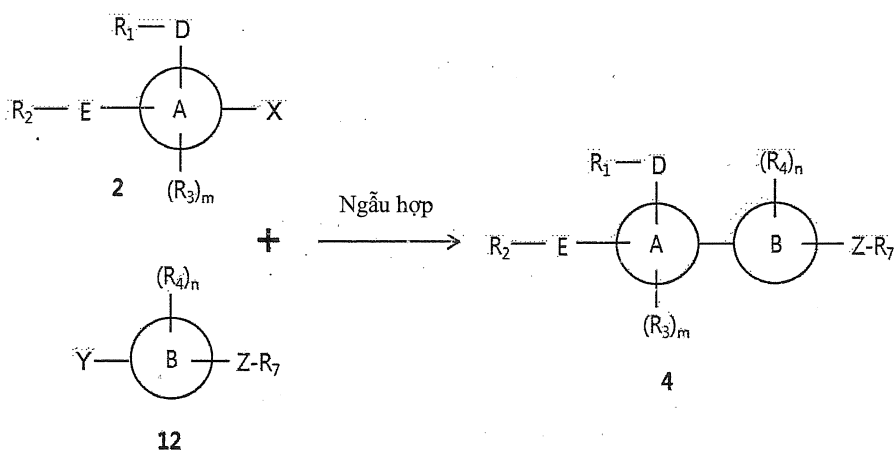
Trong Sơ đồ phản ứng 1 nêu trên, Hợp chất 3 có thể được điều chế bằng phản ứng ngẫu hợp Hợp chất 12 và Hợp chất 5, Hợp chất 6 hoặc Hợp chất 7 với sự có mặt của bazơ hoặc chất phản ứng ngẫu hợp thông thường, như được thể hiện trong Sơ đồ phản ứng sau 5. Trong Sơ đồ phản ứng 5, J và Z-R₇ là như được xác định trong Sơ đồ phản ứng 2 trên đây.

[Sơ đồ phản ứng 5]



Trong Sơ đồ phản ứng trên đây 2, Hợp chất 4 có thể được điều chế bằng phản ứng ngẫu hợp Hợp chất 2 và Hợp chất 12 với sự có mặt của chất phản ứng ngẫu hợp thông thường như chất xúc tác kim loại, như được thể hiện trong Sơ đồ phản ứng sau 6.

[Sơ đồ phản ứng 6]



Trong Sơ đồ phản ứng từ 1 đến 6 trên đây,

X là halogen, axit boronic hoặc -OSO₂CF₃,

Y là axit boronic, halogen hoặc este của axit boronic, và

A, B, D, E, G, R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, m, n và p là như được mô tả trong xác định về hợp chất có công thức 1.

Trong phản ứng nêu trên, kim loại chuyển tiếp như paladi (Pd) có thể được sử dụng làm chất xúc tác kim loại thông thường. Các phản ứng nêu trên có

thể được thực hiện trong các dung môi thông thường không có tác dụng bất lợi đối với phản ứng. Tốt hơn là, dung môi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đimetylformamit, đimetylaxetamit, tetrahydrofuran, axetonitril, metanol, etanol, nước, 1,2-dicloetan, đimetylsulfoxit, etylete, methyl *tert*-butylete, metylen clorua, clofom và các hỗn hợp của chúng.

Trong các phản ứng nêu trên, đã biết các hợp chất chưa được giải thích là các hợp chất hoặc các hợp chất có thể thu được một cách dễ dàng từ các hợp chất đã biết bằng các phương pháp đã biết hoặc các phương pháp tương tự.

Hợp chất có công thức 1 thu được bằng các phương pháp nêu trên có thể được tách riêng hoặc được tinh chế từ các sản phẩm phản ứng bằng các phương pháp thông thường như tái kết tinh, tầng ion, sắc ký cột silicagel hoặc sắc ký trao đổi ion.

Như được mô tả trên đây, hợp chất theo sáng chế, các nguyên liệu ban đầu hoặc hợp chất trung gian để điều chế chúng có thể được điều chế bằng nhiều các phương pháp, cần được hiểu là cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất có công thức 1 theo sáng chế có tác dụng của chất chủ vận GPR120. Do đó, sáng chế đề xuất được phẩm dùng làm chất chủ vận GPR120 chứa hợp chất có công thức 1, các muối được dụng hoặc các chất đồng phân của chúng làm thành phần hoạt tính. Các loại tiền dược chất khác nhau, được chuyển hóa thành hợp chất có công thức I *in vivo*, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các bệnh được lấy làm ví dụ có thể được ngăn ngừa hoặc điều trị bằng được phẩm theo sáng chế dưới dạng chất chủ vận GPR120 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rối loạn về trao đổi chất như bệnh tiểu đường, các biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ, chứng loãng xương và bệnh viêm.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị các rối loạn về trao đổi chất như bệnh tiểu đường, các biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ, chứng loãng xương hoặc bệnh viêm bao gồm bước phối trộn hợp chất có công thức 1, muối được dụng hoặc chất đồng phân của chúng làm thành phần hoạt tính và chất mang được dụng.

Theo sáng chế, “dược phẩm” hoặc “dược phẩm làm giảm lượng glucoza huyết” có thể bao gồm các hợp phần khác như chất mang, chất pha loãng, tá dược, v.v., ngoài thành phần hoạt tính theo sáng chế. Do đó, dược phẩm có thể bao gồm chất mang, chất pha loãng, tá dược được dụng hoặc hỗn hợp của chúng khi cần. Dược phẩm tạo điều kiện thuận lợi cho việc dùng các hợp chất vào trong cơ thể. Các phương pháp khác nhau để dùng hợp chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dùng qua đường miệng, tiêm, khí dung, dùng ngoài đường tiêu hóa và dùng khu trú.

Trong bản mô tả này, “chất mang” nghĩa là các hợp chất tạo điều kiện thuận lợi cho việc bổ sung các hợp chất vào tế bào hoặc mô. Ví dụ, dimethylsulfoxit (DMSO) là chất mang thông thường tạo điều kiện thuận lợi cho việc dùng nhiều hợp chất hữu cơ vào trong các tế bào sống hoặc mô.

Trong bản mô tả này, “chất pha loãng” nghĩa là các hợp chất không những làm ổn định dạng hoạt tính sinh học mà còn pha loãng được trong dung môi để làm hòa tan hợp chất. Các muối hòa tan trong dung dịch đệm được sử dụng làm chất pha loãng trong lĩnh vực này. Dung dịch đệm được sử dụng thông thường là dạng muối giống dung dịch nước muối đệm phosphat trong dịch thể. Do dung dịch đệm có thể kiểm soát độ pH của dung dịch ở nồng độ thấp, chất pha loãng dung dịch đệm khó thay đổi hoạt tính sinh học của các hợp chất.

Trong bản mô tả này, “được dụng” nghĩa là tính chất không làm suy giảm hoạt tính sinh học và tính chất vật lý của các hợp chất.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế dưới dạng liều lượng được dụng được dùng khác nhau. Trong bào chế được phẩm theo sáng chế, thành phần hoạt tính - đặc biệt là hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân của chúng - được trộn với chất mang được dụng được chọn có xem xét đến dạng liều lượng cần bào chế. Ví dụ, được phẩm theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng được phẩm tiêm, được phẩm dùng qua đường miệng và các dạng tương tự, khi cần.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường bằng cách sử dụng chất mang và tá dược được dụng đã biết, và được lồng vào đồ chứa một đơn vị hoặc nhiều đơn vị. Chế phẩm có thể là dung dịch, dịch huyền phù hoặc nhũ tương trong dung môi dầu hoặc trong nước và bao gồm chất phân tán, chất tạo huyền phù hoặc chất làm ổn định thông thường. Ngoài ra, hợp chất có thể là, ví dụ, dạng bột khô được hoà tan trong nước không chứa chất gây sốt vô trùng trước khi sử dụng. Hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành các thuốc đạn bằng cách sử dụng bazơ thuốc đạn thông thường như bơ cacao hoặc glyxerit khác. Dạng chất rắn để dùng qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột và hạt. Viên nang và viên nén được ưu tiên. Tốt hơn, nếu viên nén và viên tròn được phủ tan trong ruột. Dạng chất rắn được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế với ít nhất một chất mang được chọn từ chất pha loãng trơ như sucroza, lactoza hoặc tinh bột, chất làm trơn như magie stearat, chất phân rã, chất kết dính và các hợp chất tương tự.

Hợp chất theo sáng chế có thể được cấp cùng với các thuốc khác, ví dụ, các chất trị bệnh tiểu đường khác, theo yêu cầu.

Liều lượng của hợp chất theo sáng chế được xác định bằng đơn thuốc của bác sỹ điều trị có xét đến thể trọng, độ tuổi và tình trạng bệnh lý của bệnh nhân. Liều lượng thông thường cho người lớn nằm trong khoảng từ 0,3 đến

500mg cho mỗi ngày theo tần suất và cường độ của việc dùng. Liều dùng hàng ngày thông thường để dùng trong cơ hoặc trong tĩnh mạch cho người lớn nằm trong khoảng từ 1 đến 300mg cho mỗi ngày có thể được dùng theo các liều đơn vị chia nhỏ. Một số bệnh nhân cần dùng liều hàng ngày cao hơn.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức 1 hoặc muối được dùng hoặc chất đồng phân của chúng làm thành phần hoạt tính của chất chủ vận GPR120. Các bệnh đại diện cần được điều trị bằng chất chủ vận GPR120 bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rối loạn về trao đổi chất như bệnh tiểu đường, các biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ, chứng loãng xương, bệnh viêm nê trên và các bệnh tương tự. Trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị” được sử dụng nghĩa là cản trở, trì hoãn hoặc thuyên giảm tiến triển của bệnh ở đối tượng đang có các triệu chứng các bệnh. Thuật ngữ “ngăn ngừa” được sử dụng nghĩa là cản trở, trì hoãn hoặc thuyên giảm dấu hiệu của bệnh ở đối tượng có nguy cơ mắc các triệu chứng của bệnh, ngay cả khi đối tượng không có các triệu chứng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn bằng các ví dụ sau. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ nhằm minh họa sáng chế chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Dưới đây, M nghĩa là nồng độ mol và N nghĩa là nồng độ bình thường. Hơn nữa, các chữ viết tắt được sử dụng trong các chế phẩm và Ví dụ là như sau:

BBr₃: boron tribromua

BINAP: 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaptyl

Br₂: brom

CH₃CN: axetonitril

Cs₂CO₃: cesi cacbonat

DCM: điclometan

DMF: *N,N*-đimetylformamit

DMSO: đimetylsulfoxit

DPPF: 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen

EtOAc: Etyl axetat

EtOH: etanol

Et₂O: dietyl ete

HCl: axit clohydric

Hex: n-hexan

K₂CO₃: kali cacbonat

LAH: lithi nhôm hydrit

MeOH: metanol

MgSO₄: magie sulfat

NaBH₄: natri borohydrit

NaCl: natri clorua

Na₂CO₃: natri cacbonat

NaH: natri hydrit

NaOH: natri hydroxit

NBS: N-bromosuccinimit

Pd/C: paladi/cacbon

PdCl₂(dppf)-DCM: 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)

điclorua điclometan

PdCl₂(PPh₃)₂: bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua

Pd₂(dba)₃: tris(đibenzyliđenaxeton)đipaladi(0)

Pd(PPh₃)₄: tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)

SOCl₂: thionyl clorua

SPhos: 2-đixyclohexylphosphino-2',6'-đimetoxybiphenyl

TBAF: tetrabutylamoni florua hydrat

TEA: trietylamin

TFA: axit trifloaxetic

THF: tetrahydrofuran

XPhos: 2-đixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl

Ví dụ điều chế 1: etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric

Bước A: 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol

4-clophenol (2 g, 15,5mmol), bis(pinacolato)điboron (5,92 g, 23,3mmol), kali axetat (4,58g, 46,6mmol) và Xphos (0,3g, 0,62mmol) được hoà tan trong 30mL 1,4-đioxan, và hỗn hợp này được nạp khí N₂ trong 5 phút. Pd₂(dba)₃ (0,14g, 0,15mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 110°C. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và tiếp theo được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,4g, hiệu suất 99%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,71 (2H, d), 6,82 (2H, d), 5,00 (1H, s), 1,33 (12H, s)

Bước B: etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric

4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol thu được từ Bước A (0,32g, 1,4mmol) được hoà tan trong 5mL DMF. K₂CO₃ (0,39g, 2,8mmol) và etyl este của axit 4-butyric (0,22mL, 1,54mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 60°C. Chất rắn được loại ra và hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,38g, hiệu suất 82%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,73 (2H, d), 6,87 (2H, d), 4,14 (2H, q), 4,03 (2H, t), 2,51 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,32 (12H, s), 1,25 (3H, t)

Ví dụ điều chế 2: ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric

Bước A: 4-bromo-2,6-điflo-phenol

2,6-điflophenol (1,02g, 7,8mmol) được hoà tan trong 15mL DMF, và ở 0°C NBS (1,40g, 7,84mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được cô. 50mL nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng Et_2O . Phần chiết được làm khô bằng MgSO_4 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,41g, hiệu suất 86%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,08 (2H, m), 5,42 (1H, brs)

Bước B: 2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenol

4-bromo-2,6-điflo-phenol thu được từ Bước A (1,414g, 6,76mmol), bis(pinacolato)điboron (1,8g, 7,09mmol), kali axetat (2,66g, 27mmol) và DPPF (0,19g, 0,34mmol) được hoà tan trong 23mL 1,4-đioxan, và hỗn hợp này được nạp khí N_2 trong 5 phút. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,27g, 0,34mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở 80°C . Hỗn hợp này được lọc qua xelit và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,366g, hiệu suất 79%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,33 (2H, m), 5,25 (1H, s), 1,32 (12H, s)

Bước C: ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric

2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenol thu được từ Bước B (1,87g, 7,3mmol), Cs_2CO_3 (4,76g, 14,6mmol) và ethyl este của axit 4-bromo-butyríc (1,42g, 7,3mmol) được hoà tan trong 24mL DMF. Hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc, và phần lọc được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,66g, hiệu suất 61%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,29 (2H, m), 4,21 (2H, t), 4,14 (2H, q), 2,56 (2H, t), 2,07 (2H, m), 1,32 (12H, s), 1,25 (3H, t)

Ví dụ điều chế 3: ethyl este của axit 4-[2-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric

Bước A: 2-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenol

4-bromo-2-clophenol (2,0g, 9,6mmol), bis(pinacolato)điboron (2,81g, 11mmol), kali axetat (3,78g, 38,5mmol) và DPPF (0,27g, 0,49mmol) được hoà

tan trong 32mL 1,4-dioxan. Hỗn hợp này được nạp khí N₂ trong 5 phút. PdCl₂(dppf)-DCM (0,4g, 0,49mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ trong điều kiện hồi lưu. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,91g, hiệu suất 77%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,77 (1H, s), 7,62 (1H, dd), 7,00 (1H, d), 5,73 (1H, s), 1,36 (12H, s)

Bước B: etyl este của axit 4-[2-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy] butyric

2-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol thu được từ Bước A (0,43g, 1,7mmol), etyl este của axit 4-bromo-butyric (0,25mL, 1,7mmol) và Cs₂CO₃ (0,66g, 2mmol) được hoà tan trong 5mL DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,47g, hiệu suất 75%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,79 (1H, d), 7,63 (1H, dd), 6,89 (1H, d), 4,15 (2H, t), 4,10 (2H, q), 2,56 (2H, t), 2,16 (2H, m), 1,33 (12H, s), 1,25 (3H, t)

Ví dụ điều chế 4: etyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric

Bước A: 2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol

4-bromo-2-flophenol (1,9g, 9,9mmol), bis(pinacolato)điboron (2,9g, 11,4mmol), kali axetat (3,90g, 39,7mmol) và DPPF (0,27g, 0,49mmol) được hoà tan trong 32mL 1,4-dioxan. Hỗn hợp này được nạp khí N₂ trong 5 phút. PdCl₂(dppf)-DCM (0,4g, 0,49mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ trong điều kiện hồi lưu. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và tiếp theo được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,2g, hiệu suất 93%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,49 (2H, m), 6,98 (1H, t), 5,31 (1H, brs), 1,33 (12H, s)

Bước B: etyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy] butyric

2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol thu được từ Bước A (0,56g, 2,3mmol), etyl este của axit 4-bromo-butyric (0,34mL, 2,3mmol) và Cs₂CO₃ (0,92g, 2,8mmol) được hoà tan trong 8mL DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,52g, hiệu suất 63%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,49 (2H, m), 6,93 (1H, t), 4,15 (2H, t), 4,10 (2H, q), 2,53 (2H, t), 2,15 (2H, m), 1,33 (12H, s), 1,25 (3H, t)

Ví dụ điều chế 5: 2-clo-6-xyclopentylsulfanyl-pyridin

2,6-điclopyridin (3,08g, 20,7mmol) và Cs_2CO_3 (6,8g, 20,7mmol) được hoà tan trong 40mL DMF. Xyclopentylthiol (2,17mL, 20,7mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở 80°C . Chất rắn được lọc và phân lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,24g, hiệu suất 95%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,40 (1H, t), 7,06 (1H, d), 6,97 (1H, d), 4,01 (1H, m), 2,22 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,64 (4H, m)

Ví dụ điều chế 6: etyl este của axit 4-[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric

4-bromo-2-metoxi-phenol (0,41g, 2,02mmol) và etyl este của axit 4-bromo-butyrin (0,39g, 2,02mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 4 để thu được etyl este của axit 4-(4-bromo-2-metoxi-phenoxy)-butyrin (0,55g, hiệu suất 86%).

etyl este của axit 4-(4-bromo-2-metoxi-phenoxy)-butyrin (130 mg, 0,41mmol) và bis(pinacolato)điboron (125 mg, 0,49mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 4 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (80 mg, hiệu suất 54%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,39(1H, d), 7,28(1H, s), 6,88(1H, d), 4,14(2H, q), 4,09(2H, t), 3,89(3H, s), 2,52(2H, t), 2,14(2H, m), 1,33(12H, s), 1,26(3H, t)

Ví dụ điều chế 7: etyl este của axit 4-[4-(2-clo-4-pyridyl)-2,6-điflophenoxy]butyric

2mL THF và 0,5mL nước được bổ sung vào etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyrin thu được từ Ví dụ điều chế 2 (0,1g, 0,27mmol), 2-clo-4-iodopyridin (0,078g, 0,32mmol) và K_2CO_3 (0,112g, 0,81mmol). Hỗn hợp này được nạp khí N_2 trong 5 phút. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,011g, 0,013mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở 80°C . Nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,084g, hiệu suất 87%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,44 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,33 (1H, dd), 7,17 (2H, m), 4,26 (2H, t), 4,17 (2H, q), 2,58 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Ví dụ điều chế 8: 2-clo-6-(xyclopentoxi)pyridin

6-clo-2-pyridinol (1,95g, 15mmol) và K_2CO_3 (4,16g, 30mmol) được hoà

tan trong 50mL DMF. Xyclopentyl bromua (1,94mL, 18mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy trong 24 giờ ở 80°C. Chất rắn được loại ra và phân lọc được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,92g, hiệu suất 98%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,47 (1H, t), 6,84 (1H, d), 6,51 (1H, d), 5,38 (1H, m), 1,97 (2H, m), 1,79 (4H, m), 1,62 (2H, m)

Ví dụ điều chế 9: 1-bromo-3-(xyclopentoxyl)benzen

44mL CH_3CN được bổ sung vào 3-bromophenol (2,31g, 13,3mmol) và K_2CO_3 (1,84g, 13,3mmol), và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ trong điều kiện hồi lưu. Bromxyclopentan (1,43mL, 13,3mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và tiếp theo được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,5g, hiệu suất 46%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,11 (1H, t), 7,02 (2H, m), 6,80 (1H, dd), 4,72 (1H, m), 1,94-1,73 (6H, m), 1,62 (2H, m),

Ví dụ điều chế 10: 2-clo-6-pyrolidin-1-yl-pyridin

2,6-điclopyridin (2,08g, 14mmol) và pyrolidin (1,0g, 14mmol), Cs_2CO_3 (4,58g, 14mmol) được hoà tan trong 28mL DMF và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở 80°C. Hỗn hợp này được lọc qua xelit, được cô dưới áp suất giảm và được pha loãng bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và phân chiết được làm khô bằng MgSO_4 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,31g, hiệu suất 90%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,32 (1H, t), 6,49 (1H, d), 6,20 (1H, d), 3,43 (4H, m), 1,99 (4H, m)

Ví dụ điều chế 11: etyl este của axit 4-[2,6-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric

4-bromo-2,6-đimetyl-phenol (1,0g, 4,97mmol) và etyl este của axit 4-bromo-butyrin (0,97g, 4,97mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 4 để thu được etyl este của axit 4-(4-bromo-2,6-đimetyl-phenoxy)-butyrin (1,4g, hiệu suất 89%).

etyl este của axit 4-(4-bromo-2,6-đimetyl-phenoxy)-butyrin (200mg, 0,63mmol) và bis(pinacolato)điboron (193mg, 0,76mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 4 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (60mg, hiệu suất 26%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,47(2H, s), 4,16(2H, q), 3,80(2H, t), 2,60(2H, t), 2,25(6H, s), 2,14(2H, m), 1,32(12H, s), 1,27(3H, t)

Ví dụ điều chế 12: ethyl este của axit 4-(4-bromo-2,3-diflo-phenoxy)butyric

4-bromo-2,3-diflophenol (0,45g, 2mmol) được hoà tan trong 10mL DMF và dung dịch này được làm lạnh đến 0°C. NaH (60% trong dầu khoáng, 0,11g, 2,6mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Ethyl este của axit 4-bromo-butyric (0,37mL, 2,4mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm, được bổ sung dung dịch nước chứa clorua amoni và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,533g, hiệu suất 76%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,19 (1H, m), 6,66 (1H, m), 4,16 (2H, q), 4,09 (2H, t), 2,52 (2H, t), 2,14 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Ví dụ điều chế 13: ethyl este của axit 4-[2,3-diflo-4-(3-hydroxyphenyl)phenoxy]butyric

ethyl este của axit 4-(4-bromo-2,3-diflo-phenoxy)butyric thu được từ Ví dụ điều chế 12 (0,108g, 0,33mmol) và axit 3-hydroxyphenyl boronic (0,059g, 0,43mmol) được hoà tan trong 1,7mL 1,4-dioxan và Na_2CO_3 2M trong dung dịch nước (0,5mL, 1mmol). Hỗn hợp này được nạp khí N_2 trong 5 phút. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,019g, 0,016mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ trong điều kiện hồi lưu. Lớp hữu cơ được chiết bằng EtOAc và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,089g, hiệu suất 79%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,29 (1H, t), 7,06 (2H, m), 6,98 (1H, d), 6,84 (1H, dd), 6,78 (1H, m), 5,15 (1H, brs), 4,16 (4H, m), 2,56 (2H, t), 2,17 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Ví dụ điều chế 14: 2-clo-6-(1-piperidyl)pyridin

2,6-diclopyridin (2,0g, 13,5mmol), piperidin (1,33mL, 13,5mmol) và Cs_2CO_3 (4,4g, 13,5mmol) được hoà tan trong 27mL DMF, và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở 80°C. Hỗn hợp này được lọc qua xelit, được cô dưới áp suất giảm và được pha loãng bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và phần chiết được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,91g, hiệu suất 72%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,34 (1H, t), 6,52 (1H, d), 6,47 (1H, d), 3,52 (4H, m), 1,64 (6H, m)

Ví dụ điều chế 15: 6-clo-N-phenyl-pyridin-2-amin

2,6-diclopyridin (2,0g, 13,5mmol), anilin (1,23mL, 13,5mmol), BINAP

(0,33g, 0,53mmol) và natri *tert*-butoxit (1,82g, 18,9mmol) được hoà tan trong 27mL toluen. Hỗn hợp này được nạp khí N₂ trong 5 phút. Pd₂(dba)₃(0,25g, 0,27mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở 80°C. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và tiếp theo được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,32g, hiệu suất 48%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,43 (1H, t), 7,35 (2H, t), 7,27 (2H, m), 7,10 (1H, t), 6,75 (1H, d), 6,73 (1H, d), 6,57 (1H, brs)

Ví dụ điều chế 16: 6-clô-N-xyclopentyl-pyridin-2-amin

2,6-điclopyridin (2g, 13,5mmol) được hoà tan trong 14mL pyridin, và xyclopentylamin (4mL, 40,5mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 24 giờ trong điều kiện hồi lưu. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và tiếp theo được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,2g, hiệu suất 44%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,34 (1H, t), 6,54 (1H, d), 6,25 (1H, d), 4,69 (1H, brs), 3,91 (1H, m), 2,01 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,47 (2H, m)

Ví dụ điều chế 17: 2-*tert*-butylsulfanyl-6-clo-pyridin

2,6-điclopyridin (2,0g, 13,5mmol) và Cs₂CO₃(8,8g, 27mmol) được hoà tan trong 27mL DMF. 2-metyl-2-propanthiol (1,68mL, 14,8mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở 80°C. Chất rắn được loại ra và phần lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,4g, hiệu suất 88%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,42 (1H, t), 7,15 (1H, d), 7,04 (1H, d), 1,56 (9H, s)

Ví dụ điều chế 18: 2-clo-6-(xyclopropylmetylsulfanyl)pyridin

Bước A: 6-clopyridin-2-thiol

2-*tert*-butylsulfanyl-6-clo-pyridin thu được từ Ví dụ điều chế 17 (1,98g, 9,8mmol) được hoà tan trong 50mL axetyl clorua. 0,05mL (0,098mmol) Br₂ được hòa tan trong 2,5mL axetyl clorua tương ứng và axit axetic được bổ sung từ từ vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,787g, hiệu suất 55%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,57 (2H, m), 7,15 (1H, m)

Bước B: 2-clo-6-(xyclopropylmetylsulfanyl)pyridin

6-clopyridin-2-thiol thu được từ Bước A (0,2g, 1,3mmol) được hoà tan trong 4,6mL DMF. Cs₂CO₃ (0,9g, 2,6mmol) và (bromometyl)xyclopropan (0,16mL, 1,6mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy

trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng và thêm trong 30 phút ở 70°C. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,206g, hiệu suất 75%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,40 (1H, t), 7,08 (1H, d), 6,98 (1H, d), 3,12 (2H, d), 1,15 (1H, m), 0,59 (2H, m), 0,33 (2H, m)

Ví dụ điều chế 19: 2-clo-6-xyclobutylsulfanyl-pyridin

6-clopyridin-2-thiol thu được từ Bước A của Ví dụ điều chế 18 (0,2g, 1,3mmol) được hoà tan trong 4,6mL DMF. Cs_2CO_3 (0,9g, 2,6mmol) và bromoxyclobutan (0,16mL, 1,6mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng và thêm trong 4 giờ ở 70°C. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,16g, hiệu suất 58%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,40 (1H, t), 6,98 (2H, m), 4,30 (1H, m), 2,56 (2H, m), 2,08 (4H, m)

Ví dụ điều chế 20: 2-clo-6-propylsulfanyl-pyridin

6-clopyridin-2-thiol thu được từ Bước A của Ví dụ điều chế 18 (0,2g, 1,3mmol) được hoà tan trong 4,6mL DMF. Cs_2CO_3 (0,9g, 2,6mmol) và iodopropan (0,16mL, 1,6mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng và thêm trong 30 phút ở 70°C. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,18g, hiệu suất 70%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,40 (1H, t), 7,07 (1H, d), 6,97 (1H, d), 3,14 (2H, t), 1,74 (2H, m), 1,04 (3H, t)

Ví dụ điều chế 21: 2-clo-6-isopropoxy-pyridin

Isopropanol (0,97g, 16,1mmol) được hoà tan trong 45mL THF và dung dịch này được làm lạnh đến 0°C. NaH (55% trong dầu khoáng, 0,7g, 16mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 2,6-điclopyridin (2,0g, 13,5mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ trong điều kiện hồi lưu. Hỗn hợp này được làm nguội ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung nước (20mL) và tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ đã tách được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,917g, hiệu suất 82%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,48 (1H, t), 6,83 (1H, d), 6,58 (1H, d), 5,29 (1H, m), 1,34 (6H, d)

Ví dụ điều chế 22: 2-clo-6-propoxy-pyridin

30mL DMF được bổ sung vào 6-clo-2-pyridol (2,0g, 15mmol), 1-iodopropan (2,75g, 16mmol) và K_2CO_3 (4,27g, 30mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở 80°C. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm, được bổ sung nước và tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được làm khô bằng $MgSO_4$ và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,146g, hiệu suất 43%).

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,50 (1H, t), 6,87 (1H, d), 6,63 (1H, d), 4,24 (2H, t), 1,80 (2H, m), 1,02 (3H, t)

Ví dụ điều chế 23: 2-clo-6-(xyclopropylmetoxy)-pyridin

15mL DMF được bổ sung vào 6-clo-2-pyridol (1,0g, 7,7mmol), K_2CO_3 (2,13g, 15,4mmol) và (bromometyl)xyclopropan (1,1g, 8,1mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở 80°C. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,65g, hiệu suất 45%).

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,50 (1H, t), 6,87 (1H, d), 6,67 (1H, d), 4,12 (2H, d), 1,26 (1H, m), 0,62 (2H, m), 0,36 (2H, m)

Ví dụ điều chế 24: 2-clo-6-(xyclobutoxy)-pyridin

5mL DMF được bổ sung vào 6-clo-2-pyridol (0,2g, 1,5mmol), bromoxyclobutan (0,26g, 1,8mmol) và K_2CO_3 (0,43 g. 3mmol) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở 80°C. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,28g, hiệu suất 98%).

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,49 (1H, t), 6,86 (1H, d), 6,59 (1H, d), 5,16 (1H, m), 2,46 (2H, m), 2,13 (2H, m), 1,83 (1H, m), 1,66 (1H, m)

Ví dụ điều chế 25: etyl este của axit 4-[2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric

Bước A: 4-bromo-2-metyl-phenol

48% HBr trong dung dịch nước (4,8mL) được hòa tan trong 4,8mL DMSO được bổ sung từ từ vào *o*-cresol (1,04g, 9,6mmol) được hòa tan trong 9,6mL axit axetic. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng và tiếp theo $NaHCO_3$ trong dung dịch nước được bổ sung từ từ. Hỗn hợp này được chiết bằng Et_2O và phân chiết được làm khô bằng $MgSO_4$ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,82g, hiệu suất 99%).

1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 9,62 (1H, brs), 7,22 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 6,72 (1H, d), 2,09 (3H, s)

Bước B: 2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol

4,6mL 1,4-dioxan được bổ sung vào 4-bromo-2-metyl-phenol thu được từ Bước A (0,26g, 1,4mmol), bis(pinacolato)điboron (0,39g, 1,5mmol) và kali axetat (0,41g, 4,1mmol). Hỗn hợp này được nạp khí N₂ trong 5 phút. PdCl₂(dppf)-DCM (0,057g, 0,07mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 16-giờ trong điều kiện hồi lưu. Chất rắn được loại ra và hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,228g, hiệu suất 70%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9,70 (1H, brs), 7,37 (1H, d), 7,32 (1H, dd), 6,75 (1H, d), 2,09 (3H, s), 1,25 (12H, s)

Bước C: etyl este của axit 4-[2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy] butyric

2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol thu được từ Bước B (0,228g, 0,97mmol) được hoà tan trong 3,2mL DMF. Cs₂CO₃ (0,8g, 2,43mmol) và etyl este của axit 4-bromo-butyric (0,15mL, 1,06mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được loại ra và hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,268g, 79%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,60 (1H, dd), 7,58 (1H, d), 6,79 (1H, d), 4,13 (2H, q), 4,03 (2H, t), 2,53 (2H, t), 2,20 (3H, s), 2,15 (2H, m), 1,33 (12H, s), 1,25 (3H, t)

Ví dụ điều chế 26: etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenoxy]butyric

Bước A: 4-bromo-2-(triflometyl)phenol

2-Hydroxybenzotriflorua (1,0g, 6,2mmol) được hoà tan trong 20mL clorofom. Br₂ (0,98g, 6,2mmol) được bổ sung từ từ vào đó và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Natri thiosulfat trong dung dịch nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Lốp hữu cơ đã tách được làm khô bằng MgSO₄ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,97g, hiệu suất 65%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10,93 (1H, brs), 7,63 (2H, m), 6,99 (1H, dd)

Bước B: 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenol

13mL 1,4-dioxan được bổ sung vào 4-bromo-2-(triflometyl)phenol thu được từ Bước A (0,97g, 4mmol), bis(pinacolato)điboron (1,13g, 4,4mmol), kali axetat (1,18g, 12mmol) và DPPF (0,11g, 0,2mmol). Hỗn hợp này được nạp khí

N₂ trong 5 phút. PdCl₂(dppf)-DCM(0,164g, 0,2mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ trong điều kiện hồi lưu. Hỗn hợp này được lọc qua xelit để loại bỏ chất rắn, và tiếp theo được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,76g, hiệu suất 65%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11,02 (1H, brs), 7,72 (2H, m), 7,02 (1H, dd), 1,27 (12H, s)

Bước C: etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl) phenoxy]butyric

4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenol thu được từ Bước B (0,36g, 1,26mmol) được hoà tan trong 4,2mL DMF. Cs₂CO₃ (0,81g, 2,52mmol) và etyl este của axit 4-bromo-butyric (0,2mL, 1,38mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được loại ra và hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,374g, hiệu suất 74%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,99 (1H, d), 7,90 (1H, dd), 6,95 (1H, dd), 4,13 (4H, m), 2,54 (2H, t), 2,14 (2H, m), 1,33 (12H, s), 1,25 (3H, t)

Ví dụ điều chế 27: Metyl este của axit 4-[2,6-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoic

Bước A: axit 4-hydroxypentanoic

r-Valerolacton (0,97g, 9,68mmol) được hoà tan trong 10mL 1,4-dioxan. NaOH 1N trong dung dịch nước (10,6mL, 10,6mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Bằng cách sử dụng HCl 1N trong dung dịch nước, độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến 5 và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lỏng hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,88g, hiệu suất 74%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,89 (1H, m), 2,51(2H, t), 1,82 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,24 (3H, d)

Bước B: Metyl este của axit 4-hydroxypentanoic

axit 4-hydroxypentanoic thu được từ Bước A (0,62g, 5,25mmol) được hoà tan trong 17mL THF, và diazometan (0,25M trong Et₂O, 31mL, 7,88mmol) được bổ sung từ từ vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo được cô dưới áp suất giảm. Phần cô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,42g, hiệu suất 60%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,84 (1H, m), 3,68 (3H, s), 2,46 (2H, t), 1,82 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,21 (3H, d)

Bước C: Metyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenoxy]pentanoic

Metyl este của axit 4-hydroxypentanoic thu được từ Bước B (0,05g, 0,39mmol), 2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol thu được từ Bước B của Ví dụ điều chế 2 (0,1g, 0,39mmol) và triphenylphosphin (0,1g, 0,39mmol) được hoà tan trong 4mL THF, và hỗn hợp này được làm nguội từ từ đến 0°C. Diisopropyl azodicarboxylat (0,077mL, 0,39mmol) được bổ sung từ từ vào đó và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1g, hiệu suất 70%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,31 (2H, m), 4,38 (1H, m), 3,68 (3H, s), 2,59 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,32 (12H, s), 1,25 (3H, d)

Ví dụ điều chế 28: Metyl este của axit 4-[[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]oxy]pentanoic

Bước A: Metyl este của axit 4-[(5-bromo-2-pyridyl)oxy]pentanoic

5-bromo-2(1H)-pyridon (0,05g, 0,29mmol), metyl este của axit 4-hydroxypentanoic (0,047g, 0,29mmol) và triphenylphosphin (0,075g, 0,29mmol) được hoà tan trong 3mL THF. Diisopropyl azodicarboxylat (0,056mL, 0,29mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,051g, hiệu suất 62%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,15 (1H, m), 7,60 (1H, m), 6,58 (1H, d), 5,18 (1H, m), 3,65 (3H, s), 2,41 (2H, m), 2,00 (2H, m), 1,31 (3H, d)

Bước B: Metyl este của axit metyl 4-[[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]oxy]pentanoic

Metyl este của axit 4-[(5-bromo-2-pyridyl)oxy]pentanoic thu được từ Bước A (0,05g, 0,17mmol), bis(pinacolato)điboron (0,048g, 0,19mmol) và kali axetat (0,067g, 0,68mmol) được hoà tan trong 1mL 1,4-dioxan, và hỗn hợp này được nạp khí N_2 trong 5 phút. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,007g, 0,009mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở 80°C. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,038g, hiệu suất 65%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,05 (1H, m), 7,89 (1H, m), 6,64 (1H, d), 5,30 (1H, m), 3,65 (3H, s), 2,44 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,34 (3H, d), 1,26 (12H, s)

Ví dụ điều chế 29: Metyl este của axit 2-(4-bromo-phenylsulfanyl)-

propionic

4-bromo-benzethiol (0,5g, 2,64mmol), NaH (60% trong dầu khoáng, 0,11g, 2,64mmol) và methyl 2-bromopropionat (0,32mL, 2,91mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,58g, hiệu suất 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,43 (2H, d), 7,30 (2H, d), 3,76 (1H, q), 3,66 (3H, s), 1,47 (3H, d).

Ví dụ điều chế 30: 2-[1-[[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-diioxaborolan-2-yl)phenoxy]metyl]xyclopropyl]axetonitril

Bước A: [1-(hydroxymetyl)xyclopropyl]metanol

LAH (0,28g, 7,52mmol) được hoà tan trong 10mL THF, và dung dịch này được làm lạnh đến -18°C . Diethyl 1,1-xyclopropanđicarboxylat (1,0g, 5,37mmol) trong 7mL THF được bổ sung từ từ vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 0,3mL nước và 0,3mL NaOH 4M trong dung dịch nước được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được lọc bằng xelit và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,2g, hiệu suất 35%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3,62 (4H, s), 2,35 (2H, brs), 0,53 (4H, s)

Bước B: [1-[(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)metyl]xyclopropyl]metanol

[1-(Hydroxymetyl)xyclopropyl]metanol thu được từ Bước A (0,2g, 1,96mmol), 4-bromo-2,6-điflo-phenol (0,314g, 1,5mmol) và triphenylphosphin (0,393g, 1,5mmol) được hòa tan trong 24mL THF. Diisopropyl azocarboxylat (0,3mL, 1,5mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,307g, hiệu suất 70%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,08 (2H, m), 4,08 (2H, s), 3,68 (2H, d), 1,84 (1H, t, OH), 0,62 (4H, m)

Bước C: [1-[(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)metyl]xyclopropyl]metyl metansulfonat

[1-[(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)metyl]xyclopropyl]metanol thu được từ Bước B (0,3g, 1mmol) được hoà tan trong 5mL DCM, và dung dịch này được làm lạnh đến 0°C . Metansulfonyl clorua (0,09mL, 1,12mmol) và TEA (0,21mL, 1,5mmol) được bổ sung lần lượt vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 40 phút. 5mL nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,4g, hiệu suất 99%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,09 (2H, m), 4,29 (2H, s), 4,01 (2H, s), 3,05 (3H, s), 0,77 (2H, m), 0,73 (2H, m)

Bước D: 2-[1-[(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)metyl]xyclopropyl]axetonitril

[1-[(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)metyl]xyclopropyl]metyl metan sulfonat thu được từ Bước C (0,4g, 1mmol) được hoà tan trong 5mL DMF. Natri xyanua (0,054g, 1,1mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Phần chiết được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,205g, hiệu suất 63%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,09 (2H, m), 3,98 (2H, s), 2,72 (2H, s), 0,75 (2H, m), 0,70 (2H, m)

Bước E: 2-[1-[[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]metyl]xyclopropyl]axetonitril

2-[1-[(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)metyl]xyclopropyl]axetonitril thu được từ Bước D (0,2g, 0,67mmol), bis(pinacolato)điboron (0,172g, 0,67mmol), kali axetat (0,266g, 2,71mmol) và DPPF (0,019g, 0,033mmol) được hoà tan trong 4mL 1,4-dioxan. Hỗn hợp này được nạp khí N_2 trong 5 phút. $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,027g, 0,033mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,185g, hiệu suất 79%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,32 (2H, m), 4,04 (2H, s), 2,75 (2H, s), 1,33 (12H, s), 0,73 (2H, m), 0,68 (2H, m)

Ví dụ điều chế 31: etyl este của axit 4-[[6-(3-hydroxyphenyl)-3-pyridyl]oxy]butyric

Bước A: etyl este của axit 4-[(6-bromo-3-pyridyl)oxy]butyric

2-bromo-5-hydroxypyridin (1,07g, 6,18mmol) được hoà tan trong 20mL DMF. K_2CO_3 (1,7g, 12,4mmol) và etyl este của axit 4-bromo-butyríc (1,2g, 6,18mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,67g, hiệu suất 94%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,04 (1H, m), 7,36 (1H, d), 7,09 (1H, m), 4,15 (2H, q), 4,04 (2H, t), 2,51 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Bước B: etyl este của axit 4-[[6-(3-hydroxyphenyl)-3-pyridyl]oxy]-

butyric

ethyl este của axit 4-[(6-bromo-3-pyridyl)oxy]butyric thu được từ Bước A (0,3g, 1mmol) và axit 3-hydroxyphenylboronic (0,172g, 1,25mmol) được hoà tan trong 3mL 1,2-dimethoxyetan và Na_2CO_3 (2M trong dung dịch nước, 1,6mL, 3,2mmol). Hỗn hợp này được nạp khí N_2 trong 5 phút. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,036g, 0,052mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,129g, hiệu suất 41%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,34 (1H, m), 7,62 (1H, d), 7,48 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,29 (1H, t), 7,25 (1H, m), 6,85 (1H, m), 5,75 (1H, brs), 4,16 (2H, q), 4,10 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,16 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Ví dụ điều chế 32: 2'-phenoxy-biphenyl-4-ol

axit 2-phenoxyphenylboronic (0,033g, 0,15mmol) và 4-iodophenol (0,034g, 0,15mmol) được hòa tan trong 3mL H_2O , và hỗn hợp này được nạp khí N_2 trong 5 phút. Pd/C (lượng có tác dụng xúc tác) và K_2CO_3 (0,064g, 0,46mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. HCl 1N được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ đã tách được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải, EtOAc/Hex = 1/4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,022g, hiệu suất 55%).

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7,46(3H, m), 7,25(3H, m), 7,20(1H, m), 7,00(2H, m), 6,90(2H, m), 6,89(2H, m), 4,65(1H, s)

Ví dụ điều chế 33: 4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenol

Bước A: 3-clo-2-isopropylsulfanyl-pyridin

Isopropyl thiol (0,102g, 1,351mmol) được hòa tan trong DMF khô (2mL), NaH (60%) (0,07g, 1,75mmol) được bổ sung vào từ từ từng giọt ở 0°C . Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, được bổ sung vào bình cầu được nạp 2,3-diclopyridin (0,53g, 3,58mmol), và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi NH_4Cl trong dung dịch nước được bổ sung vào đó, lớp hữu cơ được tách bằng cách chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 khan và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải, EtOAc/Hex = 1/4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,062g, hiệu suất 24%).

^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,35(1H, m), 7,52(1H, m), 6,94(1H, m), 4,05(1H, m), 1,43(6H, d)

Bước B: 2-isopropylsulfanyl-3-(4-methoxy-phenyl)-pyridin

3-clo-2-isopropylsulfanyl-pyridin thu được từ Bước A (0,02g, 0,10mmol) và axit (4-metoxi-phenyl)-boronic (0,024g, 0,15mmol) được hòa tan trong DMF. Hỗn hợp này được nạp khí N₂ trong 5 phút. Pd₂(dba)₃ (lượng có tác dụng xúc tác) và Sphos (lượng có tác dụng xúc tác) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Sau khi NaCl trong dung dịch nước được bổ sung vào đó, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ đã tách được làm khô bằng MgSO₄ và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải, EtOAc/Hex = 1/4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,01g, hiệu suất 37%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,41(1H, m), 7,35(3H, m), 7,02(1H, m), 6,95(2H, m), 4,06(1H, m), 3,84(3H, s), 1,35(6H, d)

Bước C: 4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenol

2-isopropylsulfanyl-3-(4-metoxi-phenyl)-pyridin thu được từ Bước B (0,02g, 0,07mmol) được hoà tan trong DCM(3mL), và dung dịch này được làm lạnh đến -78°C. BBr₃ (1,0M trong DCM, 0,116mL, 0,11mmol) được bổ sung từ từ vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được làm lạnh đến -20°C. Metanol được bổ sung vào phần cạn để pha loãng. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Phần cạn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải, EtOAc/Hex = 1/3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15mg, hiệu suất 75%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,41(1H, m), 7,34(1H, m), 7,26(2H, m), 7,02(1H, m), 6,89(2H, m), 4,79(1H, s), 4,05(1H, m), 1,35(6H, d)

Ví dụ điều chế 34: 3,5-điflo-2'-phenoxy-biphenyl-4-ol

Bước A: 3,5-điflo-4-metoxi-2'-phenoxy-biphenyl

Axit 2-phenoxyphenylboronic (0,045g, 0,21mmol) và 5-bromo-1,3-điflo-2-metoxi-benzen (0,031g, 0,14mmol) được hoà tan trong isopropyl rượu/nước(1/1). Pd/C(lượng có tác dụng xúc tác) và Na₃PO₄ 12H₂O (0,186g, 0,49mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua xelit, và chiết bằng EtOAc để tách lốp hữu cơ. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải, EtOAc/Hex = 1/20) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,026g, hiệu suất 40%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,40(1H, m), 7,30(3H, m), 7,20(1H, m), 7,11(2H, m), 7,05(1H, m), 6,97(1H, m), 6,91(2H, m), 4,00(3H, s)

Bước B: 3,5-điflo-2'-phenoxy-biphenyl-4-ol

3,5-điflo-4-metoxy-2'-phenoxy-biphenyl thu được từ Bước A (0,026g, 0,083mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước C của Ví dụ điều chế 33 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,018g, hiệu suất 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,40(1H, m), 7,30(3H, m), 7,20(1H, m), 7,11(2H, m), 7,05(1H, m), 6,96(1H, m), 6,91(2H, m), 5,08(1H, s)

Ví dụ điều chế 35: 4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenol

Bước A: 3-clo-2-xyclopentylsulfanyl-pyridin

Xyclopentyl thiol (0,477 g 4,67mmol) được hoà tan trong DMF khô (2mL) và dung dịch này được làm lạnh đến 0°C . NaH(60%)(0,24g, 6,03mmol) được bổ sung vào từ từ từng giọt vào đó và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung vào bình cầu được nạp 2,3-điclopyridin (0,69g, 4,67mmol) và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng, NH_4Cl trong dung dịch nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 khan và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải, EtOAc/Hex = 1/4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,61g, hiệu suất 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,33(1H, m), 7,51(1H, m), 6,92(1H, m), 4,09(1H, m), 2,23(2H, m), 1,79(2H, m), 1,66(4H, m)

Bước B: 2-xyclopentylsulfanyl-3-(4-metoxy-phenyl)-pyridin

3-clo-2-xyclopentylsulfanyl-pyridin thu được từ Bước A (0,057g, 0,266mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 33 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,046g, hiệu suất 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41(1H, m), 7,36(3H, m), 7,01(1H, m), 6,96(2H, m), 4,08(1H, m), 3,85(3H, s), 2,19(2H, m), 1,70(2H, m), 1,66(4H, m)

Bước C: 4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenol

2-xyclopentylsulfanyl-3-(4-metoxy-phenyl)-pyridin thu được từ Bước B (0,046g, 0,161mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước C của Ví dụ điều chế 33 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,024g, hiệu suất 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40(1H, m), 7,33(3H, m), 7,01(1H, m), 6,98(2H, m), 4,87(1H, s), 4,09(1H, m), 2,18(2H, m), 1,70(2H, m), 1,66(4H, m)

Ví dụ điều chế 36: 3-iodo-2-phenoxy-pyridin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,054g, 0,24mmol) và Cs_2CO_3 (0,158g, 0,266mmol) và phenol (0,025g, 0,266mmol) được hoà tan trong 2mL DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. NaCl trong dung dịch nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc để tách lớp hữu cơ.

Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 khan và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải, $\text{EtOAc/Hex} = 1/7$) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,058g, hiệu suất 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,15(1H, m), 8,08(1H, m), 7,40(2H, m), 7,26(1H, m), 7,15(2H, m), 6,75(1H, m)

Ví dụ điều chế 37: 3-iodo-2-isopropoxy-pyridin

Isopropyl rượu (0,043g, 717mmol) được hoà tan trong DMF khô (3mL), và ở 0°C $\text{NaH}(60\%)(0,03\text{g}, 0,71\text{mmol})$ được bổ sung vào từ từ từng giọt vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào bình cầu được nạp 2-flo-3-iodo-pyridin (0,10g, 0,44mmol), và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. NH_4Cl trong dung dịch nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 khan và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải, $\text{EtOAc/Hex} = 1/4$) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,029g, hiệu suất 24%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,08(1H, m), 8,00(1H, m), 6,59(1H, m), 5,27(1H, m), 1,38(6H, d)

Ví dụ điều chế 38: 2-xyclopentoxo-3-iodo-pyridin

Xyclopentanol và 2-flo-3-iodo-pyridin (0,10g, 0,44mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,091g, hiệu suất 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,09(1H, m), 7,99(1H, m), 6,59(1H, m), 5,43(1H, m), 2,00(2H, m), 1,94(4H, m), 1,66(2H, m)

Ví dụ điều chế 39: 2-xyclopentylsulfanyl-3-iodo-pyridin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,065g, 0,29mmol), Cs_2CO_3 (0,19g, 0,58mmol) và xyclopentylthiol (0,03g, 0,291mmol) được hoà tan trong 2mL DMF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. NaCl trong dung dịch nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải, $\text{EtOAc/Hex} = 1/4$) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,053g, hiệu suất 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,38(1H, m), 7,89(1H, m), 6,68(1H, m), 4,00(1H, m), 2,22(2H, m), 1,80(2H, m), 1,66(4H, m)

Ví dụ điều chế 40: 2-xyclopropylmetoxy-3-iodo-pyridin

Xyclopropyl-metanol (0,089g, 1,23mmol) được hoà tan trong DMF khô

(2mL), và ở 0°C NaH(60%)(0,054g, 1,35mmol) được bổ sung vào từ từ từng giọt vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút, từ từ được bổ sung vào bình cầu được nạp 2-flo-3-iodo-pyridin (0,137g, 0,617mmol) và tiếp theo được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. NH₄Cl trong dung dịch nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ khan và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải, EtOAc/Hex = 1/5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,141g, hiệu suất 83%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,07(1H, m), 8,00(1H, m), 6,61(1H, m), 4,20(2H, d), 1,32(1H, m), 0,60(2H, m), 0,39(2H, m)

Ví dụ điều chế 41: 2-xyclopropylmetylsulfanyl-3-(3,5-điflo-4-metoxyphe-nyl)-pyridin

Bước A: 3-iodo-2-(4-metoxyphe-nylsulfanyl)-pyridin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,42g, 1,8mmol) và (4-metoxyphe-nyl)metanthiol (0,43g, 2,8mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,56g, hiệu suất 84%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,43 (1H, m), 7,93 (1H, m), 7,32 (2H, d), 6,85 (2H, d), 6,74 (1H, m), 4,35 (2H, s), 3,79 (3H, s)

Bước B: 3-(3,5-điflo-4-metoxyphe-nyl)-2-(4-metoxyphe-nylsulfanyl)-pyridin

3-iodo-2-(4-metoxyphe-nylsulfanyl)-pyridin thu được từ Bước A (0,1g, 0,28mmol) và 2-(3,5-điflo-4-metoxyphe-nyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan thu được từ Ví dụ điều chế 238 (0,11g, 0,42mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,08g, hiệu suất 77%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,47 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,30 (2H, d), 7,07 (1H, m), 6,96 (2H, m), 6,81 (2H, d), 4,38 (2H, s), 4,03 (3H, s), 3,78 (3H, s)

Bước C: 3-(3,5-điflo-4-metoxyphe-nyl)-pyridin-2-thiol

3-(3,5-điflo-4-metoxyphe-nyl)-2-(4-metoxyphe-nylsulfanyl)-pyridin thu được từ Bước B (0,033g, 0,097mmol) được hoà tan trong TFA (2mL). Anisol (0,5mL) và axit triflic (0,2mL) được bổ sung từ từ vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Ở 0°C, natri bicacbonat trong dung dịch nước được bổ sung từ từ vào đó và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, được làm bay hơi dưới áp suất giảm và kết tinh lại bằng Et₂O để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,033g, hiệu suất 61%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7,72(1H, m), 7,57(1H, m), 7,42(2H, m), 6,84(1H,

m), 3,96 (3H, s)

Bước D: 2-xyclopropylmetylsulfanyl-3-(3,5-điflo-4-metoxi-phenyl)-pyridin

3-(3,5-điflo-4-metoxi-phenyl)-pyridin-2-thiol thu được từ Bước C (0,033g, 0,13mmol) được hoà tan trong DMF khô (1,5mL), và ở 0°C NaH (60%)(0,01g, 0,195mmol) được bổ sung vào từ từ từng giọt vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Bromometyl xyclopropan (0,021g, 0,156mmol) được bổ sung vào từ từ ở 0°C vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. NH₄Cl trong dung dịch nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải, EtOAc/Hex=1/5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,032g, hiệu suất 82%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,42(1H, m), 7,33(1H, m), 7,00(3H, m), 4,06(3H, s), 3,12(2H, d), 1,12(1H, m), 0,57(2H, m), 0,29(2H, m)

Ví dụ điều chế 42: 2-xyclobutylsulfanyl-3-(4-metoxi-phenyl)-pyridin

Bước A: 2-(4-metoxi-benzylsulfanyl)-3-(4-metoxi-phenyl)-pyridin

3-iodo-2-(4-metoxi-benzylsulfanyl)-pyridin thu được từ Bước A của Ví dụ điều chế 41 (0,1g, 0,28mmol) và axit (4-metoxi-phenyl)boronic (0,085g, 0,56mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,075g, hiệu suất 79%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,44 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,33 (4H, m), 7,05 (1H, m), 6,93 (2H, d), 6,80 (2H, d), 4,36 (2H, s), 3,83 (3H, s), 3,76 (3H, s)

Bước B: 3-(4-metoxi-phenyl)-pyridin-2-thiol

2-(4-metoxi-benzylsulfanyl)-3-(4-metoxi-phenyl)-pyridin thu được từ Bước A (0,212g, 0,628mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước C của Ví dụ điều chế 41 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,109g, hiệu suất 80%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 7,65(1H, m), 7,55(2H, d), 7,48(1H, m), 6,93(2H, d), 6,82(1H, m), 3,78 (3H, s)

Bước C: 2-xyclobutylsulfanyl-3-(4-metoxi-phenyl)-pyridin

3-(4-metoxi-phenyl)-pyridin-2-thiol thu được từ Bước B (0,212g, 0,628mmol), NaH (0,012g, 0,294mmol) và bromo-xyclobutan (0,024g, 0,176mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước D của Ví dụ điều chế 41 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0094g, hiệu suất 24%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,37(1H, m), 7,34(3H, m), 7,02(3H, m), 4,42(1H,

m), 3,86(3H, s), 2,49(2H, m), 2,03(4H, m)

Ví dụ điều chế 43: 2-xyclopropylmetylsulfanyl-3-(4-metoxi-phenyl)-pyridin

2-(4-metoxi-benzylsulfanyl)-3-(4-metoxi-phenyl)-pyridin thu được từ Bước A của Ví dụ điều chế 42 (0,04g, 0,184mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong các bước C và D của Ví dụ điều chế 41 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40(1H, m), 7,37(3H, m), 7,02(3H, m), 4,09(2H, m), 3,86(3H, s), 1,09(1H, m), 0,54(2H, m), 0,27(2H, m)

Ví dụ điều chế 44: 2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin

Bước A: xyclobutanthiol

Magie (0,99g, 40,74mmol) được hoà tan trong THF (20mL). Ở 50°C, xyclobutyl bromua (5,0g, 37,03mmol) trong THF (5mL) được bổ sung từ từ vào đó và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ trong điều kiện hồi lưu. Ở 0°C, lưu huỳnh (1,06g, 33,33mmol) được bổ sung vào từ từ và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Ở 0°C, LAH (0,843g, 22,22mmol) được bổ sung từ từ vào đó và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút trong điều kiện hồi lưu. Ở 0°C, clorua amoni trong dung dịch nước (20mL) và HCl 1N (20mL) được sử dụng để kết thúc phản ứng. Hỗn hợp này được chiết bằng Et_2O (30mL*3) để tách các lớp hữu cơ. Các lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được sử dụng cho phản ứng tiếp theo.

Bước B: 2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin

Xyclobutanthiol thu được từ Bước A (0,069g, 0,782mmol) và 2-flu-3-iodo-pyridin (0,1g, 0,43mmol) được hoà tan trong DMF (3mL). Cs_2CO_3 (0,26g, 0,86mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy kết hợp làm nóng ở 80°C. NaCl trong dung dịch nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải, EtOAc/Hex = 1/4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,115g, hiệu suất 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,36(1H, m), 7,90(1H, m), 6,69(1H, m), 4,33(1H, m), 2,54(2H, m), 2,14(2H, m), 2,05(2H, m)

Ví dụ điều chế 45: 3-(4-metoxi-phenyl)-2-propylsulfanyl-pyridin

3-(4-metoxi-phenyl)-pyridin-2-thiol thu được từ Bước B của Ví dụ điều chế 42 (0,053g, 0,243mmol), NaH (0,02g, 0,487mmol) và 1-iodo-propan (0,049g, 0,292mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước D của

Ví dụ điều chế 41 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023g, hiệu suất 36%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40(1H, m), 7,36(3H, m), 7,03(1H, m), 6,98(2H, m), 3,86(3H, s), 3,13 (2H, m), 1,68(2H, m), 1,01(3H, m)

Ví dụ điều chế 46: 1-bromo-2-isopropoxy-benzen

2-bromo-phenol (0,373g, 2,15mmol) và 2-bromo-propan (0,291g, 2,371mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,257g, hiệu suất 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,52(1H, m), 7,25(1H, m), 6,91(1H, m), 6,80(1H, m), 4,54(1H, m), 1,38(6H, d)

Ví dụ điều chế 47: 1-bromo-2-xyclobutoxy-benzen

2-bromo-phenol (0,235g, 1,35mmol) và bromo-xyclobutan (0,201g, 1,49mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,061g, hiệu suất 19%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,53(1H, m), 7,19(1H, m), 6,76(1H, m), 6,80(1H, m), 4,68(1H, m), 2,46 (2H, m), 2,27(2H, m), 1,88(1H, m), 1,68(1H, m)

Ví dụ điều chế 48: 1-bromo-2-xyclopropylmetoxy-benzen

2-bromo-phenol (0,235g, 1,35mmol) và bromometyl-xyclopropan (0,201g, 1,49mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,267g, hiệu suất 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,54(1H, m), 7,22(1H, m), 6,90(1H, m), 6,83(1H, m), 3,89 (2H, d), 1,31(1H, m), 0,63(2H, m), 0,40(2H, m)

Ví dụ điều chế 49: 1-bromo-2-xyclopentoxym-benzen

2-bromo-phenol (0,366g, 2,11mmol) và bromo-xyclopentan (0,341g, 2,32mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,369g, hiệu suất 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,51(1H, m), 7,25(1H, m), 6,88(1H, m), 6,78(1H, m), 4,80(1H, m), 1,88(6H, m), 1,65(2H, m)

Ví dụ điều chế 50: etyl este của axit 4-bromo-2-metyl-butyríc

Bước A: etyl este của axit (E)-4-benzyloxy-2-metyl-2-butenic

Benzyloxy-axetaldehyt (0,95g, 6,35mmol) được hoà tan trong benzen (21mL), và ở nhiệt độ trong phòng, (1-etoxycacbonyletyliden)triphenylphosporan (2,76g, 7,63mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải, EtOAc/Hex =

1/4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,31g, hiệu suất 94%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,35(5H, m), 6,86(1H, m), 4,54(2H, s), 4,19(4H, m), 1,81(3H, m), 1,28(3H, m)

Bước B: etyl este của axit 4-hydroxy-2-metyl-butyríc

etyl este của axit (E)-4-benzyloxy-2-metyl-2-butenóic thu được từ Bước A (1,31g, 5,97mmol) được hoà tan trong EtOAc/MeOH(8/2)(20mL), và 10% Pd/C(0,13g) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong 12 giờ trong điều kiện khí quyển H_2 ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được lọc bằng xelit, được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải, EtOAc/Hex = 1/2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,726g, hiệu suất 98%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,13(2H, m), 3,68(2H, m), 2,62(1H, m), 1,19(1H, m), 1,70(1H, m), 1,56(1H, m), 1,24(3H, m), 1,18(3H, d)

Bước C: etyl este của axit 4-bromo-2-metyl-butyríc

NBS (2,14g, 12,05mmol) được hoà tan trong DCM (10mL), và triphenylphosphin (2,94g, 11,22mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Pyridin (0,38g, 4,80mmol) và tiếp theo etyl este của axit 4-hydroxy-2-metyl-butyríc (0,586g, 4,00mmol) thu được từ Bước B được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải, EtOAc/Hex = 1/4) để thu được lượng nhỏ hợp chất nêu ở đề mục (0,061g, hiệu suất 7,3%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,13(2H, m), 3,41(2H, m), 2,67(1H, m), 2,27(1H, m), 1,91(1H, m), 1,26(3H, m), 1,19(3H, d)

Ví dụ điều chế 51: 4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflophenol

2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,193g, 0,66mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 và 2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenol (0,254g, 0,992mmol) thu được ở Bước B của Ví dụ điều chế 2 được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,078g, hiệu suất 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,39(1H, m), 7,30(1H, m), 6,98(3H, m), 5,15(1H, s), 4,40(1H, m), 2,49(2H, m), 2,02(4H, m)

Ví dụ điều chế 52: etyl este của axit 2-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-phenoxymetyl]-xyclopropanocarboxylic

Bước A: etyl este của axit (E/Z)-4-benzyloxy-but-2-enoic

Benzyloxy-axetalđehyt (0,95g, 6,35mmol) và etyl 2-(triphenylphosphoranylidene)axetat (1,36g, 3,92mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (E/Z hỗn hợp) (0,043g, hiệu suất 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,34(5H, m), 6,96(0,62H, m), 6,42(0,38H, m), 6,13(0,62H, m), 5,82(0,38H, m), 4,56(2H, s), 4,19(4H, m), 1,27(3H, m)

Bước B: etyl este của axit 2-benzyloxymetyl-xyclopropanecarboxylic

Sau khi etyl este của axit (E/Z)-4-benzyloxy-but-2-enoic (0,36g, 1,63mmol) thu được ở bước A được hoà tan trong THF (5mL), diazometan (30mL, 8,23mmol, 0,25M Et_2O) được bổ sung vào đó. Sau khi chất phản ứng được làm lạnh đến 0-5°C, paladi(II) axetat (0,022g, 0,098mmol) được bổ sung từ từ vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, chất phản ứng được bổ sung vào bằng nước và tiếp theo được chiết. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: $\text{EtOAc/Hex} = 1/4$) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,119g, hiệu suất 31%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,32(5H, m), 4,51(2H, s), 4,10(2H, m), 3,41(2H, m), 1,70(1H, m), 1,55(1H, m), 1,24(4H, m), 0,85(1H, m)

Bước C: etyl este của axit 2-hydroxymetyl-xyclopropanecarboxylic

etyl este của axit 2-benzyloxymetyl-xyclopropanecarboxylic (0,119g, 0,50mmol) thu được ở bước B được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,067g, hiệu suất 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,13(2H, s), 3,60(1H, m), 3,50(1H, m), 1,70(1H, m), 1,55(2H, m), 1,20(4H, m), 0,85(1H, m)

Bước D: etyl este của axit 2-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-phenoxy-metyl]-xyclopropanecarboxylic

Sau khi etyl este của axit 2-hydroxymetyl-xyclopropanecarboxylic (0,067g, 0,46mmol) thu được ở bước C, 2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (0,118g, 0,46mmol) thu được ở Bước B của Ví dụ điều chế 2 và triphenylphosphin (0,121g, 0,46mmol) được hoà tan trong THF (5mL), diisopropyl azocarboxylat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,084g, hiệu suất 47%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,28(2H, m), 4,11(3H, m), 4,00(1H, m), 1,85(1H, m), 1,60(1H, m), 1,29(12H, s), 1,25(4H, m), 0,85(1H, m)

Ví dụ điều chế 53: etyl este của axit 4-[2,5-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]- butyric

Bước A: 4-bromo-2,5-điflo-phenol

2,5-điflo-phenol (0,70g, 2,4mmol) được hoà tan trong clorofom (18mL), và brom (0,431g, 5,4mmol) được hòa tan trong clorofom (2mL) được bổ sung vào đó từng giọt ở 0°C . Hỗn hợp này được phản ứng trong 16 giờ, và phản ứng được kết thúc bằng cách thêm $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ trong dung dịch nước. Chất phản ứng được pha loãng bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách và được làm khô bằng MgSO_4 và bước tiếp theo được tiến hành.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,25(1H, m), 6,83(1H, m), 5,23(1H, s)

Bước B: etyl este của axit 4-(4-bromo-2,5-điflo-phenoxy)- butyric

4-bromo-2,5-điflo-phenol (0,865g, 4,13mmol) thu được ở bước A được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 38 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,07g, hiệu suất 79%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,24(1H, m), 6,78(1H, m), 4,15(2H, q), 4,05(2H, t), 2,53(2H, t), 2,13(2H, m), 1,25(3H, t)

Bước C: etyl este của axit 4-[2,5-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-butyric

etyl este của axit 4-(4-bromo-2,5-điflo-phenoxy)-butyric (1,07g, 3,31mmol) thu được ở bước B, bis(pinacolato)điboron (0,88g, 3,47mmol), kali axetat (1,30g, 13,24mmol) và DPPF (0,092g, 0,16mmol) được hoà tan trong 1,4-dioxan (20mL), hỗn hợp này được nạp khí N_2 trong 5 phút, tiếp theo $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,135g, 0,16mmol) được bổ sung vào đó. Chất phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, và lọc bằng cách sử dụng xelit, và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,727g, hiệu suất 59%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,37(1H, m), 6,16(1H, m), 4,13(2H, q), 4,06(2H, t), 2,52(2H, t), 2,14(2H, m), 1,30(12H, s), 1,25(3H, t)

Ví dụ điều chế 54: etyl este của axit 4-[3,5-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric

4-bromo-3,5-điflo-phenol (1,1g, 5,26mmol) và etyl este của axit 4-bromo-butyric (1,03g, 5,26mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 4 để thu được etyl este của axit 4-(4-bromo-3,5-điflo-phenoxy)-butyric (0,90g, hiệu suất 54%).

Sau đó, etyl este của axit 4-(4-bromo-3,5-điflo-phenoxy)-butyric (0,37g, 1,15mmol) và bis(pinacolato)điboron (0,35g, 1,37mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 4 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,10g, hiệu suất 24%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,38(2H, m), 4,15(2H, q), 3,98(2H, t), 2,49(2H, t), 2,11(2H, m), 1,35(12H, s), 1,26(3H, t)

Ví dụ điều chế 55: 4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenol

2-xyclopentyloxy-3-iôđo-pyridin (0,52g, 1,8mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 38 và 2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (0,46g, 1,8mmol) thu được ở Bước B của Ví dụ điều chế 2 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,35g, hiệu suất 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14(1H, m), 7,56(1H, m), 7,17(2H, m), 6,93(1H, m), 5,96(1H, bs), 5,51(1H, m), 1,94(2H, m), 1,82(2H, m), 1,74(2H, m), 1,63(2H, m)

Ví dụ điều chế 56: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl) phenoxy]butyric

Etyl 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butanoat (1,7g, 5,01mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 109 được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,5g, hiệu suất 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,22(1H, m), 7,82(1H, m), 7,29(1H, m), 7,15(2H, m), 4,27(2H, t), 2,68(2H, t), 2,14(2H, m)

Ví dụ điều chế 57: etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(6-formyl-pyridin-2-yl)-phenoxy]-butyric

6-bromo-pyridin-2-carbaldehyt (0,50g, 2,7mmol) và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (1,0g, 2,7mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,40g, hiệu suất 43%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10,1 (1H, s), 7,93(2H, m), 7,86(1H, d), 7,69(2H, m), 4,27(2H, t), 4,16(2H, q), 2,62(2H, t), 2,13(2H, m), 1,28(3H, t)

Ví dụ điều chế 58: 3-iôđo-2-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-pyridin

Tetrahydro-pyran-4-ol (0,45g, 4,44mmol) và 2-flo-3-iôđo-pyridin (0,66g, 2,96mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,80g, hiệu suất 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,07(1H, d), 8,01(1H, d), 6,63(1H, m), 5,30(1H, m),

4,01(2H, m), 3,68(2H, m), 2,04(2H, m), 1,85(2H, m)

Ví dụ điều chế 59: 3-iodo-2-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-pyridin

Tetrahydro-furan-3-ol (0,39g, 4,44mmol) và 2-flo-3-iodo-pyridin (0,66g, 2,96mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,68g, hiệu suất 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,08(1H, m), 8,03(1H, m), 6,65(1H, m), 5,53(1H, m), 4,12(1H, m), 4,06(1H, m), 3,94(2H, m), 2,23(2H, m)

Ví dụ điều chế 60: 1-xyclobutoxy-3-iodo-benzen

Sau khi 3-iodophenol (0,5g, 2,27mmol) được hoà tan trong CH_3CN (5mL), Cs_2CO_3 (2,22g, 6,81mmol) và bromoxyclobutan (0,21mL, 2,27mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở 80-85°C trong 10 giờ, và chất phản ứng được làm nguội và lọc bằng cách sử dụng xelit. Phần cặn được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: EtOAc/Hex = 1/10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,45g, hiệu suất 72%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,20(m, 1H), 7,17-7,13(m, 1H), 6,92(t, 1H), 6,77-6,72(m, 1H), 4,59-4,50(m, 1H), 2,44-2,33(m, 2H), 2,19-2,05(m, 2H), 1,88-1,77(m, 1H), 1,70-1,57(m, 1H)

Ví dụ điều chế 61: 2-xyclobutylmetoxy-3-iodo-pyridin

Xyclobutyl-metanol (0,37g, 4,31mmol) và 2-flo-3-iodo-pyridin (0,60g, 2,69mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,75g, hiệu suất 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,08 (1H, m), 8,02(1H, m), 6,63(1H, m), 4,29(2H, d), 2,79(1H, m), 2,12(2H, m), 1,96(4H, m)

Ví dụ điều chế 62: 2-xyclopropoxy-3-iodo-pyridin

Xyclopropanol (0,20g, 3,43mmol) và 2-flo-3-iodo-pyridin (0,51g, 2,29mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,30g, hiệu suất 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,16(1H, d), 8,01(1H, d), 6,68(1H, m), 4,30(1H, m), 0,82(4H, m)

Ví dụ điều chế 63: 2,6-điflo-4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenol

Bước A: 3-(3,5-điflo-4-metoxy-phenyl)-2-isopropylsulfanyl-pyridin

3-clo-2-isopropylsulfanyl-pyridin (0,04g, 0,213mmol) thu được ở Bước A của Ví dụ điều chế 33 và 2-(3,5-điflo-4-metoxy-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan (0,086g, 0,139mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 238

được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 33 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,015g, hiệu suất 24%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,44(1H, m), 7,33(1H, m), 7,00(3H, m), 4,05(4H, m), 1,37(6H, d)

Bước B: 2,6-điflo-4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenol

3-(3,5-điflo-4-metoxi-phenyl)-2-isopropylsulfanyl-pyridin (0,015g, 0,05mmol) thu được ở bước A được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước C của Ví dụ điều chế 33 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,012g, hiệu suất 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,44(1H, m), 7,33(1H, m), 7,00(3H, m), 5,25(1H, s), 4,06(1H, m), 1,37(6H, d)

Ví dụ điều chế 64: N-xyclopentyl-3-iodo-pyridin-2-amin

Sau khi 2-flo-3-iodo-pyridin (0,3g, 1,34mmol), xyclopentylamin (0,34g, 4mmol) và diisopropyl etylamin (0,46mL, 2,68mmol) được hoà tan trong CH_3CN (3,3mL), hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 2 giờ bằng cách sử dụng lò vi sóng. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,155g, hiệu suất 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,07 (1H, d), 7,80 (1H, d), 6,28 (1H, m), 4,88 (1H, brs), 4,30 (1H, m), 2,10 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,48 (2H, m)

Ví dụ điều chế 65: 6-clo-N-(xyclopropylmetyl)pyridin-2-amin

2,6-điclopyridin (0,15g, 10mmol), xyclopropyl metanamin (1,3mL, 15mmol), (2-biphenyl)di-*tert*-butylphosphin (0,15g, 0,5mmol) và natri *tert*-butoxit (1,44g, 15mmol) được hoà tan trong toluen (50mL), paladi(II) axetat (0,11g, 0,05mmol) được bổ sung từ từ vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 6 giờ. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,21g, hiệu suất 8,8%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,33 (1H, t), 6,56 (1H, d), 6,24 (1H, d), 3,10 (2H, m), 1,06 (1H, m), 0,54 (2H, m), 0,25 (2H, m)

Ví dụ điều chế 66: 3-iodo-N-isopropyl-pyridin-2-amin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,15g, 0,67mmol) và propan-2-amin (0,17mL, 2mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 64 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,047g, hiệu suất 27%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,06 (1H, m), 7,80 (1H, d), 6,28 (1H, m), 4,73 (1H, brs), 4,20 (1H, m), 1,25 (6H, d)

Ví dụ điều chế 67: N-xyclopropyl-3-iodo-pyridin-2-amin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,15g, 0,67mmol) và xyclopropanamin (0,14mL, 2mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 64 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,013g, hiệu suất 8%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,17 (1H, m), 7,82 (1H, m), 6,37 (1H, m), 5,17 (1H, brs), 2,78 (1H, m), 0,86 (2H, m), 0,56 (2H, m)

Ví dụ điều chế 68: *tert*-butyl N-(6-bromo-2-pyridyl)carbammat

6-bromo-pyridin-2-ylamin (0,717g, 4,14mmol), TEA (0,75mL, 5,39mmol) và đimetyl aminopyridin (0,1g, 0,83mmol) được hoà tan trong DCM (6mL), *tert*-butoxycarbonyl *tert*-butyl cacbonat (1,08g, 4,96mmol) được hòa tan trong DCM (1,4mL) được bổ sung từ từ vào đó ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, và được cô dưới áp suất giảm, và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,648g, hiệu suất 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,88 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,20 (1H, brs), 7,12 (1H, d), 1,51 (9H, s)

Ví dụ điều chế 69: *tert*-butyl N-(6-bromo-2-pyridyl)-N-isopropyl-carbammat

Sau khi *tert*-butyl N-(6-bromo-2-pyridyl)carbammat (0,2g, 0,73mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 68 được hoà tan trong DMF (2,5mL), NaH (60% trong dầu khoáng, 0,048g, 1,1mmol) được bổ sung từ từ vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. 2-bromopropan (0,14mL, 1,46mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và được bổ sung clorua amoni trong dung dịch nước và tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được tách và được làm khô bằng MgSO_4 , và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06g, hiệu suất 26%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,84 (1H, t), 7,27 (1H, d), 7,21 (1H, d), 4,55 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,30 (6H, d)

Ví dụ điều chế 70: N-xyclopentyl-2-iodo-anilin

Sau khi 2-iodoanilin (0,39g, 1,78mmol) được hòa tan trong đicloetan (6mL), xyclopentanon (0,15g, 1,78mmol) và axit axetic (0,11mL, 1,96mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Natri triaxetoxiborohydrit (0,56g, 2,67mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ. Chất phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Lốp hữu cơ được tách và được làm khô bằng MgSO_4 , và

được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,12g, hiệu suất 23%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,64 (1H, d), 7,18 (1H, t), 6,60 (1H, d), 6,40 (1H, t), 4,14 (1H, brs), 3,80 (1H, m), 2,02 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,53 (2H, m)

Ví dụ điều chế 71: 3-bromo-N-xyclopentyl-anilin

3-bromoanilin (0,306g, 1,78mmol) và xyclopentanon (0,15g, 1,78mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 70 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,347g, hiệu suất 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,98 (1H, t), 6,77 (1H, d), 6,72 (1H, m), 6,49 (1H, m), 3,77 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,45 (2H, m)

Ví dụ điều chế 72: 2-iodo-N-propyl-anilin

2-iodoanilin (0,5g, 2,3mmol) và propaňal (0,22mL, 3,0mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 70 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,39g, hiệu suất 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,65 (1H, d), 7,20 (1H, t), 6,56 (1H, d), 6,42 (1H, t), 4,15 (1H, brs), 3,12 (2H, q), 1,70 (2H, m), 1,03 (3H, t)

Ví dụ điều chế 73: N-(xyclopropylmetyl)-2-iodo-anilin

2-iodoanilin (0,5g, 2,3mmol) và xyclopropancarbalđehyt (0,2mL, 2,76mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 70 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,5g, hiệu suất 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,66 (1H, d), 7,20 (1H, t), 6,54 (1H, d), 6,43 (1H, t), 4,27 (1H, brs), 3,00 (2H, m), 1,15 (1H, m), 0,60 (2H, m), 0,28 (2H, m)

Ví dụ điều chế 74: 2-iodo-N-isopropyl-anilin

2-iodoanilin (0,5g, 2,3mmol) và axeton (0,25mL, 3,42mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 70 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,4g, hiệu suất 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,69 (1H, d), 7,23 (1H, t), 6,60 (1H, d), 6,45 (1H, t), 4,03 (1H, brs), 3,70 (1H, m), 1,31 (6H, d)

Ví dụ điều chế 75: 2-bromo-N-xyclobutyl-anilin

Sau khi 1,2-đibromobenzen (0,3g, 1,27mmol), xyclobutylamin (0,22mL, 2,54mmol), Cs_2CO_3 (0,83g, 2,54mmol) và 4,5-bis(điphenylphosphino)-9,9-đimetylanten (0,073mg, 0,13mmol) được hoà tan trong 1,4-đioxan (12mL), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,03g, 0,03mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy

trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Chất phản ứng được lọc bằng cách sử dụng xelit và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,136g, hiệu suất 47%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,39 (1H, d), 7,15 (1H, t), 6,54 (2H, m), 4,42 (1H, brs), 3,92 (1H, m), 2,45 (2H, m), 1,87 (4H, m)

Ví dụ điều chế 76: 3-bromo-N-(xyclopropylmetyl)anilin

3-bromoanilin (0,5g, 2,9mmol) và xyclopropanacaldehyt (0,26mL, 3,48mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 70 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,413g, hiệu suất 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,99 (1H, t), 6,79 (1H, d), 6,73 (1H, m), 6,51 (1H, m), 3,86 (1H, brs), 2,93 (2H, d), 1,07 (1H, m), 0,56 (2H, m), 0,24 (2H, m)

Ví dụ điều chế 77: 3-bromo-N-isopropyl-anilin

3-bromoanilin (0,5g, 2,9mmol) và axeton (0,43mL, 5,8mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 70 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,6g, hiệu suất 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,00 (1H, t), 6,77 (1H, d), 6,70 (1H, m), 6,46 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,51 (1H, brs), 1,20 (6H, d)

Ví dụ điều chế 78: 1-(3-bromophenyl)pyrrolidin

Sau khi 1,3-đibromobenzen (1,0g, 4,24mmol), pyrrolidin (0,43mL, 5,0mmol), natri *tert*-butoxit (1,14g, 11,87mmol) và BINAP (0,2g, 0,32mmol) được hoà tan trong toluen (17mL), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,097g, 0,1mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Chất phản ứng được lọc bằng cách sử dụng xelit và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,52g, hiệu suất 54%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,05 (1H, t), 6,75 (1H, d), 6,67 (1H, m), 6,45 (1H, m), 3,26 (4H, m), 2,00 (4H, m)

Ví dụ điều chế 79: 3-bromo-N-propyl-anilin

3-bromoanilin (1,45g, 8,42mmol) và propanal (0,49g, 8,42mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 70 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,22g, hiệu suất 12%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,99 (1H, t), 6,78 (1H, d), 6,72 (1H, m), 6,50 (1H, m), 3,70 (1H, brs), 3,05 (2H, t), 1,66 (2H, m), 1,00 (3H, t)

Ví dụ điều chế 80: 3-bromo-N-xyclobutyl-anilin

1,3-đibromobenzen (0,45mL, 3,7mmol) và xyclobutylamin (0,53g,

7,45mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 75 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,028g, hiệu suất 3%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,00 (1H, t), 6,79 (1H, d), 6,66 (1H, m), 6,45 (1H, m), 3,87 (2H, m), 2,42 (2H, m), 1,81 (4H, m)

Ví dụ điều chế 81: 2-bromo-4-clo-N-xyclopentyl-anilin

2-bromo-4-cloanilin (0,508g, 2,46mmol) và xyclopentanon (0,207g, 2,46mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 70 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,083g, hiệu suất 12%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,39 (1H, m), 7,12 (1H, m), 6,57 (1H, m), 4,25 (1H, brs), 3,76 (1H, m), 2,03 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,50 (2H, m)

Ví dụ điều chế 82: N-xyclopentyl-4-flo-2-iodo-anilin

4-flo-2-iodo-anilin (2,0g, 18mmol) và xyclopentanon (0,195g, 2,32mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 70 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,19g, hiệu suất 27%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,40 (1H, m), 6,95 (1H, m), 6,52 (1H, m), 3,93 (1H, brs), 3,75 (1H, m), 2,03 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,51 (2H, m)

Ví dụ điều chế 83: xyclopenten-1-yl triflometansulfonat

Xyclopentanon (0,3g, 3,6mmol) được hoà tan trong THF (10mL), và hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C . Lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,0M trong THF, 3,3mL, 3,3mmol) được bổ sung từ từ vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 50 phút. N-phenyl-bis(triflometansulfonimit) (1,17g, 3,27mmol) được bổ sung từ từ vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng clorua amoni trong dung dịch nước và tiếp theo chiết bằng Et_2O . Lớp hữu cơ được tách và được làm khô bằng MgSO_4 , và được tinh chế bằng sắc ký cột, và được cô dưới áp suất giảm ở 20°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,196g, hiệu suất 27%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,63 (1H, m), 2,57 (2H, m), 2,42 (2H, m), 2,03 (2H, m)

Ví dụ điều chế 84: 1-(xyclopenten-1-yl)-3-nitro-benzen

Sau khi xyclopenten-1-yl triflometansulfonat (0,525g, 2,43mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 83 và axit (3-nitrophenyl)boronic (0,81g, 4,86mmol) được bổ sung vào bằng NaOH 1N trong dung dịch nước (7,29mL, 7,29mmol) và 1,4-dioxan (24mL), hỗn hợp này được nạp khí N_2 trong 5 phút, tiếp theo $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,10g, 0,12mmol) và DPPF (0,067g, 0,12mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian

16 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng nước và tiếp theo chiết bằng EtOAc, và được làm khô bằng MgSO_4 . Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,055g, hiệu suất 12%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,24 (1H, m), 8,04 (1H, m), 7,72 (1H, d), 7,48 (1H, t), 6,35 (1H, m), 2,74 (2H, m), 2,58 (2H, m), 2,07 (2H, m)

Ví dụ điều chế 85: 3-xyclopentylanilin

1-(Xyclopenten-1-yl)-3-nitro-benzen (0,073g, 0,39mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 84 được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06g, hiệu suất 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,05 (1H, t), 6,66 (1H, d), 6,58 (1H, m), 6,52 (1H, m), 3,59 (2H, brs), 2,90 (1H, m), 2,02 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,55 (2H, m)

Ví dụ điều chế 86: 1-xyclopentyl-3-iodo-benzen

Sau khi 3-xyclopentylanilin (0,06g, 0,37mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 85 được hoà tan trong HCl 6M trong dung dịch nước (1,9mL), natri nitrit (0,5M trong dung dịch nước, 1,2mL, 0,6mmol) được bổ sung từ từ vào đó ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 10 phút, và được bổ sung từ từ bằng kali iodua (1,0M trong dung dịch nước, 0,9mL, 0,9mmol), và tiếp theo hỗn hợp này được khuấy trong 40 phút. Sau khi natri bicacbonat trong dung dịch nước được bổ sung vào đó để điều chỉnh độ pH của dung dịch đến 10, chất phản ứng được chiết bằng EtOAc, và lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,07g, hiệu suất 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,58 (1H, m), 7,50 (1H, d), 7,19 (1H, d), 7,00 (1H, t), 2,92 (1H, m), 2,04 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,68 (2H, m), 1,58 (2H, m)

Ví dụ điều chế 87: 1-bromo-3-(xyclopentylmetyl)benzen

Xyclopentyl magie bromua (2,0M trong Et_2O , 2,4mL, 4,8mmol) được bổ sung vào bằng đồng(I) iodua có tác dụng xúc tác ở 0°C, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. 1-bromo-3-(bromometyl)benzen (1,0g, 4mmol) được hoà tan trong THF (10mL) được bổ sung từ từ vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng kali dihydro phosphat trong dung dịch nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,116g, hiệu suất 12%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,33 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,12 (1H, t), 7,09 (1H, m), 2,57 (2H, d), 2,06 (1H, m), 1,70 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,17 (2H, m)

Ví dụ điều chế 88: 1-bromo-2-(xyclopentylmetyl)benzen

1-bromo-2-(bromometyl)benzen (1,0g, 4mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 87 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,24g, hiệu suất 25%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,51 (1H, d), 7,20 (2H, m), 7,03 (1H, m), 2,74 (2H, d), 2,20 (1H, m), 1,68 (4H, m), 1,26 (4H, m)

Ví dụ điều chế 89: 2-bromo-6-(bromometyl)pyridin

Sau khi (6-bromo-2-pyridyl)metanol (0,768g, 4,08mmol) và triphenylphosphin (1,12g, 4,28mmol) được hoà tan trong DCM (7mL), cacbon tetrabromua (1,48g, 4,45mmol) được bổ sung vào đó ở 0°C , và tiếp theo hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,527g, hiệu suất 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,55 (1H, t), 7,42 (2H, m), 4,49 (2H, s)

Ví dụ điều chế 90: 2-bromo-6-(diethoxyphosphorylmetyl)pyridin

Sau khi 2-bromo-6-(bromometyl)pyridin (0,527g, 2,1mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 89 và triethylphosphit (0,36mL, 2,1mmol) được hoà tan trong toluen (4mL), hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 5 ngày, và tiếp theo được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,718g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,50 (1H, t), 7,37 (2H, m), 4,10 (4H, m), 3,38 (2H, d), 1,29 (6H, t)

Ví dụ điều chế 91: 2-bromo-6-(xyclopentylidenmetyl)pyridin

Sau khi 2-bromo-6-(diethoxyphosphorylmetyl)pyridin (0,24g, 0,7mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 90 và xyclopentanon (0,058mg, 0,7mmol) được hoà tan trong THF (3,5mL), lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,0M trong THF, 0,84mL, 0,84mmol) được bổ sung từ từ vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng nước và tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách và được làm khô bằng MgSO_4 , và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,115g, hiệu suất 68%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,43 (1H, t), 7,19 (1H, d), 7,12 (1H, d), 6,40 (1H, m), 2,73 (2H, m), 2,52 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,68 (2H, m)

Ví dụ điều chế 92: 1-bromo-2-(xyclobutylmetyl)benzen

1-bromo-2-(bromometyl)benzen (0,4g, 1,6mmol) và xyclobutyl magie

bromua (1,0M trong THF) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 87 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06g, hiệu suất 17%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,50 (1H, d), 7,20 (1H, t), 7,16 (1H, m), 7,03 (1H, m), 2,83 (2H, d), 2,67 (1H, m), 2,05 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,75 (2H, m)

Ví dụ điều chế 93: 1-bromo-3-(xyclobutylmetyl)benzen

1-bromo-3-(bromometyl)benzen (0,4g, 1,6mmol) và xyclobutyl magie bromua (1,0M trong THF) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 87 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 8%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,28 (2H, m), 7,12 (1H, t), 7,05 (1H, m), 2,66 (2H, d), 2,55 (1H, m), 2,03 (2H, m), 1,83 (2H, m), 1,71 (2H, m)

Ví dụ điều chế 94: 2-bromo-6-(xyclobutylidenmetyl)pyridin

2-bromo-6-(diethoxyphosphorylmetyl)pyridin (0,225g, 0,73mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 90 và xyclobutanon (0,051g, 0,73mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 91 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1g, hiệu suất 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,42 (1H, t), 7,19 (1H, d), 7,04 (1H, d), 6,18 (1H, m), 3,13 (2H, m), 2,92 (2H, m), 2,13 (2H, m)

Ví dụ điều chế 95: 1-(xyclopenten-1-yl)-2-nitro-benzen

Xyclopenten-1-yl triflometansulfonat (0,196g, 0,9mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 83 và axit (2-nitrophenyl)boronic (0,226g, 1,36mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,085g, hiệu suất 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,74 (1H, d), 7,54 (1H, t), 7,35 (2H, m), 5,84 (1H, m), 2,58 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,02 (2H, m)

Ví dụ điều chế 96: 2-xyclopentylanilin

1-(Xyclopenten-1-yl)-2-nitro-benzen (0,085g, 0,45mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 95 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 85 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,061g, hiệu suất 84%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,13 (1H, d), 7,01 (1H, t), 6,75 (1H, t), 6,68 (1H, d), 3,66 (2H, brs), 2,98 (1H, m), 2,04 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,69 (4H, m)

Ví dụ điều chế 97: 1-xyclopentyl-2-iodo-benzen

2-xyclopentylanilin (0,061g, 0,38mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 96 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 85 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,067g, hiệu suất 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,91 (1H, m), 7,27 (2H, m), 6,87 (1H, m), 3,24 (1H, m), 2,12 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,53 (2H, m)

Ví dụ điều chế 98: 2-bromo-6-xyclopentyl-pyridin

Sau khi 2,6-đibromopyridin (0,41g, 1,73mmol), đồng(I) iotua (0,078g, 0,41mmol) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,167g, 0,20mmol) được hoà tan trong THF (3,5mL), hỗn hợp này được nạp khí N_2 trong 5 phút. Chất phản ứng được bổ sung từ từ bằng xyclopentyl kẽm bromua (0,5M trong THF, 4,1mL, 2,05mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng Hex và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,175g, hiệu suất 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,42 (1H, t), 7,27 (1H, d), 7,12 (1H, d), 3,14 (1H, m), 2,07 (2H, m), 1,79 (6H, m)

Ví dụ điều chế 99: 3-benzyloxy-2-metyl-pyridin

Sau khi 2-metylpyridin-3-ol (1,25g, 11mmol) được bổ sung vào bằng CH_3CN (32mL) và tetrabutylamonium hydroxit (40 % trọng lượng trong dung dịch nước, 2,97g, 11mmol), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và được bổ sung bromometylbenzen (1,37mL, 11mmol) và CH_3CN (63mL), và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,94g, hiệu suất 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,08 (1H, m), 7,41 (4H, m), 7,35 (1H, m), 7,11 (1H, d), 7,07 (1H, m), 5,09 (2H, s), 2,53 (3H, s)

Ví dụ điều chế 100: 3-benzyloxypyridin -2-carbaldehyt

Sau khi 3-benzyloxy-2-metyl-pyridin (0,36g, 1,8mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 99 được hoà tan trong 1,4-dioxan (30mL), selen đioxit (0,4g, 3,6mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 4 ngày. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng natri bicacbonat trong dung dịch nước và tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,29g, hiệu suất 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 10,44 (1H, s), 8,41 (1H, m), 7,40 (7H, m), 5,26 (2H, s)

Ví dụ điều chế 101: 3-benzyloxy-2-(2-metylprop-1-enyl)pyridin

Isopropyltriphenylphosphoni iotua (0,7g, 1,6mmol) được bổ sung vào

bằng THF (10mL), và được làm lạnh đến 0°C. Sau khi lithi bis(trimetylsilyl)amit (1,0M trong THF, 1,6mL, 1,6mmol) được bổ sung từ từ vào đó, hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, và 3-benzyloxypyridin-2-carbaldehyt (0,29g, 1,35mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 100 được hòa tan trong THF (5mL) được bổ sung từ từ vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và được bổ sung clorua amoni trong dung dịch nước, và tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 9%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,19 (1H, m), 7,37 (5H, m), 7,14 (1H, d), 7,02 (1H, m), 6,57 (1H, s), 5,09 (2H, s), 2,08 (3H, s), 1,97 (3H, s)

Ví dụ điều chế 102: 2-isobutylpyridin-3-ol

3-Benzyloxy-2-(2-metylprop-1-enyl) pyridin (0,03g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 101 được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023g, hiệu suất 99%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,00 (1H, m), 7,95 (1H, m), 7,34 (1H, m), 2,90 (2H, d), 2,54 (1H, m), 0,94 (6H, d)

Ví dụ điều chế 103: (2-isobutyl-3-pyridyl) triflometan sulfonat

2-Isobutylpyridin-3-ol (0,023g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 102 được bổ sung vào bằng DCM (0,8mL), TEA (0,023mL, 0,17mmol) và N-phenyl-bis(triflometansulfonimit) (0,06g, 0,17mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng nước, và chiết bằng DCM, và tiếp theo được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,017g, hiệu suất 40%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,57 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,25 (1H, m), 2,79 (2H, d), 2,22 (1H, m), 0,95 (6H, d)

Ví dụ điều chế 104: 3-benzyloxy-2-bromo-pyridin

2-bromo-3-pyridol (10g, 57mmol) và bromometylbenzen (7,2mL, 60mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 8 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15g, hiệu suất 99%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,00 (1H, m), 7,44 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,32 (1H, m), 7,18 (2H, m), 5,19 (2H, s)

Ví dụ điều chế 105: 3-benzyloxy-2-xyclopentyl-pyridin

3-Benzyloxy-2-bromo-pyridin (1,32g, 5mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 104 được bổ sung vào bằng toluen (10mL), paladi(II) axetat (0,17g,

0,75mmol), và SPhos(0,62g, 1,5mmol), và tiếp theo được làm lạnh đến 0°C. Chất phản ứng được bổ sung từ từ bằng xyclopentyl kẽm bromua (0,5M trong THF, 15mL, 7,5mmol), và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất phản ứng tiếp theo được bổ sung clorua amoni trong dung dịch nước, và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,832g, hiệu suất 65%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,15 (1H, m), 7,42 (4H, m), 7,40 (1H, m), 7,12 (1H, m), 7,05 (1H, m), 5,08 (2H, s), 3,64 (1H, m), 1,99 (2H, m), 1,85 (4H, m), 1,67 (2H, m)

Ví dụ điều chế 106: (2-xyclopentyl-3-pyridyl) triflometan sulfonat

3-Benzyloxy-2-xyclopentyl-pyridin (0,5g, 2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 105 được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của lần lượt Ví dụ điều chế 50 và Ví dụ điều chế 103 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,376g, hiệu suất 66%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,58 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,22 (1H, m), 3,49 (1H, m), 2,05 (2H, m), 1,89 (4H, m), 1,72 (2H, m)

Ví dụ điều chế 107: 3-benzyloxy-2-(xyclopentylidenmetyl) pyridin

3-Benzyloxypyridin-2-carbaldehyt (0,3g, 1,4mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 100 và xyclopentyltriphenylphosphoni bromua (0,87g, 2,11mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 101 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,096g, hiệu suất 26%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,19 (1H, m), 7,42 (4H, m), 7,32 (1H, m), 7,10 (1H, m), 6,99 (1H, m), 6,83 (1H, m), 5,09 (2H, s), 2,84 (2H, m), 2,54 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,68 (2H, m)

Ví dụ điều chế 108: [2-(xyclopentylmetyl)-3-pyridyl] triflometansulfonat

3-Benzyloxy-2-(xyclopentylidenmetyl)pyridin (0,096g, 0,36mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 107 được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của lần lượt Ví dụ điều chế 50 và Ví dụ điều chế 103 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,04g, hiệu suất 36%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,56 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,25 (1H, m), 2,92 (2H, d), 2,37 (1H, m), 1,72 (4H, m), 1,56 (2H, m), 1,26 (2H, m)

Ví dụ điều chế 109: Etyl 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl) phenoxy]-butanoat

2-flo-3-iodo-pyridin (0,394g, 1,77mmol) và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,72g,

1,94mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,55g, hiệu suất 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,22 (1H, m), 7,83 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,15 (2H, m), 4,25 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,59 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Ví dụ điều chế 110: 4-(3-iodo-2-pyridyl)morpholin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,3g, 1,34mmol) và morpholin (0,35g, 4mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 64 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,12g, hiệu suất 28%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,27 (1H, m), 8,07 (1H, m), 6,68 (1H, m), 3,88 (4H, m), 3,28 (4H, m)

Ví dụ điều chế 111: 3-iodo-N-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)pyridin-2-amin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,3g, 1,34mmol) và 4-aminometyltetrahydropyran (0,46g, 4mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 64 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,24g, hiệu suất 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,06 (1H, m), 7,81 (1H, m), 6,32 (1H, m), 5,00 (1H, brs), 4,00 (2H, m), 3,41 (2H, m), 3,36 (2H, m), 1,90 (1H, m), 1,70 (2H, m), 1,38 (2H, m)

Ví dụ điều chế 112: Metyl (2R)-2-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)propanoat

4-bromo-2,6-điflo-phenol (2,57g, 12,3mmol) thu được ở Bước A của Ví dụ điều chế 2 và (S)-metyl lactat (1,28g, 12,3mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước C của Ví dụ điều chế 27 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,28g, hiệu suất 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,08 (2H, m), 4,79 (1H, m), 3,77 (3H, s), 1,62 (3H, d)

Ví dụ điều chế 113: (2R)-2-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)propan-1-ol

Metyl (2R)-2-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)propanoat (3,28g, 11,1mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 112 được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 30 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,80g, hiệu suất 94%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,10 (2H, m), 4,33 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,70 (1H, m), 2,08 (1H, brs), 1,31 (3H, d)

Ví dụ điều chế 114: (2R)-2-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)propanal

DCM (75mL) được bổ sung vào bằng oxalyl clorua (1,08mL,

12,6mmol), và được làm lạnh đến -78°C . DMSO (1,93mL, 27,3mmol) được hòa tan trong DCM (37mL) được bổ sung từ từ vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được bổ sung từ từ bằng (2R)-2-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)propan-1-ol (2,80g, 10,48mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 113 được hòa tan lần lượt trong DCM (37mL) và TEA (7,0mL, 50mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và được bổ sung HCl 1N trong dung dịch nước, và tiếp theo chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,28g, hiệu suất 58%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 9,85 (1H, s), 7,13 (2H, m), 4,51 (1H, m), 1,48 (3H, d)

Ví dụ điều chế 115: Metyl (Z,4R)-4-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)pent-2-enoat

Bis(2,2,2-trifloetyl)(metoxycarbonylmetyl)phosphonat (1,2g, 3,77mmol) được hòa tan trong THF (30mL), được làm lạnh đến 0°C , và được bổ sung vào bằng natri iodua (0,67g, 4,52mmol) và 1,8-điazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (0,62mL, 4,15mmol) lần lượt. Hỗn hợp này được làm lạnh đến -78°C trong 10 phút sau, được bổ sung từ từ bằng (2R)-2-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)propanal (1,0g, 3,77mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 114 được hòa tan trong THF (8mL). Chất phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, được bổ sung clorua amoni trong dung dịch nước, và tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,7g, hiệu suất 58%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,05 (2H, m), 6,37 (1H, m), 5,81 (2H, m), 3,68 (3H, s), 1,51 (3H, d)

Ví dụ điều chế 116: Metyl (4R)-4-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)pentanoat

Metyl (Z,4R)-4-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)pent-2-enoat (0,66g, 2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 115 được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,45g, hiệu suất 70%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,08 (2H, m), 4,28 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,58 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,27 (3H, d)

Ví dụ điều chế 117: Metyl (4R)-4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat

Metyl (4R)-4-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)pentanoat (0,45g, 1,4mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 116 được phản ứng theo cách giống như nêu trong

bước A của Ví dụ điều chế 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,062g, hiệu suất 13%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,31 (2H, m), 4,38 (1H, m), 3,68 (3H, s), 2,59 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,32 (12H, s), 1,25 (3H, d)

Ví dụ điều chế 118: Metyl (2S)-2-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)propanoat

4-bromo-2,6-điflo-phenol (1,0g, 4,7mmol) thu được ở Bước A của Ví dụ điều chế 2 và (R)-metyl lactat (0,49g, 4,7mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước C của Ví dụ điều chế 27 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,17g, hiệu suất 83%).

^1H -NMR (CDCl_3) δ 7,08 (2H, m), 4,79 (1H, m), 3,77 (3H, s), 1,62 (3H, d)

Ví dụ điều chế 119: (2S)-2-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)propan-1-ol

Metyl (2S)-2-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)propanoat (1,17g, 4,0mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 118 được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 30 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,9g, hiệu suất 85%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,10 (2H, m), 4,33 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,70 (1H, m), 2,08 (1H, brs), 1,31 (3H, d)

Ví dụ điều chế 120: (2S)-2-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)propanal

(2S)-2-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)propan-1-ol (0,9g, 3,3mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 119 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 114 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,61g, hiệu suất 68%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 9,85 (1H, s), 7,13 (2H, m), 4,51 (1H, m), 1,48 (3H, d)

Ví dụ điều chế 121: Etyl (E,4S)-4-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)pent-2-enoat

(2S)-2-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)propanal (0,61g, 2,3mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 120 và etyl (triphenylphosphoranylidene)axetat (0,8g, 2,3mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,69g, hiệu suất 90%, E/Z=2/1).

^1H NMR (CDCl_3) δ (chất đồng phân Z) 7,05 (2H, m), 6,34 (1H, m), 5,81 (2H, m), 4,14 (2H, q), 1,51 (3H, d), 1,26 (3H, t)

(chất đồng phân E) δ 7,08 (2H, m), 6,93 (1H, m), 6,03 (1H, d), 4,83 (1H, m), 4,20 (2H, q), 1,48 (3H, d), 1,29 (3H, t)

Ví dụ điều chế 122: Ethyl (4S)-4-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)pentanoat

Ethyl (E,4S)-4-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)pent-2-enoat (0,49g, 1,4mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 121 được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,326g, hiệu suất 71%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,08 (2H, m), 4,29 (1H, m), 4,14 (2H, q), 2,58 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,27 (6H, m)

Ví dụ điều chế 123: Ethyl (4S)-4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat

Ethyl (4S)-4-(4-bromo-2,6-điflo-phenoxy)pentanoat (0,326g, 1mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 122 được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,237g, hiệu suất 62%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,31 (2H, m), 4,37 (1H, m), 4,13 (2H, q), 2,58 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,33 (12H, s), 1,27 (6H, m)

Ví dụ điều chế 124: 1-(6-clo-2-pyridyl)-N,N-đimetyl-pyrrolidin-3-amin

2,6-điclopyridin (1g, 6,75mmol) và N,N-đimetylpyrrolidin-3-amin(0,77g, 6,75mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 5 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,42g, hiệu suất 90%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,35 (1H, t), 6,52 (1H, m), 6,20 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,22 (1H, m), 2,78 (1H, m), 2,31 (6H, s), 2,23 (1H, m), 1,93 (1H, m)

Ví dụ điều chế 125: 2-clo-6-isopropylsulfanyl-pyridin

2,6-điclopyridin (3,0g, 20,3mmol) và propan-2-thiol(1,88mL, 20,3mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,63g, hiệu suất 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,40(1H, t), 7,05(1H, t), 6,98(1H, t), 4,00(1H, m), 1,40(6H, d)

Ví dụ điều chế 126: 2-clo-6-phenoxy-pyridin

2,6-điclopyridin (2,0g, 13,5mmol) và phenol (1,4mL, 14,9mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,5g, hiệu suất 84%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,62(1H, t), 7,41(2H, m), 7,21(1H, t), 7,14(2H, d), 6,74(2H, d)

Ví dụ điều chế 127: 2-bromo-5-metoxi-phenol

Sau khi 3-metoxi-phenol (1g, 8,05mmol) được hoà tan trong CS_2 (4mL), Br_2 (0,4mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ trong dung dịch nước và tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách và được làm khô bằng MgSO_4 , và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,05g, hiệu suất 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,31 (1H, d), 6,59 (1H, m), 6,40 (1H, m), 5,45 (1H, s), 3,79 (3H, s).

Ví dụ điều chế 128: 1-bromo-2-xyclopentyloxy-4-metoxi-benzen

2-bromo-5-metoxi-phenol (0,2g, 0,98mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 127, bromo-xyclopentan (0,16mL) và Cs_2CO_3 (0,96g) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,26g, hiệu suất 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,38 (1H, d), 6,47 (1H, m), 6,36 (1H, m), 4,75 (1H, m), 3,79 (3H, s), 1,88 (6H, m), 1,61 (2H, m).

Ví dụ điều chế 129: 2-bromo-1-xyclopentyloxy-4-flo-benzen

2-bromo-4-flo-phenol (0,3g, 1,57mmol), bromo-xyclopentan (0,25mL) và Cs_2CO_3 (1,53g) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,38g, hiệu suất 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,27 (1H, m), 6,94 (1H, m), 6,82 (1H, m), 4,73 (1H, m), 1,86 (6H, m), 1,62 (2H, m).

Ví dụ điều chế 130: 3-bromo-5-metyl-pyridin-2-ol

5-metyl-pyridin-2-ol (1g, 9,16mmol) và Br_2 (0,47mL) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 127 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,7g, hiệu suất 98%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,73 (1H, s), 7,22 (1H, s), 2,10 (3H, s).

Ví dụ điều chế 131: 3-bromo-2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin

3-bromo-5-metyl-pyridin-2-ol (0,5g, 2,66mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 130, bromo-xyclopentan (0,43mL) và Cs_2CO_3 (2,6g) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,25g, hiệu suất 37%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,86 (1H, s), 7,60 (1H, s), 5,38 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,93 (2H, m), 1,82 (4H, m), 1,61 (2H, m).

Ví dụ điều chế 132: 1-bromo-2-isopropoxy-4-metoxi-benzen

2-bromo-5-metoxi-phenol (0,2g, 0,98mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 127, 2-bromo-propan (0,14mL) và Cs_2CO_3 (0,96g) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,23g, hiệu suất 94%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,39 (1H, d), 6,48 (1H, m), 6,39 (1H, m), 4,51 (1H, m), 3,77 (3H, s), 1,37 (6H, d).

Ví dụ điều chế 133: 3-bromo-2-isopropoxy-5-metyl-pyridin

3-bromo-5-metyl-pyridin-2-ol (0,3g, 2,66mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 130, 2-bromo-propan (0,22mL) và Cs_2CO_3 (1,56g) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,09g, hiệu suất 25%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,85 (1H, s), 7,62 (1H, s), 5,26 (1H, m), 2,21 (3H, s), 1,35 (6H, d).

Ví dụ điều chế 134: 2-bromo-4-flo-1-isopropoxy-benzen

2-bromo-4-flo-phenol (0,3g, 1,57mmol), 2-bromo-propan (0,22mL) và Cs_2CO_3 (1,53g) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,33g, hiệu suất 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,28 (1H, m), 6,94 (1H, m), 6,88 (1H, m), 4,44 (1H, m), 1,32 (6H, d).

Ví dụ điều chế 135: 3-bromo-6-metyl-pyridin-2-ol

6-metyl-pyridin-2-ol (0,3g, 2,7mmol) và Br_2 (0,14mL) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 127 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,09g, hiệu suất 18%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,48 (1H, d), 6,32 (1H, d), 2,43 (3H, s).

Ví dụ điều chế 136: 3-bromo-2-xyclopentyloxy-6-metyl-pyridin

3-bromo-6-metyl-pyridin-2-ol (0,09g, 0,50mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 135, bromo-xyclopentan (0,08mL) và Cs_2CO_3 (0,49g) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,12g, hiệu suất 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,60 (1H, d), 6,40 (1H, d), 5,30 (1H, m), 2,53 (3H, s), 1,94 (2H, m), 1,78 (4H, m), 1,61 (2H, m).

Ví dụ điều chế 137: 2-bromo-6-flo-4-metyl-phenol

2-flo-4-metyl-phenol (0,4g, 3,17mmol) và Br₂ (0,16mL) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 127 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,37g, hiệu suất 56%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,07 (1H, s), 6,87 (1H, m), 5,32 (1H, s), 2,26 (3H, s).

Ví dụ điều chế 138: 1-bromo-3-flo-2-isopropoxy-5-metyl-benzen

2-bromo-6-flo-4-metyl-phenol (0,10g, 0,49mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 137, 2-bromo-propan (0,07mL) và Cs₂CO₃ (0,48g) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,11g, hiệu suất 88%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,12 (1H, s), 6,84 (1H, m), 4,45 (1H, m), 2,26 (3H, s), 1,34 (6H, d).

Ví dụ điều chế 139: 1-bromo-3-flo-5-metyl-2-propoxy-benzen

2-bromo-6-flo-4-metyl-phenol (0,10g, 0,49mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 137, 1-bromo-propan (0,07mL) và Cs₂CO₃ (0,48g) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,10g, hiệu suất 85%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,11 (1H, s), 6,83 (1H, m), 3,99 (2H, t), 2,26 (3H, s), 1,80 (2H, m), 1,05 (3H, t).

Ví dụ điều chế 140: 1-bromo-2,4-dipropoxy-benzen

4-bromo-benzen-1,3-di-ol (0,1g, 0,53mmol), 1-bromo-propan (0,10mL) và Cs₂CO₃ (0,52g) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,13g, hiệu suất 93%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,37 (1H, d), 6,46 (1H, m), 6,36 (1H, m), 3,94 (2H, t), 3,86 (2H, t), 1,84 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,06 (3H, t), 1,02 (3H, t).

Ví dụ điều chế 141: 2-bromo-3-flo-4-metyl-phenol

3-flo-4-metyl-phenol (0,3g, 2,38mmol) và Br₂ (0,12mL) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 127 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,37g, hiệu suất 75%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,03 (1H, m), 6,83 (1H, m), 5,35 (1H, s), 2,26 (3H, s).

Ví dụ điều chế 142: 2-bromo-1-xyclopentyloxy-3-flo-4-metyl-benzen

2-bromo-3-flo-4-metyl-phenol (0,10g, 0,49mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 141, bromo-xyclopentan (0,08mL) và Cs₂CO₃ (0,48g) được phản ứng

theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,09g, hiệu suất 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,11 (1H, m), 6,84 (1H, m), 4,66 (1H, m), 2,29 (3H, s), 1,90 (4H, m), 1,75 (2H, m), 1,60 (2H, m).

Ví dụ điều chế 143: 2-bromo-6-flo-phenol

2-flo-phenol (0,32g, 2,85mmol) và Br_2 (0,14mL) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 127 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,53g, hiệu suất 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,25 (1H, m), 7,14 (1H, d), 6,88 (1H, t), 5,20 (1H, s).

Ví dụ điều chế 144: 1-bromo-2-xyclopentyloxy-3-flo-benzen

2-bromo-6-flo-phenol (0,10g, 0,52mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 143, bromo-xyclopentan (0,08mL) và Cs_2CO_3 (0,51g) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,13g, hiệu suất 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,23 (1H, m), 7,15 (1H, m), 6,83 (1H, t), 4,75 (1H, m), 1,89-1,78 (6H, m), 1,63 (2H, m).

Ví dụ điều chế 145: 1-bromo-2-xyclopentyloxy-3-flo-5-metyl-benzen

2-bromo-6-flo-4-metyl-phenol (0,10g, 0,49mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 137, bromo-xyclopentan (0,08mL) và Cs_2CO_3 (0,48g) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,12g, hiệu suất 87%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,13 (1H, s), 6,84 (1H, d), 4,87 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,94 (4H, m), 1,75 (2H, m), 1,60 (2H, m).

Ví dụ điều chế 146: Etyl 6-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]hexanoat

2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (1,11g, 4,34mmol) thu được ở Bước B của Ví dụ điều chế 2, etyl 6-bromohexanoat (0,97g, 4,34mmol), và Cs_2CO_3 (2,83g, 8,68mmol) được bổ sung vào bằng CH_3CN (15mL), và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Phần cặn được tách và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,4g, hiệu suất 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,31 (2H, m), 4,17 (2H, m), 4,14 (2H, q), 2,32 (2H, t), 1,77 (2H, m), 1,68 (2H, m), 1,51 (2H, m), 1,32 (12H, s), 1,24 (3H, t)

Ví dụ điều chế 147: etyl este của axit 5-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2] dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-pentanoic

2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (0,50g, 2,10mmol) thu được ở Bước A của Ví dụ điều chế 4, etyl 5-bromopentanoat (0,53g, 2,52mmol) và Cs_2CO_3 (1,37g, 4,20mmol) được bổ sung vào bằng CH_3CN (7mL), và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Phần cặn được tách và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,40g, hiệu suất 52%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,50 (2H, t), 6,92 (1H, t), 4,13 (2H, q), 4,06 (2H, t), 2,39 (2H, t), 1,92-1,77 (4H, m), 1,32 (12H, s), 1,24 (3H, t)

Ví dụ điều chế 148: etyl este của axit 4-(4-bromo-phenylsulfanyl)-butyric

4-bromo-benzenthioi (0,5g, 2,64mmol), NaH (60% trong dầu khoáng, 0,11g, 2,64mmol) và etyl este của axit 4-bromo-butyric (0,42mL, 2,91mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,80g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,38 (2H, d), 7,19 (2H, d), 4,13 (2H, q), 2,93 (2H, t), 2,43 (2H, t), 1,93 (2H, m), 1,24 (3H, t).

Ví dụ điều chế 149: etyl este của axit 4-(3'-hydroxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric

etyl este của axit 4-(4-bromo-phenylsulfanyl)-butyric (0,92g, 3,04mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 148, axit 3-hydroxyphenylboronic (0,42g, 3,04mmol), dung dịch Na_2CO_3 2M (3mL) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,18g, 0,15mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,27g, hiệu suất 28%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,48 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,28 (1H, t), 7,13 (1H, m), 7,02 (1H, m), 6,81 (1H, m), 5,00 (1H, s), 4,13 (2H, q), 2,99 (2H, t), 2,49 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,25 (3H, t).

Ví dụ điều chế 150: Metyl este của axit [1-(1-metoxycarbonylmethyl-xyclopropylmetylđisulfanylmetyl)-xyclopropyl]-axetic

Sau khi metyl este của axit (1-mercaptometyl-xyclopropyl)-axetic (1g, 6,2mmol) được hoà tan trong metanol (20mL), I_2 (0,79g, 3,1mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng nước và tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được tách và được làm khô bằng MgSO_4 , và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,80g, hiệu suất 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,68 (6H, s), 2,89 (4H, s), 2,44 (4H, s), 0,62 (4H, m), 0,56 (4H, m).

Ví dụ điều chế 151: Metyl este của axit [1-(4-bromo-2,6-điflo-phenylsulfanyl metyl)-xyclopropyl]-axetic

Metyl este của axit [1-(1-metoxycacbonylmetyl-xyclopropylmetylđisulfanylmetyl)-xyclopropyl]-axetic (0,40g, 1,25mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 150 và 4-bromo-2,6-điflo-phenylamin (0,2g, 0,96mmol) được nạp khí N_2 ở 75°C . Isopentyl nitrit (0,33mL, 2,50mmol) được bổ sung từ từ vào đó từng giọt, và hỗn hợp này được khuấy ở 75°C trong 1 giờ. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,10g, hiệu suất 29%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,10 (2H, d), 3,66 (3H, s), 2,99 (2H, s), 2,55 (2H, s), 0,45 (2H, m), 0,36 (2H, m).

Ví dụ điều chế 152: Metyl este của axit [1-(3,5-điflo-3'-hydroxy-biphenyl-4-ylsulfanylmetyl)-xyclopropyl]-axetic

Metyl este của axit [1-(4-bromo-2,6-điflo-phenylsulfanylmetyl)-xyclopropyl]-axetic (0,10g, 0,28mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 151, axit 3-hydroxyphenylboronic (0,04g, 0,28mmol), Na_2CO_3 2M trong dung dịch nước (0,3mL) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,02g, 0,01mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 19%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,32 (1H, t), 7,12 (3H, m), 7,03 (1H, s), 6,89 (1H, m), 5,51 (1H, s), 3,65 (3H, s), 3,00 (2H, s), 2,57 (2H, s), 0,45-0,39 (4H, m).

Ví dụ điều chế 153: Metyl este của axit metoxycacbonylmetylđisulfanyl-axetic

Metyl este của axit mercapto-axetic (1g, 9,4mmol) và I_2 (1,19g, 4,7mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 150 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,50g, hiệu suất 25%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,75 (6H, s), 3,58 (4H, s).

Ví dụ điều chế 154: Metyl este của axit (4-bromo-2,6-điflo-phenylsulfanyl)-axetic

Metyl este của axit metoxycacbonylmetylđisulfanyl-axetic (0,9g, 4,28mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 153, 4-bromo-2,6-điflo-phenylamin (0,5g, 2,40mmol) và isopentyl nitrit (0,84mL, 6,25mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 151 để thu được hợp chất nêu ở đề mục

(0,30g, hiệu suất 42%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,13 (2H, d), 3,67 (3H, s), 3,52 (2H, s).

Ví dụ điều chế 155: Metyl este của axit (3,5-điflo-3'-hydroxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-axetic

(4-bromo-2,6-điflo-phenylsulfanyl)-axetic metyl este của axit (0,12g, 0,40mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 154, axit 3-hydroxyphenylboronic (0,06g, 0,40mmol), Na_2CO_3 2M trong dung dịch nước (0,4mL) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,02g, 0,02mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,04g, hiệu suất 30%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,31 (1H, t), 7,15 (2H, d), 7,11 (1H, m), 7,00 (1H, s), 6,88 (1H, m), 4,84 (1H, s), 3,69 (3H, s), 3,58 (2H, s).

Ví dụ điều chế 156: Metyl este của axit (3'-xyclopentyloxy-3,5-điflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-axetic

metyl este của axit (3,5-điflo-3'-hydroxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-axetic (0,037g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 155, bromo-xyclopentan (0,02mL) và Cs_2CO_3 (0,12g, 0,36mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,035g, hiệu suất 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,33 (1H, t), 7,16 (2H, d), 7,07 (1H, m), 7,02 (1H, s), 6,90 (1H, m), 4,80 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,57 (2H, s), 1,92-1,80 (6H, m), 1,63 (2H, m).

Ví dụ điều chế 157: 2-(3'-xyclopentyloxy-3,5-điflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-etanol

Sau khi metyl este của axit (3'-xyclopentyloxy-3,5-điflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-axetic (0,034g, 0,09mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 156 được hoà tan trong THF (1mL), LiBH_4 (0,09g, 0,18mmol) được bổ sung vào đó ở 0°C , và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng nước và tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách và được làm khô bằng MgSO_4 , và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,027g, hiệu suất 87%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,33 (1H, t), 7,16 (2H, d), 7,07 (1H, m), 7,02 (1H, s), 6,91 (1H, m), 4,81 (1H, m), 3,65 (2H, q), 3,04 (2H, t), 2,24 (1H, t), 1,92-1,80 (6H, m), 1,63 (2H, m).

Ví dụ điều chế 158: 4-(2-clo-etylsulfanyl)-3'-xyclopentyloxy-3,5-điflo-biphenyl

Sau khi 2-(3'-xyclopentyloxy-3,5-diflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-etanol (0,027g, 0,08mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 157 được hoà tan trong CH_3CN (1mL), SOCl_2 (0,01mL, 0,15mmol) được bổ sung vào đó ở 0°C , hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,028g, hiệu suất 98%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,34 (1H, t), 7,17 (2H, d), 7,08 (1H, m), 7,03 (1H, s), 6,91 (1H, m), 4,81 (1H, m), 3,62 (2H, t), 3,17 (2H, t), 1,93-1,81 (6H, m), 1,64 (2H, m).

Ví dụ điều chế 159: Etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric

etyl este của axit 4-(4-bromo-phenylsulfanyl)-butyric (0,83g, 2,7mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 148, bis(pinacolato)điboron (0,76g, 3,0mmol), kali axetat (0,67g, 6,8mmol) và điclo[1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]-paladi(II) (0,20g, 0,27mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,73g, hiệu suất 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,70 (2H, d), 7,27 (2H, d), 4,11 (2H, q), 2,99 (2H, t), 2,44 (2H, t), 1,96 (2H, m), 1,32 (12H, s), 1,24 (3H, t).

Ví dụ điều chế 160: etyl este của axit 4-(4-metoxi-benzylsulfanyl)-butyric

(4-metoxi-phenyl)-metanthiol (0,5g, 3,24mmol), NaH (60% trong dầu khoáng, 0,13g, 3,24mmol) và etyl este của axit 4-bromo-butyríc (0,51mL, 3,57mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,70g, hiệu suất 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,22 (2H, d), 6,83 (2H, d), 4,12 (2H, q), 3,79 (3H, s), 3,65 (2H, s), 2,43 (2H, t), 2,38 (2H, t), 1,87 (2H, m), 1,24 (3H, t).

Ví dụ điều chế 161: etyl este của axit 4-mercapto-butyríc

Sau khi etyl este của axit 4-(4-metoxi-benzylsulfanyl)-butyríc (0,7g, 2,61mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 160 được hoà tan trong TFA (5mL), Anisol (1,5mL) và triflometansulfonic axit (0,5mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng NaHCO_3 trong dung dịch nước và tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được tách và được làm khô bằng MgSO_4 , và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,37g, hiệu suất 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,13 (2H, q), 3,11 (2H, t), 2,41 (2H, t), 1,99 (2H, m), 1,26 (3H, t).

Ví dụ điều chế 162: 3',4',5'-triflo-biphenyl-3-ol

5-bromo-1,2,3-triflo-benzen (0,20g, 0,95mmol), axit 3-hydroxyphenyl-boronic (0,13g, 0,95mmol), Na_2CO_3 2M trong dung dịch nước (0,9mL) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,055g, 0,05mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,18g, hiệu suất 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,30 (1H, t), 7,17 (2H, m), 7,06 (1H, m), 6,95 (1H, s), 6,85 (1H, m), 4,91 (1H, s).

Ví dụ điều chế 163: 3'-xyclobutoxy-3,4,5-triflo-biphenyl

3',4',5'-Triflo-biphenyl-3-ol (0,05g, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 162, bromo-xyclobutan (0,03mL) và Cs_2CO_3 (0,22g) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,04g, hiệu suất 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,32 (1H, t), 7,15 (2H, m), 7,04 (1H, m), 6,92 (1H, s), 6,82 (1H, m), 4,68 (1H, m), 2,46 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,88 (1H, m), 1,71 (1H, m).

Ví dụ điều chế 164: 3,4,5-triflo-3'-isopropoxy-biphenyl

3',4',5'-Triflo-biphenyl-3-ol (0,05g, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 162, 2-bromo-propan (0,03mL) và Cs_2CO_3 (0,22g) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06g, hiệu suất 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,32 (1H, t), 7,18 (2H, m), 7,03 (1H, m), 6,99 (1H, s), 6,89 (1H, m), 4,60 (1H, m), 1,35 (6H, d).

Ví dụ điều chế 165: 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3,4,5-triflo-phenyl)-[1,3,2]đioxaborolan

5-bromo-1,2,3-triflo-benzen (0,50g, 2,37mmol), bis(pinacolato)điboron (0,66g, 2,61mmol), kali axetat (0,58g, 5,92mmol) và trans-điclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,17g, 0,24mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,24g, hiệu suất 39%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,36 (2H, m), 1,35 (12H, s).

Ví dụ điều chế 166: 2-propoxy-6-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin

4,4,5,5-tetrametyl-2-(3,4,5-triflo-phenyl)-[1,3,2]đioxaborolan (0,03g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 165, 2-bromo-6-propoxy-pyridin (0,027, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 227, Na_2CO_3 2M trong dung

dịch nước (0,2mL) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,007g, 0,006mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023g, hiệu suất 74%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,64 (3H, m), 7,23 (1H, d), 6,71 (1H, d), 4,35 (2H, t), 1,84 (2H, m), 1,05 (3H, t).

Ví dụ điều chế 167: 2-isopropoxy-6-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin

4,4,5,5-tetrametyl-2-(3,4,5-triflo-phenyl)-[1,3,2]đioxaborolan (0,054g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 165, 2-bromo-6-isopropoxy-pyridin (0,050g, 0,23mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 228, Na_2CO_3 2M trong dung dịch nước (0,3mL) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,012g, 0,01mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 32%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,63 (3H, m), 7,22 (1H, d), 6,67 (1H, d), 5,44 (1H, m), 1,40 (6H, d).

Ví dụ điều chế 168: 4-bromo-2,6-điflo-benzenthionol

Bước A: 4-bromo-2,6-điflo-benzenulfonfyl clorua

Sau khi CuCl_2 (0,77g, 5,77mmol) được hoà tan trong nước (200mL), SOCl_2 (29mL, 0,40mol) được bổ sung vào đó ở 0°C , và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, 4-bromo-2,6-đifloanilin (20g, 0,096mol) được hoà tan trong HCl (240mL) và nước (900mL), và dung dịch NaNO_2 (7g, 0,10mol) được hòa tan trong nước (200mL) được bổ sung vào đó ở 0°C . Hỗn hợp này được bổ sung vào bằng dung dịch thionyl clorua điều chế, và được phản ứng trong 1 giờ để thu được hợp chất ở trạng thái rắn nêu ở đề mục (24g, hiệu suất 85%).

Bước B: 4-bromo-2,6-điflo-benzenthionol

Sau khi 4-bromo-2,6-điflo-benzenulfonfyl clorua (24g, 0,08mol) thu được ở bước A được hoà tan trong THF (270mL), PPh_3 (75g, 0,28mol) được bổ sung vào đó. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, được bổ sung nước, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng nước và tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách và được làm khô bằng MgSO_4 , và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15g, hiệu suất 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,10 (2H, d), 3,58 (1H, s).

Ví dụ điều chế 169: etyl este của axit 4-(4-bromo-2,6-điflo-phenylsulfanyl)-butyric

4-bromo-2,6-điflo-benzenthioi (15g, 0,066mol) thu được trong Ví dụ điều chế 168, NaH (60% trong dầu khoáng, 2,6g, 0,066mol) và etyl este của axit 4-bromo-butyríc (10mL, 0,073mol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (18,56g, hiệu suất 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,11 (2H, d), 4,11 (2H, q), 2,90 (2H, t), 2,43 (2H, t), 1,82 (2H, m), 1,24 (3H, t).

Ví dụ điều chế 170: etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyríc

etyl este của axit 4-(4-bromo-2,6-điflo-phenylsulfanyl)-butyríc (11,6g, 0,034mol) thu được trong Ví dụ điều chế 169, bis(pinacolato)điboron (9,5g, 0,038mol), kali axetat (8,4g, 0,085mol) và điclo[1,1'-bis(điphenylphosphino)-feroxen]paladi(II) (2,5g, 0,003mol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10,6g, hiệu suất 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,30 (2H, d), 4,09 (2H, q), 2,94 (2H, t), 2,43 (2H, t), 1,83 (2H, m), 1,33 (12H, s), 1,22 (3H, t).

Ví dụ điều chế 171: 2-propoxy-3-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin

4,4,5,5-tetrametyl-2-(3,4,5-triflo-phenyl)-[1,3,2]đioxaborolan (0,05g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 165, 3-iodo-2-propoxy-pyridin (0,056g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 202, Na_2CO_3 2M trong dung dịch nước (0,3mL) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,011g, 0,01mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 43%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,15 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,21 (2H, m), 6,95 (1H, m), 4,31 (2H, t), 1,77 (2H, m), 1,00 (3H, t).

Ví dụ điều chế 172: 2-isopropylsulfanyl-6-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin

4,4,5,5-tetrametyl-2-(3,4,5-triflo-phenyl)-[1,3,2]đioxaborolan (0,050g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 165, 2-bromo-6-isopropylsulfanyl-pyridin (0,049g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 201, Na_2CO_3 2M trong dung dịch nước (0,3mL) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,011g, 0,01mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,035g, hiệu suất 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,67 (2H, m), 7,53 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,12 (1H, d), 4,11 (1H, m), 1,46 (6H, d).

Ví dụ điều chế 173: 2-propylsulfanyl-6-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin

4,4,5,5-tetrametyl-2-(3,4,5-triflo-phenyl)-[1,3,2]đioxaborolan (0,050g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 165, 2-bromo-6-propylsulfanyl-pyridin (0,049g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 229, Na₂CO₃ 2M trong dung dịch nước (0,3mL) và Pd(PPh₃)₄ (0,011g, 0,01mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 57%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,66 (2H, m), 7,53 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,14 (1H, d), 3,22 (2H, t), 1,80 (2H, m), 1,09 (3H, t).

Ví dụ điều chế 174: 2-xyclobutylsulfanyl-3-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin

4,4,5,5-tetrametyl-2-(3,4,5-triflo-phenyl)-[1,3,2]đioxaborolan (0,050g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 165, 2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,062g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44, Na₂CO₃ 2M trong dung dịch nước (0,3mL) và Pd(PPh₃)₄ (0,011g, 0,01mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,056g, hiệu suất 98%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,43 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,04 (3H, m), 4,43 (1H, m), 2,52 (2H, m), 2,05 (4H, m).

Ví dụ điều chế 175: 2-xyclobutoxy-3-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin

4,4,5,5-tetrametyl-2-(3,4,5-triflo-phenyl)-[1,3,2]đioxaborolan (0,050g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 165, 2-xyclobutoxy-3-iodo-pyridin (0,059g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 200, Na₂CO₃ 2M trong dung dịch nước (0,3mL) và Pd(PPh₃)₄ (0,011g, 0,01mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,01g, hiệu suất 18%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,14 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,25 (2H, m), 6,93 (1H, m), 5,28 (1H, m), 2,46 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,82 (1H, m), 1,68 (1H, m).

Ví dụ điều chế 176: 2-xyclopentylsulfanyl-3-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin

4,4,5,5-tetrametyl-2-(3,4,5-triflo-phenyl)-[1,3,2]đioxaborolan (0,050g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 165, 2-xyclopentylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,065g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 39, Na₂CO₃ 2M trong dung dịch nước (0,3mL) và Pd(PPh₃)₄ (0,011g, 0,01mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 33%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,44 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,05 (3H, m), 4,10 (1H, m), 2,19 (2H, m), 1,72-1,52 (6H, m).

Ví dụ điều chế 177: 4-bromo-2-flo-benzenulfonyl clorua

4-bromo-2-flo-anilin (1g, 5,26mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 168 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,49g, hiệu suất 34%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,85 (1H, m), 7,55 (2H, m).

Ví dụ điều chế 178: 4-bromo-2-flo-benzenthioi

4-bromo-2-flo-benzenulfonyl clorua (0,49g, 1,79mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 177 được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 168 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,37g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,23 (1H, m), 7,16 (2H, m), 3,57 (1H, s).

Ví dụ điều chế 179: etyl este của axit 4-(4-bromo-2-flo-phenylsulfanyl)-butyric

4-bromo-2-flo-benzenthioi (0,37g, 1,81mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 178, NaH (60% trong dầu khoáng, 0,07g, 1,81mmol) và etyl este của axit 4-bromo-butyríc (0,28mL, 1,99mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,43g, hiệu suất 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,23 (3H, m), 4,12 (2H, q), 2,92 (2H, t), 2,44 (2H, t), 1,90 (2H, m), 1,25 (3H, t).

Ví dụ điều chế 180: etyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric

etyl este của axit 4-(4-bromo-2-flo-phenylsulfanyl)-butyric (0,43g, 1,36mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 179, bis(pinacolato)điboron (0,34g, 1,50mmol), kali axetat (0,33g, 3,4mmol) và điclo[1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) (0,10g, 0,14mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,27g, hiệu suất 53%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,50 (1H, d), 7,43 (1H, d), 7,32 (1H, t), 4,11 (2H, q), 2,98 (2H, t), 2,45 (2H, t), 1,93 (2H, m), 1,33 (12H, s), 1,24 (3H, t).

Ví dụ điều chế 181: 2-xyclobutoxy-6-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin

4,4,5,5-tetrametyl-2-(3,4,5-triflo-phenyl)-[1,3,2]đioxaborolan (0,050g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 165, 2-bromo-6-(xyclobutoxy)-pyridin (0,044g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 230, Na_2CO_3 2M trong dung dịch nước (0,3mL) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,011g, 0,01mmol) được phản ứng theo cách

giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 49%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,64 (3H, m), 7,22 (1H, d), 6,67 (1H, d), 5,25 (1H, m), 2,52 (2H, m), 2,19 (2H, m), 1,87 (1H, m), 1,76 (1H, m).

Ví dụ điều chế 182: 2-xyclopentyloxy-6-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin

4,4,5,5-tetrametyl-2-(3,4,5-triflo-phenyl)-[1,3,2]đioxaborolan (0,050g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 165, 2-bromo-6-(xyclopentyloxy)pyridin (0,047g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 231, Na₂CO₃ 2M trong dung dịch nước (0,3mL) và Pd(PPh₃)₄ (0,011g, 0,01mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,035g, hiệu suất 62%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,67-7,59 (3H, m), 7,19 (1H, d), 6,67 (1H, d), 5,49 (1H, m), 2,03 (2H, m), 1,85 (4H, m), 1,65 (2H, m).

Ví dụ điều chế 183: 2-xyclopropylmetoxy-6-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin

4,4,5,5-tetrametyl-2-(3,4,5-triflo-phenyl)-[1,3,2]đioxaborolan (0,04g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 165, 2-bromo-6-(xyclopropylmetoxy)-pyridin (0,035g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 232, Na₂CO₃ 2M trong dung dịch nước (0,2mL) và Pd(PPh₃)₄ (0,01g, 0,01mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,034g, hiệu suất 80%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,64 (3H, m), 7,24 (1H, d), 6,74 (1H, d), 4,23 (2H, d), 1,33 (1H, m), 0,64 (2H, m), 0,39 (2H, m).

Ví dụ điều chế 184: 2-xyclobutylsulfanyl-6-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin

4,4,5,5-tetrametyl-2-(3,4,5-triflo-phenyl)-[1,3,2]đioxaborolan (0,050g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 165, 2-bromo-6-xyclobutylsulfanyl-pyridin (0,047g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 233, Na₂CO₃ 2M trong dung dịch nước (0,3mL) và Pd(PPh₃)₄ (0,011g, 0,01mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 52%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,66 (2H, m), 7,53 (1H, t), 7,29 (1H, d), 7,06 (1H, d), 4,41 (1H, m), 2,60 (2H, m), 2,20-2,10 (4H, m).

Ví dụ điều chế 185: 2-xyclopentylsulfanyl-6-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin

4,4,5,5-tetrametyl-2-(3,4,5-triflo-phenyl)-[1,3,2]đioxaborolan (0,050g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 165, 2-bromo-6-xyclopentylsulfanyl-pyridin (0,050g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 234, Na₂CO₃ 2M

trong dung dịch nước (0,3mL) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,011g, 0,01mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,042g, hiệu suất 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,66 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,27 (1H, d), 7,11 (1H, d), 4,13 (1H, m), 2,22 (2H, m), 1,80-1,63 (6H, m).

Ví dụ điều chế 186: etyl este của axit 4-(2'-hydroxy-5'-metyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric

etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,1g, 0,28mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 2-bromo-4-metyl-phenol (0,038mL, 0,31mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 21%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,47 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,02 (2H, m), 6,86 (1H, d), 5,00 (1H, s), 4,12 (2H, q), 3,00 (2H, t), 2,47 (2H, t), 2,30 (3H, s), 1,99 (2H, m), 1,25 (3H, t).

Ví dụ điều chế 187: etyl este của axit 4-(2'-xyclopentyloxy-5'-metyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric

etyl este của axit 4-(2'-Hydroxy-5'-metyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric (0,02g, 0,06mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 186, bromo-xyclopentan (0,01mL) và Cs_2CO_3 (0,06g, 0,18mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,45 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,10 (1H, s), 7,04 (1H, m), 6,85 (1H, d), 4,67 (1H, m), 4,12 (2H, q), 3,00 (2H, t), 2,48 (2H, t), 2,31 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,78 (4H, m), 1,64-1,53 (4H, m), 1,25 (3H, t).

Ví dụ điều chế 188: Metyl este của axit 2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-propionic

Bước A: Metyl este của axit 2-(4-bromo-phenylsulfanyl)-propionic

4-bromo-benzenthioi (0,5g, 2,64mmol), NaH (60% trong dầu khoáng, 0,11g, 2,64mmol) và metyl 2-bromopropionat (0,32mL, 2,91mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,58g, hiệu suất 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,43 (2H, d), 7,30 (2H, d), 3,76 (1H, q), 3,66 (3H, s), 1,47 (3H, d).

Bước B: Metyl este của axit 2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxa-

borolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-propionic

metyl este của axit 2-(4-bromo-phenylsulfanyl)-propionic (0,62g, 2,2mmol) thu được ở bước A, bis(pinacolato)điboron (0,63g, 2,4mmol), kali axetat (0,55g, 5,6mmol) và điclo[1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) (0,16g, 0,22mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,30g, hiệu suất 42%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,72 (2H, d), 7,40 (2H, d), 3,88 (1H, q), 3,67 (3H, s), 1,51 (3H, d), 1,33 (12H, s).

Ví dụ điều chế 189: Metyl este của axit 2-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-propionic

metyl este của axit 2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-propionic (0,15g, 0,46mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 188 và 2-xyclopentoxo-3-iodo-pyridin (0,16g, 0,56mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 38 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,045g, hiệu suất 27%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,13 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,50 (2H, d), 7,46 (2H, d), 6,91 (1H, m), 5,50 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,68 (3H, s), 1,93 (2H, m), 1,82-1,58 (6H, m), 1,53 (3H, d)

Ví dụ điều chế 190: etyl este của axit (E)-4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pent-2-enoic

Sau khi metyl este của axit 2-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-propionic (0,07g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 189 được hoà tan trong DCM (1mL), DIBAL-H (1,5M toluen, 0,15mL, 0,21mol) được bổ sung vào đó ở -78°C . Sau đó, dung dịch được điều chế bằng cách hoà tan NaH (60% trong dầu khoáng, 0,009g, 0,23mmol) và trietyl phosphonoaxetat (0,053g, 0,23mmol) trong DCM (1mL) kết hợp khuấy trong 30 phút được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng kali natri tartrat trong dung dịch nước và tiếp theo chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách và được làm khô bằng MgSO_4 , và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023g, hiệu suất 29%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,13 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,49 (2H, d), 7,40 (2H, d), 6,90 (2H, m), 5,64 (1H, d), 5,50 (1H, m), 4,16 (2H, m), 3,85 (1H, m), 1,93 (2H, m), 1,82-1,58 (6H, m), 1,46 (3H, d), 1,24 (3H, t).

Ví dụ điều chế 191: etyl este của axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic

Sau khi etyl este của axit (E)-4-[4-(2-cyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pent-2-enoic (0,023g, 0,06mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 190 được hoà tan trong etanol (0,8mL) và THF (0,3mL), coban(II) clorua 6 hydrat (0,016g, 0,07mmol) được bổ sung vào đó. Sau đó, NaBH₄ (0,005g, 0,14mmol) được bổ sung vào đó ở 0°C, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng nước và tiếp theo chiết bằng Et₂O. Lớp hữu cơ được tách và được làm khô bằng MgSO₄, và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,01g, hiệu suất 43%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,13 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,49 (2H, d), 7,40 (2H, d), 6,91 (1H, m), 5,51 (1H, m), 4,14 (2H, q), 3,30 (1H, m), 2,53 (2H, m), 1,93 (4H, m), 1,81-1,60 (6H, m), 1,35 (3H, d), 1,24 (3H, t).

Ví dụ điều chế 192: 2-[4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenyl sulfanyl]-propionic metyl este của axit

metyl este của axit 2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-propionic (0,15g, 0,46mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 188 và 3-iodo-2-isopropoxy-pyridin (0,15g, 0,56mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 37 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,043g, hiệu suất 27%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,12 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,53 (2H, d), 7,47 (2H, d), 6,91 (1H, m), 5,39 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,69 (3H, s), 1,55 (3H, d), 1,33 (6H, d)

Ví dụ điều chế 193: etyl este của axit (E)-4-[4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenyl sulfanyl]-pent-2-enoic

metyl este của axit 2-[4-(2-Isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-propionic (0,054g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 192, DIBAL-H (1,5M toluen, 0,12mL, 0,18mmol), NaH (60% trong dầu khoáng, 0,008g, 0,19mmol) và trietyl phosphonoacetat (0,044g, 0,19mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 190 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,025g, hiệu suất 41%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,12 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,52 (2H, d), 7,42 (2H, d), 6,92 (2H, m), 5,67 (1H, d), 5,39 (1H, m), 4,18 (2H, q), 3,85 (1H, m), 1,46 (3H, d), 1,34 (6H, d), 1,25 (3H, t).

Ví dụ điều chế 194: Metyl este của axit 2-(4-bromo-2,6-điflo-phenylsulfanyl)-propionic

4-bromo-2,6-điflo-benzenthioi (0,45g, 2,0mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 168, NaH (60% trong dầu khoáng, 0,08g, 2,0mmol) và metyl 2-

bromopropionat (0,24mL, 2,2mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,52g, hiệu suất 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,14 (2H, d), 3,72 (1H, q), 3,69 (3H, s), 1,45 (3H, d).

Ví dụ điều chế 195: Metyl este của axit 2-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2] đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-propionic

metyl este của axit 2-(4-bromo-2,6-điflo-phenylsulfanyl)-propionic (0,52g, 1,67mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 194, bis(pinacolato)điboron (0,47g, 1,84mmol), kali axetat (0,41g, 4,18mmol) và điclo[1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) (0,12g, 0,17mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,27g, hiệu suất 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,32 (2H, d), 3,80 (1H, q), 3,64 (3H, s), 1,46 (3H, d), 1,33 (12H, s).

Ví dụ điều chế 196: Metyl este của axit 2-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-propionic

metyl este của axit 2-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-propionic (0,1g, 0,28mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 195 và 2-xyclopentoxo-3-iodo-pyridin (0,12g, 0,42mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 38 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,052g, hiệu suất 47%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,18 (1H, m), 7,62 (1H, m), 7,22 (2H, d), 6,95 (1H, m), 5,54 (1H, m), 3,80 (1H, m), 3,66 (3H, s), 1,95 (2H, m), 1,82-1,63 (6H, m), 1,48 (3H, d).

Ví dụ điều chế 197: etyl este của axit (E)-4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-pent-2-enoic

metyl este của axit 2-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-propionic (0,052g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 196, DIBAL-H (1,5M toluen, 0,10mL, 0,14mmol), NaH (60% trong dầu khoáng, 0,006g, 0,16 mmol) và trietyl phosphonoaxetat (0,035g, 0,16mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 190 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,041g, hiệu suất 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,18 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,19 (2H, d), 6,95 (1H, m), 6,85 (1H, m), 5,60 (1H, d), 5,52 (1H, m), 4,14 (2H, m), 3,95 (1H, m), 1,95 (2H, m), 1,81-1,64 (6H, m), 1,48 (3H, d), 1,24 (3H, t).

Ví dụ điều chế 198: Metyl este của axit 2-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-propionic

metyl este của axit 2-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxa-borolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-propionic (0,1g, 0,28mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 195 và 2-xyclopentylsulfanyl-3-iđo-pyridin (0,13g, 0,42mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 39 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,064g, hiệu suất 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,46 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,07 (3H, m), 4,10 (1H, m), 3,83 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,19 (2H, m), 1,72-1,55 (6H, m), 1,54 (3H, d).

Ví dụ điều chế 199: etyl este của axit (E)-4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-pent-2-enoic

metyl este của axit 2-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-propionic (0,064g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 196, DIBAL-H (1,5M toluen, 0,11mL, 0,17mol), NaH (60% trong dầu khoáng, 0,008g, 0,19mmol) và trietyl phosphonoaxetat (0,042g, 0,19mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 190 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,039g, hiệu suất 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,45 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,04 (3H, m), 6,81 (1H, m), 5,60 (1H, d), 4,15 (3H, m), 3,95 (1H, m), 2,19 (2H, m), 1,72-1,51 (6H, m), 1,47 (3H, d), 1,25 (3H, t).

Ví dụ điều chế 200: 2-xyclobutoxy-3-iđo-pyridin

Xyclobutanol (0,064g, 1,34mmol) và 2-flo-3-iđo-pyridin (0,2g, 0,89mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,16g, hiệu suất 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,07(1H, m), 8,00(1H, m), 6,61(1H, m), 5,18(1H, m), 2,47 (2H, m), 2,20(2H, m), 1,84(1H, m), 1,67(1H, m)

Ví dụ điều chế 201: 2-bromo-6-isopropylsulfanyl-pyridin

Sau khi 2,6-đibromopyridin (0,2g, 0,84mmol) và Cs_2CO_3 (0,41g, 1,27mmol) được hoà tan trong DMF (4mL), propan-2-thiol (0,08mL, 0,84mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng nước và tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách và được làm khô bằng MgSO_4 , và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,17g, hiệu suất 89%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,28 (1H, t), 7,11 (1H, d), 7,08 (1H, d), 3,98 (1H, m), 1,41 (6H, d).

Ví dụ điều chế 202: 3-iodo-2-propoxy-pyridin

Propanol (0,1mL, 1,34mmol) và 2-flo-3-iodo-pyridin (0,2g, 0,89mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,11g, hiệu suất 46%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,08(1H, m), 8,00(1H, m), 6,61(1H, m), 4,28(2H, t), 1,82(2H, m), 1,04(3H, t)

Ví dụ điều chế 203: 3-iodo-2-propylsulfanyl-pyridin

Sau khi 2-flo-3-iodo-pyridin (2,08g, 9,3mmol) và propan-1-thiol (0,89mL, 9,8mmol) được bổ sung vào bằng CH_3CN (31mL) và Cs_2CO_3 (3,33g, 10,2mmol), hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Chất phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và tách, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,58g, hiệu suất 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40 (1H, m), 7,92 (1H, m), 6,71 (1H, m), 3,13 (2H, t), 1,75 (2H, m), 1,06 (3H, t)

Ví dụ điều chế 204: 3-iodo-2-pyrrolidin-1-yl-pyridin

Sau khi 2-flo-3-iodo-pyridin (0,3g, 1,34mmol) được hoà tan trong DMF (5mL), TEA (0,19mL, 1,34mmol) và pyrrolidin (0,17mL, 2,02mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng nước và tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được tách và được làm khô bằng MgSO_4 , và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,36g, hiệu suất 98%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,11 (1H, m), 7,97 (1H, m), 6,39 (1H, m), 3,65 (4H, m), 1,92 (4H, m).

Ví dụ điều chế 205: 3-[(3-iodo-2-pyridyl)oxy]-5-metyl-isoxazol

2-flo-3-iodo-pyridin (0,3g, 1,34mmol) và 5-metyl-isoxazol-3-ol (0,147g, 1,47mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 ở 80°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15g, hiệu suất 37%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,17 (2H, m), 6,87 (1H, m), 6,03 (1H, s), 2,44 (3H, s)

Ví dụ điều chế 206: 2-[(3-iodo-2-pyridyl)oxy]-N,N-dimetyl-etanamin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,3g, 1,34mmol) và 2-(dimetyl-amino)etanol (0,131g, 1,47mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 ở 80°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,29g, hiệu suất 75%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,09 (1H, m), 8,02 (1H, m), 6,64 (1H, m), 4,46 (2H, t), 2,79 (2H, t), 2,38 (6H, s)

Ví dụ điều chế 207: 2-[2-(aziridin-1-yl)etoxy]-3-iodo-pyridin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,3g, 1,34mmol) và 2-(aziridin-1-yl)etanol (0,117g, 1,34mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 ở 80°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,19g, hiệu suất 49%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,09 (1H, m), 8,02 (1H, m), 6,64 (1H, m), 4,52 (2H, t), 2,65 (2H, t), 1,82 (2H, m), 1,35 (2H, m)

Ví dụ điều chế 208: 2-(3-furylmetoxy)-3-iodo-pyridin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,3g, 1,34mmol) và 3-furylmetanol (0,132g, 1,34mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 ở 80°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,36g, hiệu suất 89%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,12 (1H, m), 8,04 (1H, m), 7,56 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,65 (1H, m), 6,53 (1H, m), 5,30 (2H, s)

Ví dụ điều chế 209: 2-(2-furylmetoxy)-3-iodo-pyridin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,3g, 1,34mmol) và 2-furylmetanol (0,132g, 1,34mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 ở 80°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,334g, hiệu suất 83%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,12 (1H, m), 8,03 (1H, m), 7,44 (1H, m), 6,67 (1H, m), 6,47 (1H, m), 6,37 (1H, m), 5,38 (2H, s)

Ví dụ điều chế 210: 3-iodo-2-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy] pyridin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,3g, 1,34mmol) và (3-metyloxetan-3-yl)metanol (0,137g, 1,34mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 ở 80°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,30g, hiệu suất 74%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,11 (1H, m), 8,04 (1H, m), 6,67 (1H, m), 4,68 (2H, d), 4,46 (2H, d), 4,40 (2H, s), 1,48 (3H, s)

Ví dụ điều chế 211: 3-iodo-2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy) pyridin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,3g, 1,34mmol) và tetrahydrofuran-3-ylmetanol (0,137g, 1,34mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 ở 80°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,30g, hiệu suất 74%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,08 (1H, m), 8,02 (1H, m), 6,65 (1H, m), 4,34 (1H, m), 4,24 (1H, m), 3,94 (2H, m), 3,80 (1H, m), 3,73 (1H, m), 2,78 (1H, m), 2,11 (1H, m), 1,80 (1H, m)

Ví dụ điều chế 212: 3-iodo-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy) pyridin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,3g, 1,34mmol) và tetrahydrofuran-2-ylmetanol (0,137g, 1,34mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 ở 80°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,31g, hiệu suất 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,08 (1H, m), 8,01 (1H, m), 6,63 (1H, m), 4,34 (3H, m), 3,99 (1H, m), 3,86 (1H, m), 2,08 (2H, m), 1,92 (2H, m)

Ví dụ điều chế 213: 2-[3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-xyclopentyloxy]-3-iodo-pyridin

3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-xyclopentanol(0,44g, 2,02mmol) và 2-flo-3-iodo-pyridin (0,30g, 1,35mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,39g, hiệu suất 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,08(1H, m), 7,99(1H, m), 6,60(1H, m), 5,49(1H, m), 4,49(1H, m), 2,23(1H, m), 2,04(3H, m), 1,80(1H, m), 1,62(1H, m), 0,88(9H, s), 0,06(6H, s)

Ví dụ điều chế 214: Metyl este của axit 2-[4-(2-flo-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-propionic

metyl este của axit 2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-propionic (0,52g, 1,62mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 188 và 2-flo-3-iodo-pyridin (0,54g, 2,43mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,27g, hiệu suất 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,20 (1H, m), 7,87 (1H, m), 7,55 (4H, m), 7,30 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,71 (3H, s), 1,53 (3H, d).

Ví dụ điều chế 215: etyl este của axit (E)-4-[4-(2-flo-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pent-2-enoic

metyl este của axit 2-[4-(2-flo-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-propionic (0,27g, 0,92mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 214 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 190 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,17g, hiệu suất 54%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,20 (1H, m), 7,85 (1H, m), 7,52 (4H, m), 7,27 (1H, m), 6,88 (1H, q), 5,65 (1H, d), 4,16 (2H, q), 3,86 (1H, m), 1,46 (3H, d), 1,25 (3H, t).

Ví dụ điều chế 216: etyl este của axit 4-[4-(2-flo-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic

Sau khi etyl este của axit (E)-4-[4-(2-flo-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pent-2-enoic (0,17g, 0,5mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 215 được hoà tan trong 1,2-dimetoxyetan (5mL), p-toluensulfonhydrazit (0,65g, 3,51mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 5 phút. Sau đó, NaOAc 1,4M trong dung dịch nước (3,6mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 18 giờ. Chất phản ứng được pha loãng bằng nước và tiếp theo chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách và được làm khô bằng MgSO_4 , và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1g, hiệu suất 59%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,20 (1H, m), 7,87 (1H, m), 7,53-7,44 (4H, m), 7,28 (1H, m), 4,14 (2H, q), 3,35 (1H, m), 2,54 (2H, t), 1,94 (2H, m), 1,32 (3H, d), 1,26 (3H, t).

Ví dụ điều chế 217: etyl este của axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-phenylsulfanyl]-pentanoic

ethyl este của axit 4-[4-(2-flo-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic (0,03g, 0,09mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 216, xyclopentyl thiol (0,01mL, 0,09mmol) và Cs_2CO_3 (0,044g, 0,13mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,004g, hiệu suất 10%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40 (1H, m), 7,41 (2H, d), 7,35 (3H, m), 7,02 (1H, m), 4,13 (2H, q), 3,30 (1H, m), 2,52 (2H, m), 2,17 (2H, m), 1,92 (2H, m), 1,71-1,48 (6H, m), 1,34 (3H, d), 1,26 (3H, t).

Ví dụ điều chế 218: Metyl este của axit 2-[2,6-điflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-propionic

metyl este của axit 2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-propionic (0,07g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 188 và 3-iodo-2-isopropoxy-pyridin (0,077g, 0,29mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 37 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 13 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,05g, hiệu suất 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,15 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,21 (2H, d), 6,93 (1H, m), 5,42 (1H, m), 3,77 (1H, m), 3,67 (3H, s), 1,50 (3H, d), 1,35 (6H, d).

Ví dụ điều chế 219: etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic

Metyl este của axit 2-[2,6-điflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-propionic (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 218 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 190 và Ví dụ điều

chế 191 lần lượt để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,015g, hiệu suất 26%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,21 (1H, m), 7,65 (1H, m), 7,24 (2H, d), 6,97 (1H, m), 5,46 (1H, m), 4,17 (2H, q), 3,36 (1H, m), 2,60 (2H, m), 1,93 (2H, m), 1,40 (6H, d), 1,34 (3H, d), 1,27 (3H, t).

Ví dụ điều chế 220: 3-iodo-2-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyridin

2,2,2-Trifloetanol (0,098mL, 1,34mmol) và 2-flo-3-iodo-pyridin (0,2g, 0,89mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,22g, hiệu suất 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,08 (2H, m), 6,74 (1H, m), 4,78 (2H, m).

Ví dụ điều chế 221: etyl este của axit 5-(4-bromo-2,6-điflo-phenylsulfanyl)-pentanoic

4-bromo-2,6-điflo-benzenthionol (0,5g, 2,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 168, NaH (60% trong dầu khoáng, 0,1g, 2,44mmol) và etyl 5-bromopentanoat (0,387mL, 2,44mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,7g, hiệu suất 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,10 (2H, d), 4,10 (2H, q), 2,84 (2H, t), 2,27 (2H, t), 1,72 (2H, m), 1,56 (2H, m), 1,23 (3H, t).

Ví dụ điều chế 222: etyl este của axit 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic

etyl este của axit 5-(4-bromo-2,6-điflo-phenylsulfanyl)-pentanoic (0,7g, 1,99mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 221, bis(pinacolato)điboron (0,56g, 2,19mmol), kali axetat (0,49g, 4,99mmol) và điclo[1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) (0,15g, 0,20mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,42g, hiệu suất 53%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,30 (2H, d), 4,08 (2H, q), 2,90 (2H, t), 2,26 (2H, t), 1,72 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,32 (12H, s), 1,23 (3H, t).

Ví dụ điều chế 223: etyl este của axit 5-(4-bromo-phenylsulfanyl)-pentanoic

4-bromo-benzenthionol (0,5g, 2,64mmol), NaH (60% trong dầu khoáng, 0,12g, 2,91mmol) và etyl 5-bromopentanoat (0,46mL, 2,91mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,78g, hiệu suất 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,38 (2H, d), 7,16 (2H, d), 4,11 (2H, q), 2,88 (2H,

t), 2,30 (2H, t), 1,75 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,23 (3H, t).

Ví dụ điều chế 224: etyl este của axit 5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic

Etyl este của axit 5-(4-bromo-phenylsulfanyl)-pentanoic (0,78g, 2,46mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 223, bis(pinacolato)điboron (0,69g, 2,70mmol), kali axetat (0,6g, 6,15mmol) và điclo[1,1'-bis(điphenyl phosphino)feroxen]paladi(II) (0,18g, 0,25mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,73g, hiệu suất 81%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,68 (2H, d), 7,25 (2H, d), 4,10 (2H, q), 2,94 (2H, t), 2,30 (2H, t), 1,75 (2H, m), 1,68 (2H, m), 1,32 (12H, s), 1,22 (3H, t).

Ví dụ điều chế 225: Etyl 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat

Sau khi 2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenol (2,23g, 8,7mmol) thu được ở Bước B của Ví dụ điều chế 2, etyl 5-bromopentanoat (1,82g, 8,7mmol) và Cs₂CO₃ (5,67g, 17,4mmol) được bổ sung vào bằng CH₃CN (29mL), hỗn hợp này được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Chất phản ứng được tách và phần cạn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,40g, hiệu suất 72%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,30 (2H, m), 4,18 (2H, t), 4,13 (2H, q), 2,37 (2H, t), 1,81 (4H, m), 1,32 (12H, s), 1,25 (3H, t)

Ví dụ điều chế 226: 3-iodo-2-isopropylsulfanyl-pyridin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,3g, 1,34mmol), Cs₂CO₃ (0,66g, 1,34mmol) và propan-2-thiol (0,125mL, 1,34mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 201 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,21g, hiệu suất 56%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,40 (1H, m), 7,92 (1H, m), 6,69 (1H, m), 3,95 (1H, m), 1,39 (6H, d)

Ví dụ điều chế 227: 2-bromo-6-propoxy-pyridin

Propanol (0,07mL, 0,92mmol) và 2,6-đibromopyridin (0,2g, 0,84mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,067g, hiệu suất 36%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,39(1H, t), 7,03(1H, d), 6,65(1H, d), 4,23(2H, t), 1,76 (2H, m), 1,00(3H, t)

Ví dụ điều chế 228: 2-bromo-6-isopropoxy-pyridin

Propan-2-ol (0,065mL, 0,84mmol) và 2,6-đibromopyridin (0,2g, 0,84mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,027g, hiệu suất 14%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,37(1H, t), 7,00(1H, d), 6,60(1H, d), 5,27(1H, m), 1,33 (6H, d)

Ví dụ điều chế 229: 2-bromo-6-propylsulfanyl-pyridin

2,6-đibromopyridin (0,2g, 0,84mmol), Cs₂CO₃ (0,412g, 1,27mmol) và propanthiol (0,076mL, 0,84mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 201 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,184g, hiệu suất 93%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,27 (1H, t), 7,11 (2H, m), 3,13 (2H, t), 1,74 (2H, m), 1,04 (3H, t)

Ví dụ điều chế 230: 2-bromo-6-(xyclobutoxy)-pyridin

Xyclobutanol (0,06mL, 0,84mmol) và 2,6-đibromopyridin (0,2g, 0,84mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06g, hiệu suất 31%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,39(1H, t), 7,01(1H, d), 6,61(1H, d), 5,14(1H, m), 2,45 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,82 (1H, m), 1,65(1H, m)

Ví dụ điều chế 231: 2-bromo-6-(xyclopentoxypyridin

Xyclopentanol (0,077mL, 0,84mmol) và 2,6-đibromopyridin (0,2g, 0,84mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,09g, hiệu suất 44%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,36(1H, t), 7,00(1H, d), 6,60(1H, d), 5,36 (1H, m), 1,98(2H, m), 1,77 (4H, m), 1,61(2H, m)

Ví dụ điều chế 232: 2-bromo-6-(xyclopropylmetoxy)-pyridin

Xyclopropylmetanol (0,068mL, 0,84mmol) và 2,6-đibromopyridin (0,2g, 0,84mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1g, hiệu suất 53%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,39(1H, t), 7,03(1H, d), 6,70(1H, d), 4,12(2H, d), 1,24 (1H, m), 0,59 (2H, m), 0,35(2H, m)

Ví dụ điều chế 233: 2-bromo-6-xyclobutylsulfanyl-pyridin

Xyclobutylthiol (0,074g, 0,84mmol) và 2,6-đibromopyridin (0,2g, 0,84mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,047g, hiệu suất 22%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,27(1H, t), 7,11(1H, d), 7,00(1H, d), 4,28(1H, m), 2,53 (2H, m), 2,08(4H, m)

Ví dụ điều chế 234: 2-bromo-6-xyclopentylsulfanyl-pyridin

Xyclopentanthiol (0,09mL, 0,84mmol) và 2,6-đibromopyridin (0,2g, 0,84mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,2g, hiệu suất 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,27(1H, t), 7,12(1H, d), 7,08(1H, d), 3,98(1H, m), 2,21 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,63(4H, m)

Ví dụ điều chế 235: xyclopropylmetyl-(3-iodo-pyridin-2-yl)-amin

Sau khi 2-flo-3-iodo-pyridin (0,3g, 1,34mmol) được hoà tan trong DMF (4mL), xyclopropanmetylamin (0,173mL, 2,02mmol) và trietylamin (0,186mL, 1,34mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 18 giờ. Chất phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,09g, 24%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,05 (1H, d), 7,80 (1H, d), 6,29 (1H, m), 5,01 (1H, brs), 3,26 (2H, t), 1,12 (1H, m), 0,54 (2H, m), 0,27 (2H, m)

Ví dụ điều chế 236: etyl este của axit 6-(4-bromo-2,6-điflo-phenylsulfanyl)-hexanoic

4-bromo-2,6-điflo-benzenthioi (0,455g, 2,02mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 168, NaH (60% trong dầu khoáng, 0,09g, 2,22mmol) và etyl este của axit 6-bromo-hexanoic (0,496g, 2,22mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 12 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,7g, hiệu suất 94%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,10 (2H, d), 4,11 (2H, q), 2,83 (2H, t), 2,26 (2H, t), 1,60 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,42 (2H, m), 1,23 (3H, t).

Ví dụ điều chế 237: etyl este của axit 6-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-hexanoic

etyl este của axit 6-(4-bromo-2,6-điflo-phenylsulfanyl)-hexanoic (0,7g, 1,91mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 236, bis(pinacolato)điboron (0,53g, 2,10mmol), kali axetat (0,467g, 4,76mmol) và điclo[1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]paladi(II) (0,14g, 0,19mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ điều chế 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,4g, hiệu suất 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,28 (2H, d), 4,12 (2H, q), 2,90 (2H, t), 2,28 (2H, t), 1,64-1,55 (4H, m), 1,45 (2H, m), 1,34 (12H, s), 1,24 (3H, t).

Ví dụ điều chế 238: 2-(3,5-điflo-4-metoxi-phenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

5-bromo-1,3-điflo-2-metoxi-benzen (1,04g, 4,66mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 2 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,85g, hiệu suất 68%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,32 (2H, m), 4,03 (3H, s), 1,33 (12H, s)

Ví dụ điều chế 239: 2-xyclopropylsulfanyl-3-iodo-pyridin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,1g, 0,34mmol), Cs_2CO_3 (0,335g, 1,03mmol) và xyclopropan thiol (0,02mL, 0,51mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 39 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06g, hiệu suất 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,47(1H, m), 7,90(1H, m), 6,74(1H, m), 2,38(1H, m), 1,10(2H, m), 0,68(2H, m)

Ví dụ điều chế 240: 2-ethylsulfanyl-3-iodo-pyridin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,475g, 2,13mmol), Cs_2CO_3 (3,47g, 10,65mmol) và etan thiol (0,239mL, 3,19mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 39 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,512g, hiệu suất 90%).

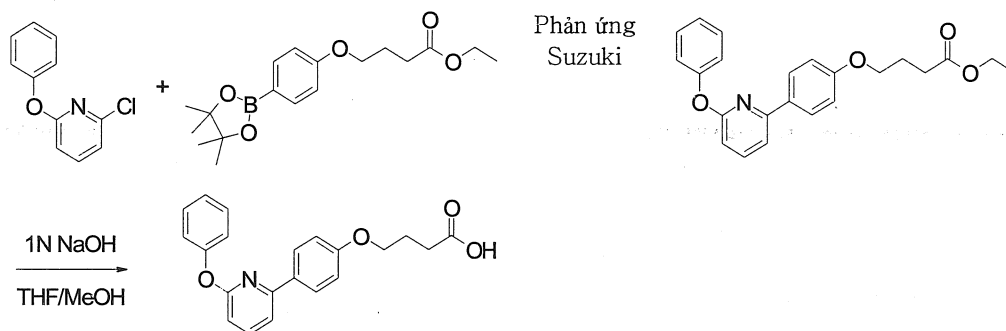
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40(1H, m), 7,92(1H, m), 6,72(1H, m), 3,16(2H, q), 1,39(3H, t)

Ví dụ điều chế 241: 2-butylsulfanyl-3-iodo-pyridin

2-flo-3-iodo-pyridin (0,262g, 1,17mmol), Cs_2CO_3 (1,91g, 5,87mmol) và butan thiol (0,189mL, 1,76mmol) được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 39 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,228g, hiệu suất 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40(1H, m), 7,92(1H, m), 6,71(1H, m), 3,15(2H, t), 1,73(2H, m), 1,50(2H, m), 0,95(3H, t)

Ví dụ 1: axit 4-[4-(6-phenoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[4-(6-phenoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric
 etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,04g, 0,12mmol) thu được ở Bước B của Ví dụ điều chế 1 và 2-clo-6-phenoxy-pyridin (0,025g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 126 được hoà tan trong 0,2mL natri cacbonat 2M trong dung dịch nước và 0,6mL 1,4-dioxan, và khí N₂ được nạp vào đó trong 5 phút. Pd(PPh₃)₄ (0,014g, 0,012mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp thu được được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch phản ứng được bổ sung vào bằng nước và chiết bằng EtOAc để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,034g, hiệu suất 75%).

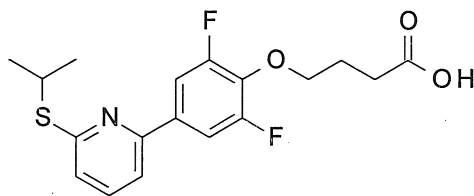
¹H NMR (CDCl₃) δ 7,86 (2H, d), 7,68 (1H, t), 7,39 (3H, m), 7,21 (3H, m), 6,90 (2H, d), 6,70 (1H, d), 4,14 (2H, q), 4,04 (2H, t), 2,52 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-(6-phenoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric

etyl este của axit 4-[4-(6-phenoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric (0,034g, 0,09mmol) thu được ở bước A được hoà tan trong mỗi 0,3mL THF, MeOH và NaOH 1N trong dung dịch nước, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung môi hữu cơ được loại ra, và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng cách sử dụng HCl 1N trong dung dịch nước. Chất kết tủa được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,019g, hiệu suất 60%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,86 (2H, d), 7,68 (1H, t), 7,39 (3H, m), 7,21 (3H, m), 6,90 (2H, d), 6,70 (1H, d), 4,05 (2H, t), 2,60 (2H, t), 2,14 (2H, m)

Ví dụ 2: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butyric

etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,06g, 0,16mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 và 2-clo-6-isopropylsulfanyl-pyridin (0,037g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 125 được hoà tan trong 0,24mL Na₂CO₃ 2M trong dung dịch nước và 1,6mL 1,4-dioxan, và khí N₂ được nạp vào đó trong 5 phút. Pd(PPh₃)₄ (0,018g,

0,015mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp thu được được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch thu được được pha loãng bằng nước, và lớp hữu cơ được tách bằng cách chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,05g, hiệu suất 78%).

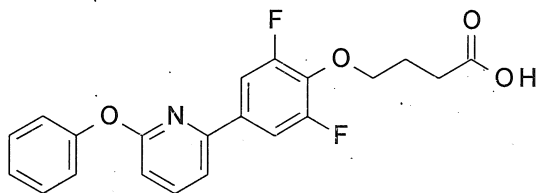
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,58 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,31 (1H, d), 7,08 (1H, d), 4,23 (2H, m), 4,16 (2H, q), 4,15 (1H, m), 2,58 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,47 (6H, d), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]-butyric

etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]-butyric (50mg, 0,12mmol) thu được ở bước A được hoà tan trong mỗi 0,4mL NaOH 1N, THF và EtOH, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung môi hữu cơ được loại ra, và độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng cách sử dụng HCl 1N. Lớp hữu cơ được tách và tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,04g, hiệu suất 85%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,60 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,31 (1H, d), 7,09 (1H, d), 4,25 (2H, m), 4,13 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,47 (6H, d)

Ví dụ 3: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-phenoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(6-phenoxy-2-pyridyl)-phenoxy]butyric

etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,032g, 0,086mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 và 2-clo-6-phenoxy-pyridin (0,018g, 0,087mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 126 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,026g, hiệu suất 72%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,73 (1H, t), 7,44 (4H, m), 7,36 (1H, d), 7,24 (1H, t), 7,20 (2H, m), 6,81 (1H, d), 4,19 (2H, t), 4,13 (2H, q), 2,56 (2H, t), 2,08 (2H, m), 1,26 (3H, t)

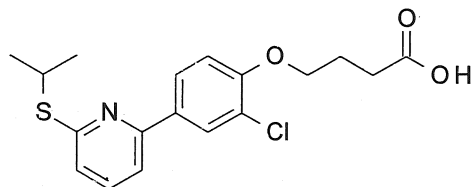
Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-phenoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric

etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(6-phenoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric

(0,025g, 0,06mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,018g, hiệu suất 77%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,72 (1H, t), 7,44 (4H, m), 7,36 (1H, d), 7,24 (1H, t), 7,20 (2H, m), 6,81 (1H, d), 4,21 (2H, t), 2,64 (2H, t), 2,10 (2H, m)

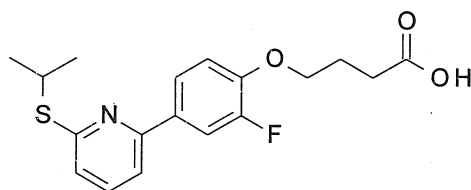
Ví dụ 4: axit 4-[2-clo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butyric



ethyl este của axit 4-[2-clo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,052g, 0,14mmol) thu được ở Bước B của Ví dụ điều chế 3 và 2-clo-6-isopropylsulfanyl-pyridin (0,026g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 125 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,012g, hiệu suất 23%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,05 (1H, d), 7,88 (1H, dd), 7,48 (1H, t), 7,32 (1H, d), 7,06 (1H, d), 6,98 (1H, d), 4,16 (2H, t), 4,12 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,20 (2H, m), 1,46 (6H, d)

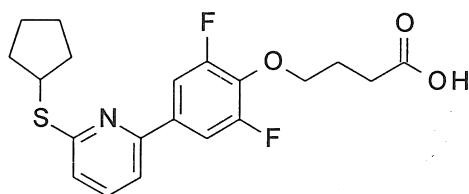
Ví dụ 5: axit 4-[2-flo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,053g, 0,15mmol) thu được ở Bước B của Ví dụ điều chế 4 và 2-clo-6-isopropylsulfanyl-pyridin (0,028g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 125 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,007g, hiệu suất 13%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,82 (1H, dd), 7,73 (1H, dd), 7,50 (1H, t), 7,33 (1H, d), 7,04 (2H, m), 4,17 (2H, t), 4,11 (1H, m), 2,64 (2H, t), 2,19 (2H, m), 1,47 (6H, d)

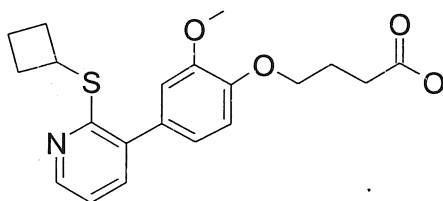
Ví dụ 6: axit 4-[4-(6-xyclopentylsulfanyl-2-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butyric



2-clo-6-xycllopentylsulfanyl-pyridin (0,044g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 5 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,068g, 0,18mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,008g, hiệu suất 10%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,60 (2H, m), 7,50 (1H, t), 7,30 (1H, d), 7,10 (1H, d), 4,26 (2H, t), 4,16 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,24 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,70 (4H, m)

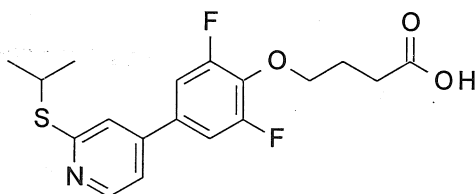
Ví dụ 7: axit 4-[4-(2-xycllobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2-metox-y-phenoxy]-butyric



2-xycllobutylsulfanyl-3-i-đo-pyridin (0,060g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 và etyl este của axit 4-[2-metox-y-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,075g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 6 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,050g, hiệu suất 60%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,38 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,02 (1H, m), 6,94 (3H, m), 4,27 (1H, m), 4,14 (2H, t), 3,88 (3H, s), 2,66 (2H, t), 2,49 (2H, m), 2,21 (2H, m), 2,00 (4H, m)

Ví dụ 8: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-i-sopropylsulfanyl-4-pyridyl)phenoxy]butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(2-i-sopropylsulfanyl-4-pyridyl)phenoxy]butyric

0,7mL DMF được bổ sung vào etyl este của axit 4-[4-(2-clo-4-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butyric (0,025g, 0,07mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 7, Cs₂CO₃ (0,046g, 0,14mmol) và 2-propanthiol (0,013mL, 0,14mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,007g, hiệu suất 25%).

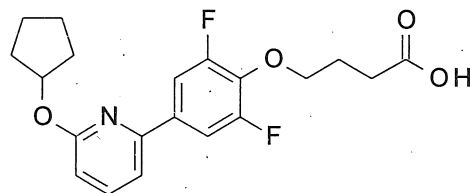
¹H NMR (CDCl₃) δ 8,43 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,32 (1H, m), 7,18 (1H, m), 4,20 (2H, t), 4,17 (3H, m), 2,63 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,34 (6H, d), 1,28 (3H, t)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-isopropylsulfanyl-4-pyridyl)phenoxy]-butyric

etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(2-isopropylsulfanyl-4-pyridyl)phenoxy]butyric (0,007g, 0,018mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,004g, hiệu suất 55%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,43 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,35 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,20 (1H, dd), 4,21 (2H, t), 3,55 (1H, m), 2,73 (2H, t), 2,15 (2H, m), 1,35 (6H, d)

Ví dụ 9: axit 4-[4-[6-(xyclopentoxy)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]-butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[4-[6-(xyclopentoxy)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric

2-clo-6-(xyclopentoxy)pyridin (0,055g, 0,27mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 8 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,068g, 0,18mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,051g, hiệu suất 68%).

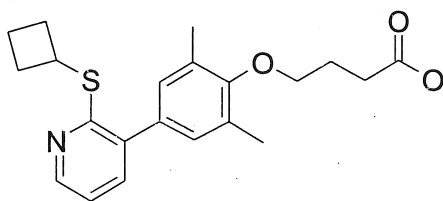
¹H NMR (CDCl₃) δ 7,58 (3H, m), 7,18 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,50 (1H, m), 4,22 (2H, t), 4,16 (2H, m), 2,58 (2H, t), 2,12 (2H, m), 2,06 (2H, m), 1,82 (4H, m), 1,65 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-[6-(xyclopentoxy)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]-butyric

ethyl este của axit 4-[4-[6-(xyclopentoxo)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric (0,05g, 0,12mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023g, hiệu suất 50%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,59 (3H, m), 7,18 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,50 (1H, m), 4,24 (2H, t), 2,67 (2H, t), 2,14 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,82 (4H, m), 1,65 (2H, m)

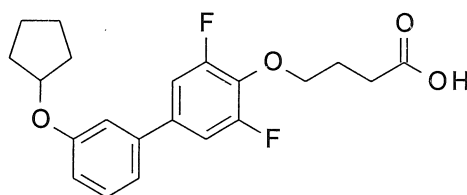
Ví dụ 10: axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-đimetylphenoxy]-butyric



2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,048g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 và ethyl este của axit 4-[2,6-đimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,060g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 11 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,040g, 61%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,37 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,05 (2H, s), 6,99 (1H, m), 4,42 (1H, m), 3,89 (2H, t), 2,71 (2H, t), 2,49 (2H, m), 2,30 (6H, s), 2,18 (2H, m), 2,07 (4H, m)

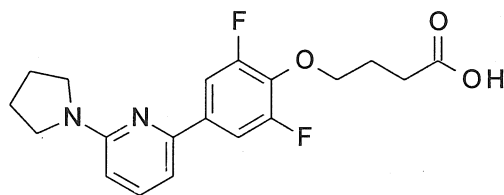
Ví dụ 11: axit 4-[4-[3-(xyclopentoxo)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric



1-bromo-3-(xyclopentoxo)benzen (0,04g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 9 và ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,05g, 0,13mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,01g, hiệu suất 20%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,30 (1H, t), 7,11 (2H, m), 7,04 (1H, d), 7,00 (1H, m), 6,87 (1H, dd), 4,81 (1H, m), 4,22 (2H, t), 2,65 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,95 (2H, m), 1,88 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,64 (2H, m)

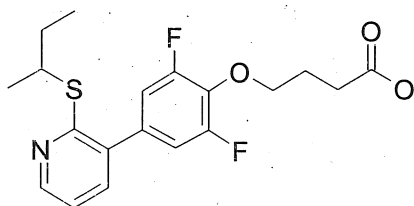
Ví dụ 12: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-pyrolidin-1-yl-2-pyridyl)phenoxy]butyric



2-clo-6-pyrolidin-1-yl-pyridin (0,028g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 10 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,051g, 0,13mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,006g, hiệu suất 13%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,62 (2H, m), 7,46 (1H, t), 6,90 (1H, d), 6,32 (1H, d), 4,20 (2H, t), 3,53 (4H, t), 2,65 (2H, t), 2,12 (2H, t), 2,01 (4H, m)

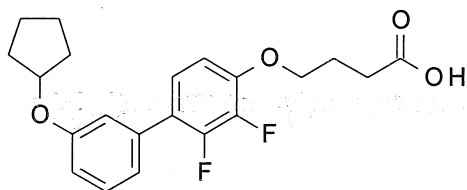
Ví dụ 13: 4-[4-(2-*sec*-butylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric axit



Butain-2-thiol (27mg, 0,29mmol) và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butyric (100mg, 0,29mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 109 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 5 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (65mg, hiệu suất 54%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,43 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,01 (3H, m), 4,26 (2H, t), 3,96 (1H, m), 2,69 (2H, t), 2,14 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,33 (3H, d), 1,00 (3H, t)

Ví dụ 14: axit 4-[4-[3-(xyclopentoxy)phenyl]-2,3-điflo-phenoxy]butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[4-[3-(xyclopentoxy)phenyl]-2,3-điflo-phenoxy]butyric

1,5mL axetonitril được bổ sung vào etyl este của axit 4-[2,3-điflo-4-(3-

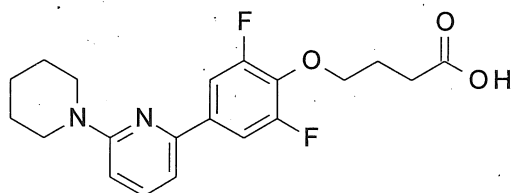
hydroxyphenyl)phenoxy]butyric (0,089g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 13, xyclopentyl bromua (0,034g, 0,31mmol) và K_2CO_3 (0,036g, 0,26mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,042g, hiệu suất 39%).

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,31 (1H, t), 7,10 (1H, m), 7,04 (1H, dd), 7,00 (1H, d), 6,88 (1H, dd), 6,78 (1H, m), 4,79 (1H, m), 4,15 (4H, m), 2,55 (2H, t), 2,16 (2H, m), 1,92 (4H, m), 1,80 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-[3-(xyclopentoxy)phenyl]-2,3-điflo-phenoxy]butyric etyl este của axit 4-[4-[3-(xyclopentoxy)phenyl]-2,3-điflo-phenoxy]butyric (0,041g, 0,1mmol) thu được ở bước A được hoà tan mỗi 0,5mL EtOH và NaOH (1M trong dung dịch nước), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, EtOAc được bổ sung vào đó, và lớp nước được điều chỉnh đến độ pH 4 bằng cách sử dụng HCl 1N trong dung dịch nước. Lớp hữu cơ được tách và tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,036g, hiệu suất 96%).

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,31 (1H, t), 7,09 (1H, m), 7,04 (1H, dd), 7,00 (1H, d), 6,88 (1H, dd), 6,78 (1H, dd), 4,79 (1H, m), 4,15 (2H, t), 2,63 (2H, t), 2,18 (2H, m), 1,90 (4H, m), 1,81 (2H, m), 1,62 (2H, m)

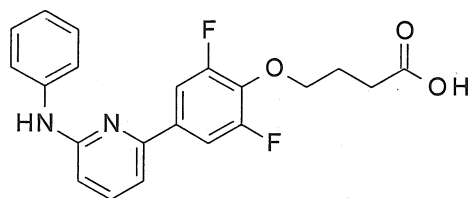
Ví dụ 15: axit 4-[2,6-điflo-4-[6-(1-piperidyl)-2-pyridyl]phenoxy]butyric



2-clo-6-(1-piperidyl)pyridin (0,09g, 0,45mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 14 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,154g, 0,41mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06g, hiệu suất 39%).

1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,56 (2H, m), 7,49 (1H, t), 6,92 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,22 (2H, t), 3,61 (4H, brs), 2,64 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,67 (6H, brs)

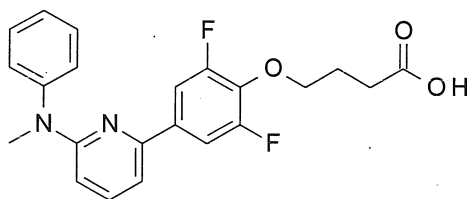
Ví dụ 16: axit 4-[4-(6-anilino-2-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butyric



6-clo-N-phenyl-pyridin-2-amin (0,09g, 0,44mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 15 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,148g, 0,4mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,037g, hiệu suất 24%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,54 (3H, m), 7,37 (4H, m), 7,08 (2H, m), 6,83 (1H, brs), 6,82 (1H, d), 4,24 (2H, t), 2,66 (2H, t), 2,11 (2H, m)

Ví dụ 17: axit 4-[2,6-điflo-4-[6-(N-metylanilino)-2-pyridyl]phenoxy]butyric



Bước A: Metyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-[6-(N-metylanilino)-2-pyridyl]phenoxy]butyric

axit 4-[4-(6-anilino-2-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butyric (0,033g, 0,085mmol) thu được trong Ví dụ 16 được hoà tan trong 1mL DMF, và kali *tert*-butoxit (0,036g, 0,34mmol) và iodometan (0,02mL, 0,34mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 57%).

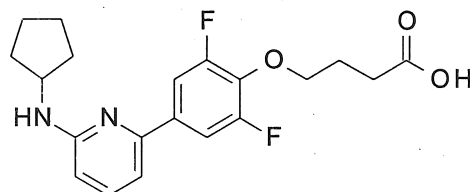
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,63 (2H, m), 7,42 (2H, m), 7,36 (1H, t), 7,30 (2H, m), 7,24 (1H, m), 6,98 (1H, d), 6,48 (1H, d), 4,22 (2H, t), 3,70 (3H, s), 3,57 (3H, s), 2,62 (2H, t), 2,11 (2H, m)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[6-(N-metylanilino)-2-pyridyl]phenoxy]butyric

metyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-[6-(N-metylanilino)-2-pyridyl]phenoxy]butyric (0,02g, 0,048mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,013g, hiệu suất 66%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,62 (2H, m), 7,42 (2H, m), 7,36 (1H, m), 7,30 (2H, m), 7,24 (1H, m), 6,98 (1H, d), 6,48 (1H, d), 4,21 (2H, t), 3,58 (3H, s), 2,67 (2H, t), 2,12 (2H, m)

Ví dụ 18: axit 4-[4-[6-(xyclopentylamino)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[4-[6-(xyclopentylamino)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric

6-clo-N-xyclopentyl-pyridin-2-amin (0,05g, 0,25mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 16 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,06g, 0,16mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 48%).

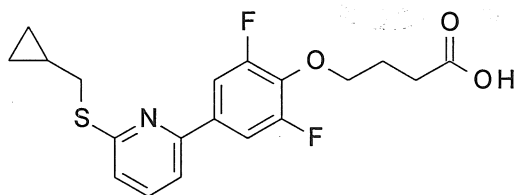
^1H NMR (CDCl_3) δ 7,50 (2H, m), 7,46 (1H, t), 6,90 (1H, d), 6,35 (1H, d), 4,65 (1H, d), 4,20 (2H, t), 4,15 (2H, q), 4,05 (1H, m), 2,58 (2H, t), 2,08 (4H, m), 1,76 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Bước B: 4-[4-[6-(xyclopentylamino)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric axit

etyl este của axit 4-[4-[6-(xyclopentylamino)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric (0,03g, 0,07mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,026g, hiệu suất 93%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,47 (3H, m), 6,87 (1H, d), 6,36 (1H, d), 4,22 (2H, t), 4,02 (1H, m), 2,64 (2H, t), 2,10 (4H, m), 1,78 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,52 (2H, m)

Ví dụ 19: axit 4-[4-[6-(xyclopropylmetylsulfanyl)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric

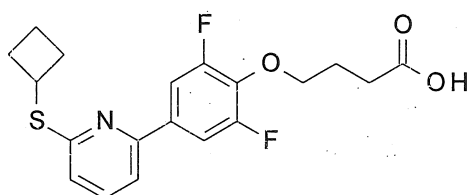


2-clo-6-(xyclopropylmetylsulfanyl)pyridin (0,033g, 0,16mmol) thu được

ở Bước B của Ví dụ điều chế 18 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,05g, 0,135mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 58%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,58 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,30 (1H, d), 7,14 (1H, d), 4,25 (2H, t), 3,22 (2H, d), 2,67 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,21 (1H, m), 0,62 (2H, m), 0,36 (2H, m)

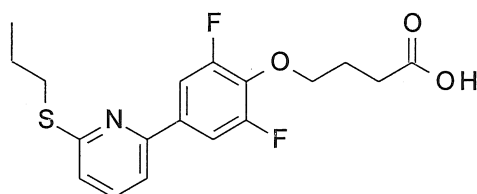
Ví dụ 20: axit 4-[4-(6-xyclobutylsulfanyl-2-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butyric



2-clo-6-xyclobutylsulfanyl-pyridin (0,033g, 0,165mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 19 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,05g, 0,135mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,035g, hiệu suất 68%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,58 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,30 (1H, d), 7,04 (1H, d), 4,42 (1H, m), 4,25 (2H, t), 2,68 (2H, t), 2,60 (2H, m), 2,12 (6H, m)

Ví dụ 21: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-propylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butyric

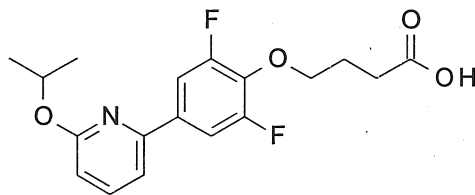


2-clo-6-propylsulfanyl-pyridin (0,03g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 20 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,05g, 0,135mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,037g, hiệu suất 75%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,58 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,30 (1H, d), 7,12 (1H, d), 4,25 (2H, t), 3,23 (2H, t), 2,67 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,08 (3H, m)

t)

Ví dụ 22: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric

2-clo-6-isopropoxy-pyridin (0,03g, 0,17mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 21 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,05g, 0,135mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,038g, hiệu suất 74%).

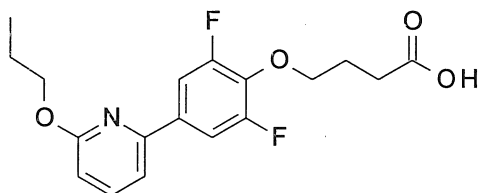
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,57 (3H, m), 7,19 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,44 (1H, m), 4,22 (2H, t), 4,16 (2H, q), 2,59 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,40 (6H, d), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric

etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric (0,037g, 0,1mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 88%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,61 (1H, t), 7,56 (2H, m), 7,19 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,44 (1H, m), 4,24 (2H, t), 2,67 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,40 (6H, d)

Ví dụ 23: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-propoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(6-propoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric

2-clo-6-propoxy-pyridin (0,03g, 0,17mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 22 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,05g, 0,135mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,026g, hiệu suất 40%).

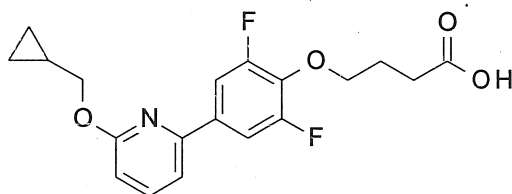
^1H NMR (CDCl_3) δ 7,62 (1H, t), 7,58 (2H, m), 7,21 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,35 (2H, t), 4,22 (2H, t), 4,16 (2H, q), 2,59 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,06 (3H, t)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-propoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric

ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(6-propoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric (0,026g, 0,068mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,018g, hiệu suất 81%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,60 (1H, t), 7,58 (2H, m), 7,21 (1H, d), 6,68 (1H, d), 4,35 (2H, t), 4,24 (2H, t), 2,67 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,83 (2H, m), 1,06 (3H, t)

Ví dụ 24: axit 4-[4-[6-(xyclopropylmetoxy)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric



Bước A: ethyl este của axit 4-[4-[6-(xyclopropylmetoxy)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric

2-clo-6-(xyclopropylmetoxy)-pyridin (0,033g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 23 và ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,05g, 0,135mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,050g, hiệu suất 95%).

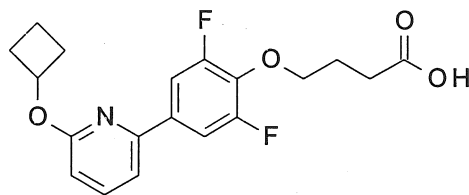
^1H NMR (CDCl_3) δ 7,61 (1H, t), 7,57 (2H, m), 7,21 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,22 (4H, m), 4,16 (2H, q), 2,58 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,33 (1H, m), 1,26 (3H, t), 0,64 (2H, m), 0,39 (2H, m)

Bước B: axit 4-[4-[6-(xyclopropylmetoxy)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric

ethyl este của axit 4-[4-[6-(xyclopropylmetoxy)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric (0,05g, 0,127mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,034g, hiệu suất 73%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,62 (1H, t), 7,57 (2H, m), 7,21 (1H, d), 6,73 (1H, d), 4,23 (4H, m), 2,67 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,33 (1H, m), 0,64 (2H, m), 0,39 (2H, m)

Ví dụ 25: axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric

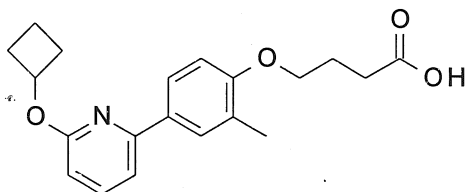
2-clo-6-(xyclobutoxy)-pyridin (0,033g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 24 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,05g, 0,135mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,042g, hiệu suất 80%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,61 (1H, t), 7,56 (2H, m), 7,21 (1H, d), 6,65 (1H, d), 5,26 (1H, m), 4,22 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,60 (2H, t), 2,52 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,87 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric etyl este của axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric (0,042g, 0,1mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,024g, hiệu suất 61%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,61 (1H, t), 7,56 (2H, m), 7,21 (1H, d), 6,65 (1H, d), 5,25 (1H, m), 4,24 (2H, t), 2,67 (2H, t), 2,52 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,87 (1H, m), 1,76 (1H, m)

Ví dụ 26: axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2-metyl-phenoxy]butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2-metyl-phenoxy]butyric

2-clo-6-(xyclobutoxy)-pyridin (0,041g, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 24 và etyl este của axit 4-[2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,059g, 0,17mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 25 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong

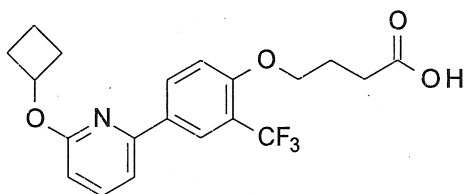
bước A của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,031g, hiệu suất 49%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,80 (2H, m), 7,57 (1H, t), 7,25 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,56 (1H, d), 5,56 (1H, m), 4,15 (2H, q), 4,06 (2H, t), 2,56 (2H, t), 2,54 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,18 (2H, m), 2,16 (2H, m), 1,87 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2-metyl-phenoxy]butyric etyl este của axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2-metyl-phenoxy]butyric (0,031g, 0,08mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,013g, hiệu suất 45%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,80 (2H, m), 7,56 (1H, t), 7,24 (1H, d), 6,87 (1H, d), 6,56 (1H, d), 5,25 (1H, m), 4,08 (2H, t), 2,63 (2H, t), 2,52 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,18 (4H, m), 1,87 (1H, m), 1,72 (1H, m)

Ví dụ 27: axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2-(triflometyl)phenoxy]butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2-(triflometyl)phenoxy]butyric

2-clo-6-(xyclobutoxy)-pyridin (0,035g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 24 và etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)phenoxy]butyric (0,061g, 0,15mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 26 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,041g, hiệu suất 63%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,24 (1H, d), 8,13 (1H, dd), 7,61 (1H, t), 7,25 (1H, m), 7,05 (1H, dd), 6,62 (1H, d), 5,25 (1H, m), 4,15 (4H, m), 2,57 (4H, m), 2,17 (4H, m), 1,87 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,26 (3H, t)

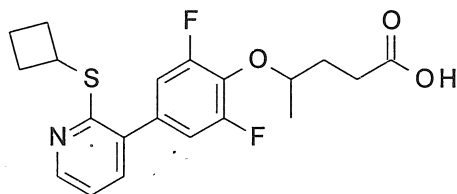
Bước B: axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2-(triflometyl)phenoxy]butyric

etyl este của axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2-(triflometyl)phenoxy]butyric (0,04g, 0,09mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 84%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,24 (1H, d), 8,12 (1H, dd), 7,60 (1H, t), 7,26 (1H,

d), 7,04 (1H, m), 6,62 (1H, d), 5,25 (1H, m), 4,17 (2H, t), 2,65 (2H, m), 2,52 (2H, m), 2,20 (4H, m), 1,87 (1H, m), 1,73 (1H, m)

Ví dụ 28: axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]pentanoic



Bước A: Metyl este của axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]pentanoic

metyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoic (0,053g, 0,14mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 27 và 2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,045g, 0,15mmol) thu được ở Bước B của Ví dụ điều chế 44 được hoà tan trong 0,7mL 1,2-đimetoxyetan và Na_2CO_3 (2M trong dung dịch nước, 0,21mL, 0,43mmol), và khí N_2 được nạp vào đó trong 5 phút. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,005g, 0,007mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch phản ứng được bổ sung vào bằng 3mL nước và chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,046g, hiệu suất 79%).

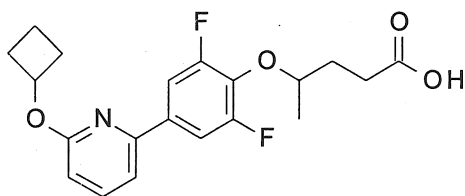
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,01 (3H, m), 4,41 (2H, m), 3,69 (3H, s), 2,63 (2H, t), 2,51 (2H, m), 2,05 (6H, m), 1,33 (3H, d)

Bước B: axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]pentanoic

metyl este của axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]pentanoic (0,069g, 0,17mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,045g, hiệu suất 67%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,00 (3H, m), 4,41 (2H, m), 2,71 (2H, t), 2,52 (2H, m), 2,05 (6H, m), 1,35 (3H, d)

Ví dụ 29: axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]pentanoic



Bước A: Metyl este của axit 4-[4-[6-(cyclobutoxy)-2-pyridyl]-2,6-difluorophenoxy]pentanoic

metyl este của axit 4-[2,6-difluo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoic (0,04g, 0,11mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 27 và 2-clo-6-(cyclobutoxy)-pyridin(0,02g, 0,11mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 24 được hoà tan trong 1mL 1,2-dimethoxyetan và Na_2CO_3 (2M trong dung dịch nước, 0,16mL, 0,32mmol), và khí N_2 được nạp vào đó trong 5 phút. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,011g, 0,01mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch phản ứng được bổ sung vào bằng 3mL nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,028g, hiệu suất 66%).

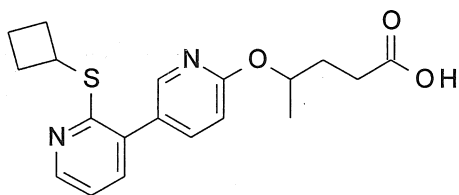
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,58 (3H, m), 7,22 (1H, d), 6,66 (1H, d), 5,26 (1H, m), 4,38 (1H, m), 3,70 (3H, s), 2,64 (2H, t), 2,53 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,03 (2H, m), 1,89 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,31 (3H, d)

Bước B: axit 4-[4-[6-(cyclobutoxy)-2-pyridyl]-2,6-difluorophenoxy]pentanoic

metyl este của axit 4-[4-[6-(cyclobutoxy)-2-pyridyl]-2,6-difluorophenoxy]pentanoic (0,027g, 0,07mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 76%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,60 (3H, m), 7,21 (1H, d), 6,65 (1H, d), 5,26 (1H, m), 4,40 (1H, m), 2,70 (2H, t), 2,53 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,86 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1,32 (3H, d)

Ví dụ 30: axit 4-[[5-(2-cyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2-pyridyl]oxy]pentanoic



Bước A: Metyl este của axit 4-[[5-(2-cyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2-pyridyl]oxy]pentanoic

0,6mL 1,2-dimetoxyetan được bổ sung vào metyl este của axit 4-[[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridyl]oxy]pentanoic (0,038g, 0,11mmol) thu được ở Bước B của Ví dụ điều chế 28, 2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,033g, 0,11mmol) thu được ở Bước B của Ví dụ điều chế 44 và Na_2CO_3 (2M trong dung dịch nước, 0,17mL, 0,34mmol), và khí N_2 được nạp vào đó trong 5 phút. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,004g, 0,005mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,006g, hiệu suất 14%).

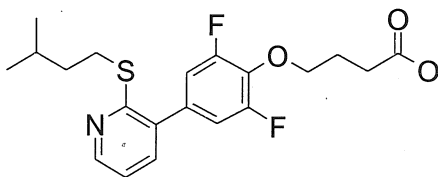
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40 (1H, m), 8,12 (1H, m), 7,66 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,05 (1H, m), 6,73 (1H, d), 5,29 (1H, m), 4,43 (1H, m), 3,67 (3H, s), 2,50 (4H, m), 2,04 (6H, m), 1,37 (3H, d)

Bước B: axit 4-[[5-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2-pyridyl]oxy]pentanoic.

metyl este của axit 4-[[5-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2-pyridyl]oxy]pentanoic (0,006g, 0,016mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,005g, hiệu suất 90%).

$^1\text{H NMR}$ (MeOH-d_4) δ 8,56 (1H, m), 8,33 (1H, m), 8,17 (1H, m), 7,98 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,33 (1H, d), 5,23 (1H, m), 4,36 (1H, m), 2,53 (2H, m), 2,46 (2H, m), 2,05 (6H, m), 1,42 (3H, d)

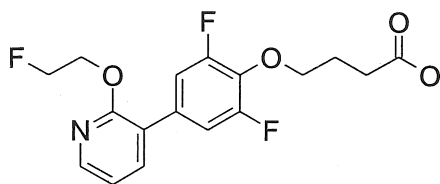
Ví dụ 31: axit 4-{2,6-điflo-4-[2-(3-metyl-butylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-butyric



3-metyl-butan-1-thiol (31mg, 0,29mmol) và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butyric (100mg, 0,29mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 109 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 5 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (75mg, hiệu suất 60%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,43 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,03 (3H, m), 4,26 (2H, t), 3,18 (2H, t), 2,69 (2H, t), 2,14 (2H, m), 1,70 (1H, m), 1,56 (2H, m), 0,93 (6H, d)

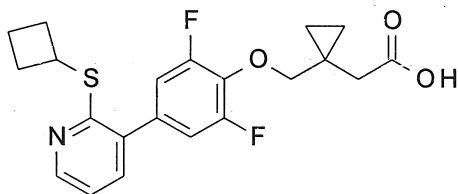
Ví dụ 32: axit 4-{2,6-điflo-4-[2-(2-flo-etoxy)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-butyric



2-flo-ethanol (29mg, 0,45mmol) và axit 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butyric (70mg, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 56 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5mg, hiệu suất 6%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,18 (2H, m), 6,99 (1H, m), 4,80 (1H, m), 4,69 (1H, m), 4,67 (1H, m), 4,62 (1H, m), 4,25 (2H, t), 2,69 (2H, t), 2,13 (2H, m)

Ví dụ 33: axit 2-[1-[[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]metyl]xyclopropyl]axetic



Bước A: 2-[1-[[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]metyl] xyclopropyl]axetonitril

2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,064g, 0,22mmol) thu được ở Bước B của Ví dụ điều chế 44 và 2-[1-[[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]metyl]xyclopropyl]axetonitril (0,092g, 0,26mmol) thu được ở bước E của Ví dụ điều chế 30 được hoà tan trong 2mL 1,2-đimetoxyetan và Na_2CO_3 (2M trong dung dịch nước, 0,33mL, 0,66mmol), và khí N_2 được nạp vào đó trong 5 phút. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,008g, 0,011mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Chất phản ứng được bổ sung vào bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,043g, hiệu suất 50%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,00 (3H, m), 4,42 (1H, m), 4,06 (2H, s), 2,77 (2H, s), 2,51 (2H, m), 2,04 (4H, m), 0,77 (4H, m)

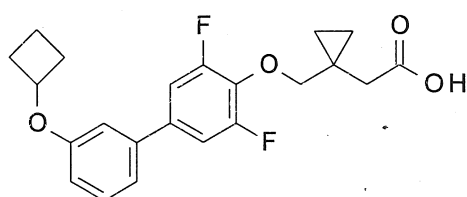
Bước B: axit 2-[1-[[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]metyl] xyclopropyl]axetic

2-[1-[[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-

phenoxy]metyl]xyclopropyl]axetonitril (0,042g, 0,108mmol) thu được ở bước A được hoà tan trong 1mL etanol, và NaOH (6M trong dung dịch nước, 0,11mL, 6,6mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng cách sử dụng HCl trong dung dịch nước, và chất phản ứng tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,008g, hiệu suất 18%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, m), 7,32 (1H, m), 6,98 (3H, m), 4,41 (1H, m), 4,11 (2H, s), 2,66 (2H, s), 2,52 (2H, m), 2,04 (4H, m), 0,66 (4H, m)

Ví dụ 34: axit 2-[1-[[4-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]metyl]xyclopropyl]axetic



Bước A: 2-[1-[[4-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]metyl]xyclopropyl]axetonitril

1-xyclobutoxy-3-iđo-benzen (0,06g, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 60 và 2-[1-[[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]metyl]xyclopropyl]axetonitril (0,092g, 0,26mmol) thu được ở bước E của Ví dụ điều chế 30 được hoà tan trong 2mL 1,2-đimetoxyetan và Na_2CO_3 (2M trong dung dịch nước, 0,33mL, 0,66mmol), và khí N_2 được nạp vào đó trong 5 phút. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,025g, 0,022mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Dung dịch thu được được bổ sung vào bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,067g, hiệu suất 83%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,31 (1H, t), 7,12 (2H, m), 7,06 (1H, d), 6,94 (1H, m), 6,81 (1H, m), 4,69 (1H, m), 4,03 (2H, s), 2,77 (2H, s), 2,47 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,88 (1H, m), 1,72 (1H, m), 0,74 (4H, m)

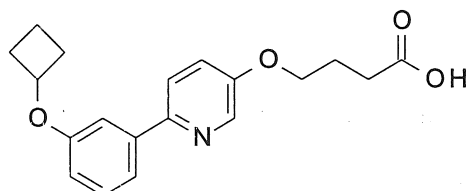
Bước B: axit 2-[1-[[4-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]metyl]xyclopropyl]axetic

2-[1-[[4-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]metyl]xyclopropyl]axetonitril (0,067g, 0,18mmol) thu được ở bước A được hoà tan trong 2mL EtOH, và NaOH (6M trong dung dịch nước, 0,18mL, 1,08mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng cách sử dụng HCl trong dung dịch

nước, và chất phản ứng tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,04g, hiệu suất 55%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,29 (1H, t), 7,08 (3H, m), 6,93 (1H, m), 6,80 (1H, m), 4,69 (1H, m), 4,11 (2H, s), 2,65 (2H, s), 2,48 (2H, m), 2,19 (2H, m), 1,88 (1H, m), 1,72 (1H, m), 0,66 (4H, m)

Ví dụ 35: axit 4-[[6-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-3-pyridyl]oxy]butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[[6-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-3-pyridyl]oxy]butyric

etyl este của axit 4-[[6-(3-hydroxyphenyl)-3-pyridyl]oxy]butyric (0,061g, 0,2mmol) thu được ở Bước B của Ví dụ điều chế 31 được hoà tan trong 2mL DMF và được làm lạnh đến 0°C . NaH (60 % trong dầu khoáng, 0,012g, 0,3mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Bromoxyclobutan (0,027g, 0,2mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 70°C trong 6 giờ. Sau khi dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, nó được bổ sung vào bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,014g, hiệu suất 19%).

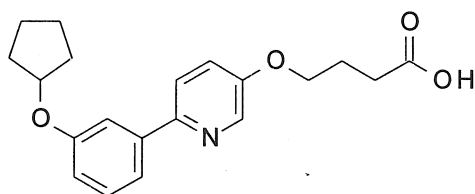
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,35 (1H, m), 7,62 (1H, d), 7,45 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,32 (1H, t), 7,24 (1H, m), 6,83 (1H, m), 4,75 (1H, m), 4,16 (2H, q), 4,10 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,50 (2H, m), 2,17 (4H, m), 1,86 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[[6-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-3-pyridyl]oxy]butyric

etyl este của axit 4-[[6-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-3-pyridyl]oxy]butyric (0,014g, 0,039mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,013g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,39 (1H, m), 7,62 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,37 (1H, m), 7,32 (1H, t), 7,27 (1H, m), 6,83 (1H, m), 4,74 (1H, m), 4,13 (2H, t), 2,61 (2H, t), 2,48 (2H, m), 2,18 (4H, m), 1,87 (1H, m), 1,70 (1H, m)

Ví dụ 36: axit 4-[[6-[3-(xyclopentoxo)phenyl]-3-pyridyl]oxy]butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[[6-[3-(cyclopentoxymethyl)phenyl]-3-pyridyl]oxy]butyric

etyl este của axit 4-[[6-(3-hydroxyphenyl)-3-pyridyl]oxy]butyric (0,068g, 0,22mmol) thu được ở Bước B của Ví dụ điều chế 31 được hoà tan trong 2mL DMF và được làm lạnh đến 0°C. NaH (60 % trong dầu khoáng, 0,013g, 0,33mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Bromocyclopentan (0,033g, 0,2mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Sau khi dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, nó được bổ sung vào bình nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,028g, hiệu suất 34%).

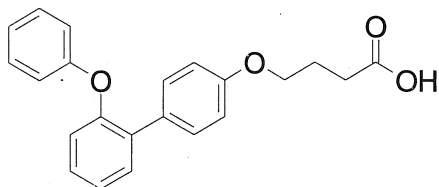
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,35 (1H, m), 7,63 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,32 (1H, t), 7,25 (1H, m), 6,88 (1H, m), 4,87 (1H, m), 4,16 (2H, q), 4,10 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,15 (2H, m), 1,92 (4H, m), 1,82 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[[6-[3-(cyclopentoxymethyl)phenyl]-3-pyridyl]oxy]butyric

etyl este của axit 4-[[6-[3-(cyclopentoxymethyl)phenyl]-3-pyridyl]oxy]butyric (0,028g, 0,075mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 77%).

$^1\text{H NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{Metanol-}d_4$) δ 8,68 (1H, m), 7,92 (1H, m), 7,83 (1H, m), 7,48 (3H, m), 7,06 (1H, m), 4,99 (1H, m), 4,29 (2H, t), 2,53 (2H, t), 2,19 (2H, m), 2,00 (2H, m), 1,87 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,64 (2H, m)

Ví dụ 37: axit 4-(2'-phenoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric



Bước A: etyl este của axit 4-(2'-phenoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric

2'-phenoxy-biphenyl-4-ol (0,022g, 0,083mmol), Cs_2CO_3 (0,055g, 0,16mmol) và etyl este của axit 4-bromobutyric (0,027g, 0,10mmol) được hoà tan trong 2mL DMF, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn được lọc và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi,

rửa giải: EtOAc/Hex = 1/4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,026g, hiệu suất 86%).

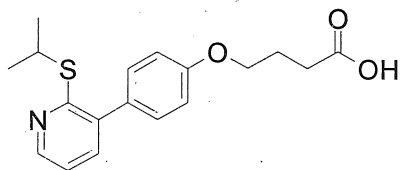
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,46(3H, m), 7,26(2H, m), 7,19(1H, m), 7,00(3H, m), 6,89(2H, m), 6,84(2H, m), 4,15 (2H, q), 4,00(2H, t), 2,50(2H, t), 2,10(2H, m), 1,25(3H, t)

Bước B: axit 4-(2'-phenoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric

etyl este của axit 4-(2'-phenoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric (26mg, 0,071mmol) thu được ở bước A được hoà tan trong mỗi 1mL NaOH 1N, TFH và MeOH, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi loại bỏ hữu cơ dung môi, độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng cách sử dụng HCl 1N, và dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 khan và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: EtOAc/Hex = 1/2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,018g, hiệu suất 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOD) δ 7,46(3H, m), 7,31(1H, m), 7,25(3H, m), 7,01(2H, m), 6,89(2H, d), 6,82(2H, d), 4,02(2H, t), 2,48(2H, t), 2,04(2H, m)

Ví dụ 38: axit 4-[4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric

4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenol (0,015g, 0,061mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 33, cesi cacbonat (0,04g, 0,12mmol) và etyl este của axit 4-bromobutyric (0,014g, 0,07mmol) được hoà tan trong 2mL DMF, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào bằng NaCl trong dung dịch nước và chiết bằng EtOAc để tách lớp hữu cơ. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 khan và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: EtOAc/Hex = 1/4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,01g, hiệu suất 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41(1H, m), 7,32(3H, m), 7,02(1H, m), 6,94(2H, m), 4,16(2H, q), 4,04(3H, m), 2,53(2H, t), 2,13(2H, m), 1,35(6H, d), 1,27(3H, t)

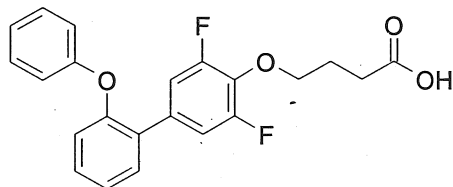
Bước B: axit 4-[4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric

etyl este của axit 4-[4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric (0,01g, 0,02mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề

mục (0,006g, hiệu suất 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41(1H, m), 7,32(3H, m), 7,02(1H, m), 6,95(2H, m), 4,06(3H, m), 2,62(2H, t), 2,15(2H, m), 1,35(6H, d)

Ví dụ 39: axit 4-(3,5-điflo-2'-phenoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric



Bước A: etyl este của axit 4-(3,5-điflo-2'-phenoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric

3,5-điflo-2'-phenoxy-biphenyl-4-ol (0,017g, 0,056mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 34 và etyl este của axit 4-bromobutyric (0,013g, 0,068mmol) được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023g, hiệu suất 95%).

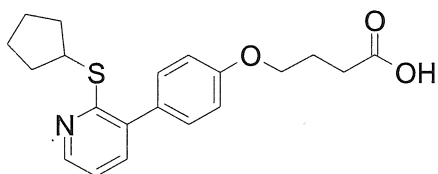
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,40(1H, m), 7,30(3H, m), 7,20(1H, m), 7,11(2H, m), 7,05(1H, m), 6,97(1H, m), 6,91(2H, m), 4,15(4H, m), 2,56(2H, t), 2,07(2H, m), 1,27(3H, t)

Bước B: axit 4-(3,5-điflo-2'-phenoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric

etyl este của axit 4-(3,5-điflo-2'-phenoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric (0,022g, 0,053mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,014g, hiệu suất 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,40(1H, m), 7,30(3H, m), 7,20(1H, m), 7,11(2H, m), 7,05(1H, m), 6,97(1H, m), 6,91(2H, d), 4,19(2H, t), 2,64(2H, t), 2,08(2H, m)

Ví dụ 40: axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric

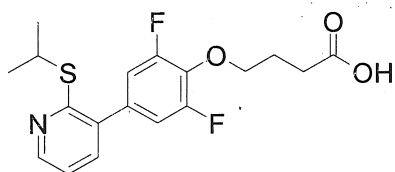
4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenol (0,024g, 0,088mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 35 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 38 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,38(1H, m), 7,32(3H, m), 7,01(1H, m), 6,94(2H, m), 4,14(2H, q), 4,05(3H, m), 2,52(2H, t), 2,13(4H, m), 1,60(2H, m), 1,66(4H, m), 1,26(3H, t)

Bước B: axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric etyl este của axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric (0,03g, 0,077mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,017g, hiệu suất 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40(1H, m), 7,32(3H, m), 7,01(1H, m), 6,95(2H, m), 4,07(3H, m), 2,62(2H, t), 2,15(4H, m), 1,69(2H, m), 1,58(4H, m)

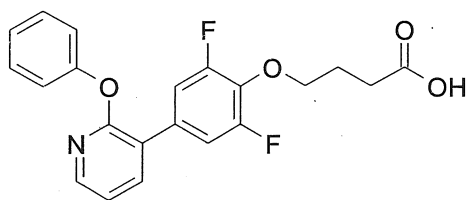
Ví dụ 41: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric



2,6-điflo-4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenol (0,015g, 0,053mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 63 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 38 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,005g, hiệu suất 27%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,44(1H, m), 7,32(1H, m), 7,03(1H, m), 6,99(2H, m), 4,25(2H, t), 4,06(1H, m), 2,67(2H, t), 2,13(2H, m), 1,37(6H, d)

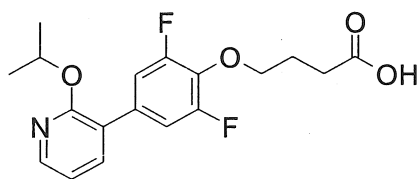
Ví dụ 42: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-phenoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric



3-iodo-2-phenoxy-pyridin (0,043g, 0,144mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 36 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,048g, 0,131mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 33 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,004g, hiệu suất 7%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,42(1H, m), 7,12(1H, m), 7,40(2H, m), 7,22(3H, m), 7,11(3H, m), 4,23(2H, t), 2,65(2H, t), 2,11(2H, m)

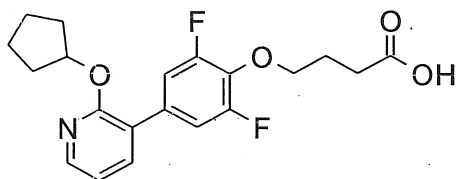
Ví dụ 43: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric



3-iodo-2-isopropoxy-pyridin (0,029g, 0,11mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 37 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,034g, 0,091mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,011g, hiệu suất 21%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14(1H, m), 7,55(1H, m), 7,15(2H, m), 6,91(1H, m), 5,41(1H, m), 4,24(2H, t), 2,67(2H, t), 2,13(2H, m), 1,37(6H, d)

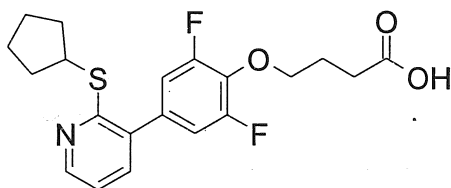
Ví dụ 44: axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric



2-xyclopentoxo-3-iodo-pyridin (0,042g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 38 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,045g, 0,121mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,021g, hiệu suất 41%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14(1H, m), 7,55(1H, m), 7,15(2H, m), 6,91(1H, m), 5,52(1H, m), 4,24(2H, t), 2,67(2H, t), 2,13(2H, m), 1,95(2H, m), 1,78(4H, m), 1,65(2H, m)

Ví dụ 45: axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric

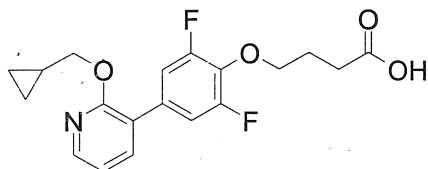


2-xyclopentylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,026g, 0,09mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 39 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,031g, 0,083mmol) thu được trong Ví dụ

điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,009g, hiệu suất 25%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,42(1H, m), 7,30(1H, m), 7,02(3H, m), 4,25(2H, t), 4,07(1H, m), 2,67(2H, t), 2,15(4H, m), 1,69(2H, m), 1,58(4H, m)

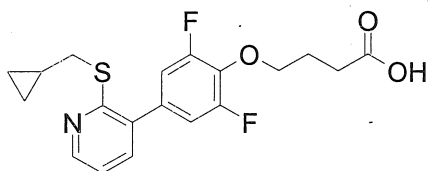
Ví dụ 46: axit 4-[4-(2-xyclopropylmethoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric



2-xyclopropylmethoxy-3-iodo-pyridin (0,05g, 0,181mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 40 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,061g, 0,165mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,022g, hiệu suất 34%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,12(1H, m), 7,57(1H, m), 7,20(2H, m), 6,94(1H, m), 4,23(4H, m), 2,67(2H, t), 2,12 (2H, m), 1,42(1H, m), 0,59(2H, m), 0,34(2H, m)

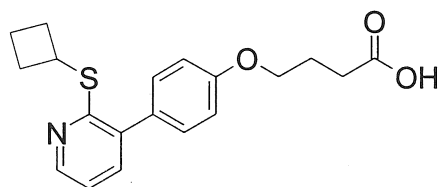
Ví dụ 47: axit 4-[4-(2-xyclopropylmethylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric



2-xyclopropylmethylsulfanyl-3-(3,5-điflo-4-methoxy-phenyl)-pyridin (0,033g, 0,107mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 41 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước C của Ví dụ điều chế 33, Bước A của Ví dụ 38 và Bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0088g, hiệu suất 13%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40(1H, m), 7,31(1H, m), 7,02(3H, m), 4,26(2H, m), 3,11(2H, m), 2,69 (2H, m), 2,15(2H, m), 1,15(1H, m), 0,57(2H, m), 0,34(2H, m)

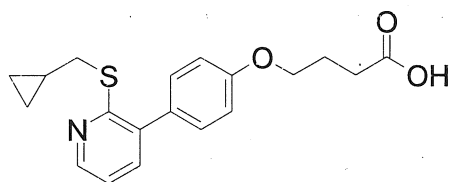
Ví dụ 48: axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric



2-xyclobutylsulfanyl-3-(4-metoxi-phenyl)-pyridin (0,009g, 0,034mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 42 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước C của Ví dụ điều chế 33, Bước A của Ví dụ 38 và Bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0034g, hiệu suất 28%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,38(1H, m), 7,34(3H, m), 7,02(3H, m), 4,42(1H, m), 4,08(2H, m), 2,62 (2H, m), 2,49(2H, m), 2,16(2H, m), 2,01(4H, m)

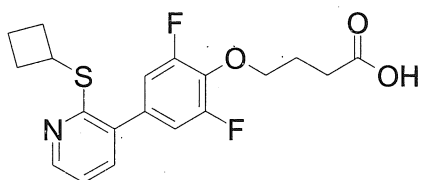
Ví dụ 49: axit 4-[4-(2-xyclopropylmetylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric



2-xyclopropylmetylsulfanyl-3-(4-metoxi-phenyl)-pyridin (0,02g, 0,073mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 43 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước C của Ví dụ điều chế 33, Bước A của Ví dụ 38 và Bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0031g, hiệu suất 12%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40(1H, m), 7,37(3H, m), 7,02(3H, m), 4,09(2H, m), 3,09(2H, m), 2,63 (2H, m), 2,13(2H, m), 1,09(1H, m), 0,54(2H, m), 0,27(2H, m)

Ví dụ 50: axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]- butyric

2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,15g, 0,394mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 và etyl etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,12g, 0,329mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được hoà tan trong 1mL Na_2CO_3 2M trong dung dịch nước và 2mL

1,2-dimetoxyetan, và khí N₂ được nạp vào đó trong 5 phút. PdCl₂(PPh₃)₂ (0,012g, 0,016mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp thu được được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch thu được được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: EtOAc/Hex = 1/4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,084g, hiệu suất 62%).

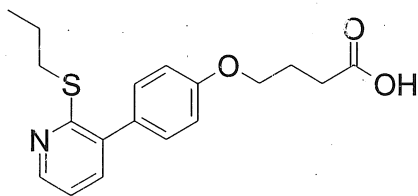
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,41(1H, m), 7,32(1H, m), 7,01(3H, m), 4,42(1H, m), 4,24(2H, m), 4,16(2H, q), 2,59(2H, m), 2,69(2H, m), 2,13(3H, m), 2,06(3H, m), 1,28(3H, t)

Bước B: axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflophenoxy]-butyric

ethyl este của axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflophenoxy]-butyric (0,068g, 0,166mmol) thu được trong Bước A được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,031g, hiệu suất 50%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,41(1H, m), 7,32(1H, m), 7,01(3H, m), 4,41(1H, m), 4,26(2H, m), 2,69(2H, m), 2,51(2H, m), 2,15(3H, m), 2,06(3H, m)

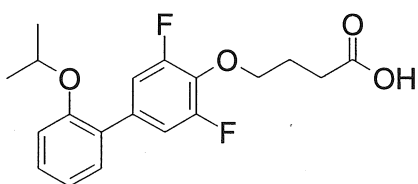
Ví dụ 51: axit 4-[4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric



3-(4-metoxy-phenyl)-2-propylsulfanyl-pyridin (0,023g, 0,088mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 45 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước C của Ví dụ điều chế 33, Bước A của Ví dụ 38 và Bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,005g, hiệu suất 18%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,40(1H, m), 7,34(3H, m), 7,02(1H, m), 6,95(2H, m), 4,08(2H, m), 3,12(2H, m), 2,62 (2H, m), 2,16(2H, m), 1,70(2H, m), 1,00(3H, t)

Ví dụ 52: axit 4-(3,5-điflo-2'-isopropoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric

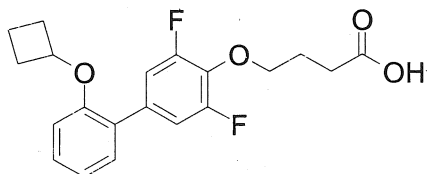


1-bromô-2-isopropoxy-benzen (0,051g, 0,237mmol) thu được trong Ví

dụ điều chế 46 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,067g, 0,182mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 50 và Bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,022g, hiệu suất 35%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,28(2H, m), 7,14(2H, m), 6,98(2H, m), 4,49(1H, m), 4,23(2H, t), 2,69 (2H, m), 2,12(2H, m), 1,29(6H, d)

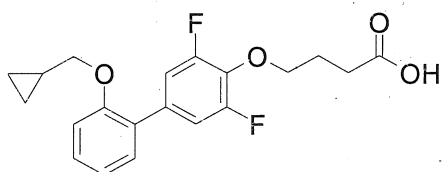
Ví dụ 53: axit 4-(2'-xyclobutoxy-3,5-điflo-biphenyl-4-yloxy)-butyric



1-bromo-2-xyclobutoxy-benzen (0,023g, 0,101mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 47 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,029g, 0,0779mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 50 và Bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,01g, hiệu suất 35%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,28(2H, m), 7,15(2H, m), 6,99(1H, m), 6,80(1H, m), 4,65(1H, m), 4,23(2H, m), 2,68 (2H, m), 2,44(2H, m), 2,17(4H, m), 1,85(1H, m), 1,70(1H, m)

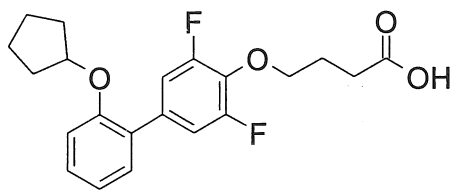
Ví dụ 54: axit 4-(2'-xyclopropylmetoxy-3,5-điflo-biphenyl-4-yloxy)-butyric



1-bromo-2-xyclopropylmetoxy-benzen (0,054g, 0,23mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 48 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,067g, 0,182mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 50 và Bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,021g, hiệu suất 32%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,29(2H, m), 7,16(2H, m), 6,99(1H, m), 6,94(1H, m), 4,23(2H, m), 3,83(2H, m), 2,69(2H, m), 2,13(2H, m), 1,22(1H, m), 0,61(2H, m), 0,31(2H, m)

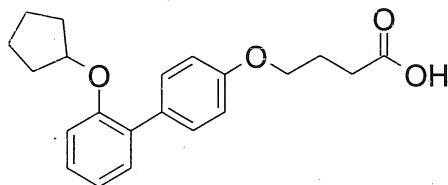
Ví dụ 55: axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,5-điflo-biphenyl-4-yloxy)-butyric



1-bromo-2-xyclopentoxo-benzen (0,079g, 0,33mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 49 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,093g, 0,25mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 50 và Bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,047g, hiệu suất 50%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,28(2H, m), 7,13(2H, m), 6,96(2H, m), 4,77(1H, m), 4,23(2H, m), 2,68(2H, t), 2,12(2H, m), 1,86(4H, m), 1,64(2H, m), 1,55(2H, m)

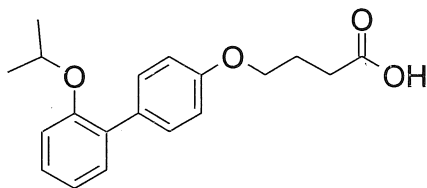
Ví dụ 56: axit 4-(2'-xyclopentyloxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric



1-bromo-2-xyclopentoxo-benzen (0,063g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 49 và etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,067g, 0,20mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 50 và Bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,027g, hiệu suất 39%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,46(2H, m), 7,28(2H, m), 6,97(2H, m), 6,89(2H, m), 4,74(1H, m), 4,07(2H, m), 2,62(2H, t), 2,15(2H, m), 1,82(4H, m), 1,64(2H, m), 1,55(2H, m)

Ví dụ 57: axit 4-(2'-isopropoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric

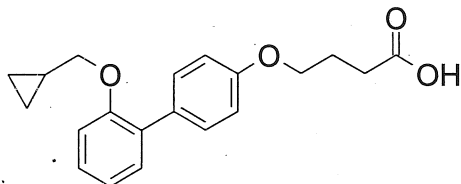


1-bromo-2-isopropoxy-benzen (0,058g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 46 và etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di-oxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,069g, 0,20mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 50 và Bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,027g, hiệu suất 39%).

dùng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 50 và Bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,026g, hiệu suất 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,48(2H, m), 7,28(2H, m), 6,96(2H, m), 6,90(2H, m), 4,41(1H, m), 4,06(2H, m), 2,61(2H, t), 2,14(2H, m), 1,24(6H, d)

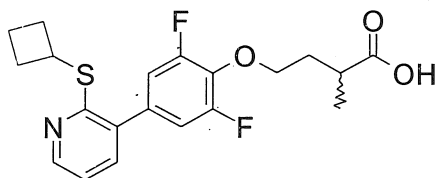
Ví dụ 58: axit 4-(2'-xyclopropylmethoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric



1-bromo-2-xyclopropylmethoxy-benzen (0,059g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 48 và etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-diioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,066g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 50 và Bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,024g, hiệu suất 36%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,51(2H, m), 7,29(2H, m), 6,99(2H, m), 6,92(2H, m), 4,06(2H, m), 3,79(2H, d), 2,61(2H, t), 2,14(2H, m), 1,19(1H, m), 0,55(2H, m), 0,26(2H, m)

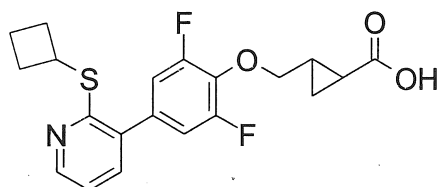
Ví dụ 59: axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-2-metyl-butyríc



4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenol (0,078g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 51 và etyl este của axit 4-bromo-2-metyl-butyríc (0,055g, 0,266mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 50 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,043g, hiệu suất 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40(1H, m), 7,30(1H, m), 6,98(3H, m), 4,41(1H, m), 4,26(2H, m), 2,89(1H, m), 2,50(2H, m), 2,25(1H, m), 2,02(4H, m), 1,90(1H, m), 1,31(3H, d)

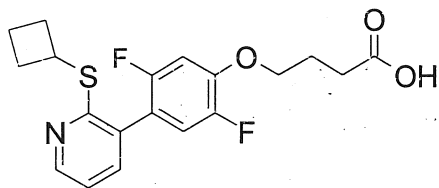
Ví dụ 60: axit 2-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy-metyl]-xyclopropancoxylic



2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,035g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 và etyl este của axit 2-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenoxy-metyl]-xyclopropanecarboxylic (0,042g, 0,112mmol) thu được ở bước D của Ví dụ điều chế 52 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 50 và Bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,013g, hiệu suất 27%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40(1H, m), 7,32(1H, m), 7,00(3H, m), 4,40(1H, m), 4,16(1H, m), 4,05(1H, m), 2,50(2H, m), 2,03(5H, m), 1,72(1H, m), 1,35(1H, m), 1,06(1H, m)

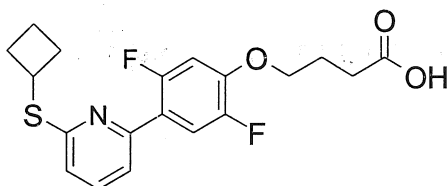
Ví dụ 61: axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,5-điflo-phenoxy]-butyric



2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,11g, 0,38mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 và etyl este của axit 4-[2,5-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-butyric (0,132g, 0,35mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 53 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 50 và Bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,061g, hiệu suất 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41(1H, m), 7,35(1H, m), 7,00(2H, m), 6,78(1H, m), 4,41(1H, m), 4,11(2H, m), 2,64(2H, m), 2,48(2H, m), 2,19(2H, m), 2,02(4H, m)

Ví dụ 62: axit 4-[4-(6-xyclobutylsulfanyl-pyridin-2-yl)-2,5-điflo-phenoxy]-butyric

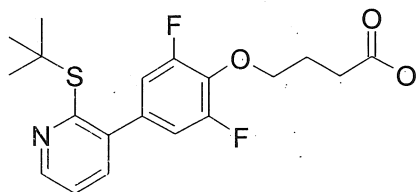


2-clo-6-xyclobutylsulfanyl-pyridin (0,081g, 0,40mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 19 và etyl este của axit 4-[2,5-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-

[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-butyric (0,14g, 0,37mmol) thu được ở bước C của Ví dụ điều chế 53 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 50 và Bước B của Ví dụ 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,057g, hiệu suất 39%).

$^1\text{H-NMR}$ δ (CDCl_3) 7,89(1H, m), 7,49(2H, m), 7,00(1H, m), 6,78(1H, m), 4,38(1H, m), 4,11(2H, m), 2,63(4H, m), 2,19(6H, m)

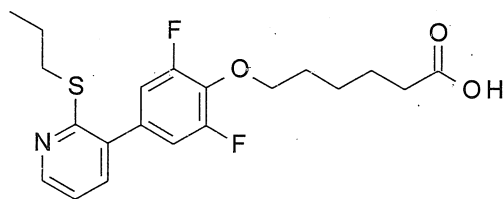
Ví dụ 63: axit 4-[4-(2-tert-butylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric



2-metyl-propan-2-thiol (27mg, 0,29mmol) và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butyric (100mg, 0,29mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 109 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 5 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (55mg, hiệu suất 46%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,45 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,04 (1H, m), 6,95 (2H, m), 4,27 (2H, t), 2,69 (2H, t), 2,15 (2H, m), 1,55 (9H, s)

Ví dụ 64: axit 6-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]hexanoic



Bước A: Etyl 6-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]hexanoat

3-iodo-2-propylsulfanyl-pyridin (0,073g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 203 và etyl 6-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]hexanoat (0,11g, 0,27mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 146 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,076g, hiệu suất 69%).

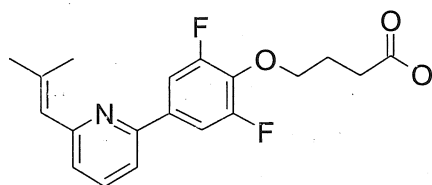
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,43 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,04 (1H, m), 7,00 (2H, m), 4,19 (2H, t), 4,13 (2H, q), 3,14 (2H, t), 2,34 (2H, t), 1,81 (2H, m), 1,73 (4H, m), 1,53 (2H, m), 1,28 (3H, t), 1,02 (3H, t)

Bước B: axit 6-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]hexanoic

Etyl 6-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]hexanoat (0,076g, 0,18mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,068g, hiệu suất 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,44 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,04 (1H, m), 6,99 (2H, m), 4,20 (2H, t), 3,15 (2H, t), 2,42 (2H, t), 1,83 (2H, m), 1,72 (4H, m), 1,58 (2H, m), 1,02 (3H, t)

Ví dụ 65: axit 4-{2,6-điflo-4-[6-(2-metyl-propenyl)-pyridin-2-yl]-phenoxy}-butyric



Bước A: etyl este của axit 4-{2,6-điflo-4-[6-(2-metyl-propenyl)-pyridin-2-yl]-phenoxy}-butyric

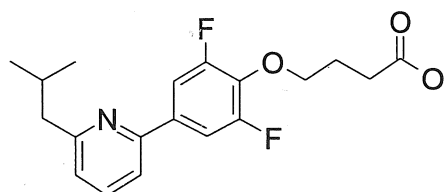
etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(6-formyl-pyridin-2-yl)-phenoxy]-butyric (0,25g, 0,72mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 57 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 101 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (80mg, hiệu suất 30%).

Bước B: axit 4-{2,6-điflo-4-[6-(2-metyl-propenyl)-pyridin-2-yl]-phenoxy}-butyric

etyl este của axit 4-{2,6-điflo-4-[6-(2-metyl-propenyl)-pyridin-2-yl]-phenoxy}-butyric (20mg, 0,05mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (17mg, hiệu suất 97%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,68 (1H, t), 7,62 (2H, m), 7,41 (1H, m), 7,10 (1H, d), 6,35 (1H, s), 4,25 (2H, t), 2,68 (2H, t), 2,21 (3H, s), 2,13 (2H, m), 1,98 (3H, s)

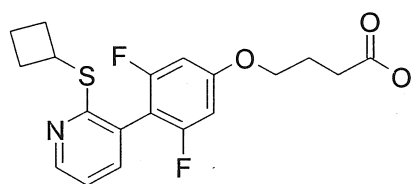
Ví dụ 66: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isobutyl-pyridin-2-yl)-phenoxy]-butyric



ethyl este của axit 4-{2,6-điflo-4-[6-(2-metyl-propenyl)-pyridin-2-yl]-phenoxy}-butyric (60mg, 0,16mmol) thu được ở Bước A của Ví dụ 65 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 50 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (40mg, hiệu suất 86%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,65 (1H, t), 7,59 (2H, m), 7,43 (1H, d), 7,06 (1H, d), 4,24 (2H, t), 2,70 (4H, m), 2,22 (1H, m), 2,12 (2H, m), 0,96 (6H, d)

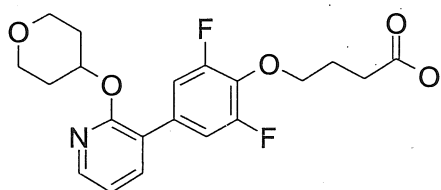
Ví dụ 67: axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-3,5-điflo-phenoxy]-butyric



2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,040g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 và ethyl este của axit 4-[3,5-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,051g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 54 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,005g, hiệu suất 10%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,45 (1H, m), 7,37 (1H, m), 7,04 (1H, m), 6,56 (2H, m), 4,45 (1H, m), 4,06 (2H, t), 2,61 (2H, t), 2,59 (2H, m), 2,17 (2H, m), 2,05 (4H, m)

Ví dụ 68: axit 4-{2,6-điflo-4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-butyric

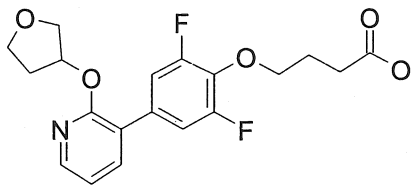


3-iodo-2-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-pyridin (0,040g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 58 và ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,049g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,035g, hiệu suất 68%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,12 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,14 (2H, m), 6,95 (1H, m), 5,37 (1H, m), 4,24 (2H, t), 3,90 (2H, m), 3,64 (2H, m), 2,67 (2H, t), 2,13 (4H, m), 1,82 (2H, m)

Ví dụ 69: axit 4-{2,6-điflo-4-[2-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-

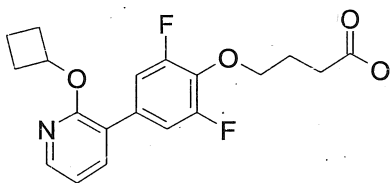
phenoxy}-butyric



3-iodo-2-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-pyridin (0,040g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 59 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,051g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,030g, hiệu suất 58%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,12 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,13 (2H, m), 6,98 (1H, m), 5,63 (1H, m), 4,24 (2H, t), 4,07 (1H, m), 3,94 (3H, m), 2,68 (2H, t), 2,25 (1H, m), 2,14 (3H, m)

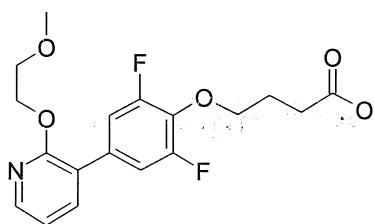
Ví dụ 70: axit 4-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric



2-xyclobutoxy-3-iodo-pyridin (0,040g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 200 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,054g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,020g, hiệu suất 38%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,12 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,18 (2H, m), 6,93 (1H, m), 5,28 (1H, m), 4,24 (2H, t), 2,69 (2H, t), 2,47 (2H, m), 2,12 (4H, m), 1,83 (1H, m), 1,69 (1H, m)

Ví dụ 71: axit 4-{2,6-điflo-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-butyric

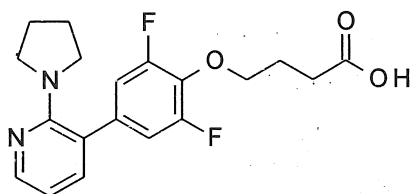


2-metoxi-etanol (51mg, 0,67mmol) và axit 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butyric (70mg, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 56 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để

thu được hợp chất nêu ở đề mục (55mg, hiệu suất 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,22 (2H, m), 6,96 (1H, m), 4,54 (2H, t), 4,24 (2H, t), 3,76 (2H, t), 3,42 (3H, s), 2,68 (2H, t), 2,12 (2H, m)

Ví dụ 72: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-pyrolidin-1-yl-3-pyridyl)phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[2,6-điflo-4-(2-pyrolidin-1-yl-3-pyridyl)phenoxy]butanoat

1,2mL DMF được bổ sung vào etyl 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butanoat (0,078g, 0,23mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 109, pyrolidin (0,022g, 0,32mmol) và Cs_2CO_3 (0,15g, 0,46mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C trong 8 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,056g, hiệu suất 62%).

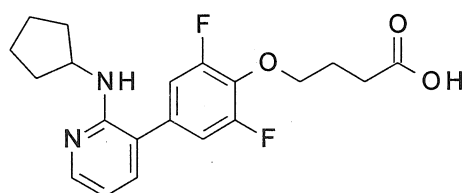
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,16 (1H, m), 7,31 (1H, m), 6,90 (2H, m), 6,69 (1H, m), 4,21 (2H, t), 4,17 (2H, q), 3,15 (4H, m), 2,59 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,80 (4H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-pyrolidin-1-yl-3-pyridyl)phenoxy]butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-(2-pyrolidin-1-yl-3-pyridyl)phenoxy]butanoat (0,056g, 0,14mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,038g, hiệu suất 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,19 (1H, m), 7,33 (1H, m), 6,90 (2H, m), 6,70 (1H, m), 4,23 (2H, t), 3,17 (4H, m), 2,67 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,81 (4H, m)

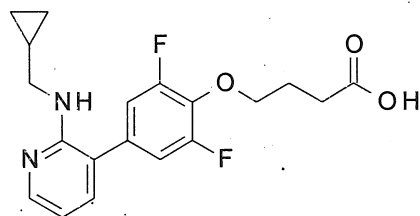
Ví dụ 73: axit 4-[4-[2-(xyclopentylamino)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



N-xyclopentyl-3-iodo-pyridin-2-amin (0,03g, 0,1mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 64 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,043g, 0,11mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 50%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,15 (1H, m), 7,19 (1H, m), 6,94 (2H, m), 6,60 (1H, m), 4,45 (1H, brs), 4,33 (1H, m), 4,25 (2H, t), 2,68 (2H, t), 2,15 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,64 (4H, m), 1,34 (2H, m)

Ví dụ 74: axit 4-[4-[2-(xyclopropylmetylamino)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[2-(xyclopropylmetylamino)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

Etyl 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butanoat (0,078g, 0,23mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 109 và *tert*-butyl N-(xyclopropylmetyl)carbammat(0,047g, 0,27mmol) được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 72 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,025g, hiệu suất 29%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,13 (1H, m), 7,21 (1H, m), 6,98 (2H, m), 6,62 (1H, m), 4,62 (1H, m), 4,24 (2H, t), 4,17 (2H, q), 3,26 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,05 (1H, m), 0,49 (2H, m), 0,20 (2H, m)

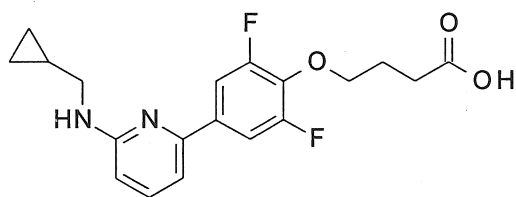
Bước B: axit 4-[4-[2-(xyclopropylmetylamino)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy] butanoic

Etyl 4-[4-[2-(xyclopropylmetylamino)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy] butanoat (0,026g, 0,066mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 82%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,12 (1H, m), 7,22 (1H, m), 6,99 (2H, m), 6,62 (1H, m), 4,64 (1H, brs), 4,24 (2H, t), 3,24 (2H, d), 2,63 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,05 (1H, m), 0,48 (2H, m), 0,20 (2H, m)

Ví dụ 75: axit 4-[4-[6-(xyclopropylmetylamino)-2-pyridyl]-2,6-điflo-

phenoxy]butanoic



Bước A: Ethyl 4-[4-[6-(cyclopropylmethylamino)-2-pyridyl]-2,6-difluorophenoxy]butanoat

6-clo-N-(cyclopropylmetyl)pyridin-2-amin (0,17g, 0,93mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 65 và etyl este của axit 4-[2,6-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,34g, 0,93mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,125g, hiệu suất 34%).

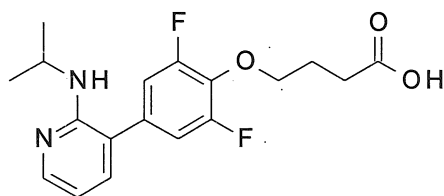
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,54 (2H, m), 7,45 (1H, t), 6,91 (1H, d), 6,34 (1H, m), 4,70 (1H, m), 4,20 (2H, t), 4,15 (2H, q), 3,19 (2H, t), 2,58 (2H, t), 2,09 (2H, m), 1,28 (3H, t), 1,13 (1H, m), 0,55 (2H, m), 0,28 (2H, m)

Bước B: axit 4-[4-[6-(cyclopropylmethylamino)-2-pyridyl]-2,6-difluorophenoxy]butanoic

Ethyl 4-[4-[6-(cyclopropylmethylamino)-2-pyridyl]-2,6-difluorophenoxy]butanoat (0,32g, 0,34mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,115g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,50 (3H, m), 6,90 (1H, d), 6,35 (1H, d), 4,22 (2H, t), 3,20 (2H, d), 2,66 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,12 (1H, m), 0,55 (2H, m), 0,29 (2H, m)

Ví dụ 76: axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(isopropylamino)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic



Bước A: Ethyl 4-[2,6-diflo-4-[2-(isopropylamino)-3-pyridyl]phenoxy]butanoat

3-iodo-N-isopropyl-pyridin-2-amin (0,045g, 0,17mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 66 và etyl este của axit 4-[2,6-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,063g, 0,17mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của

Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,047g, hiệu suất 74%).

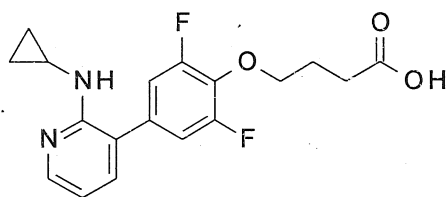
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,13 (1H, m), 7,19 (1H, m), 6,93 (2H, m), 6,60 (1H, m), 4,25 (4H, m), 4,17 (2H, q), 2,59 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,20 (6H, d)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(isopropylamino)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(isopropylamino)-3-pyridyl]phenoxy]butanoat (0,046g, 0,12mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023g, hiệu suất 54%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,20 (1H, m), 6,95 (2H, m), 6,62 (1H, m), 4,25 (3H, m), 2,65 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,18 (6H, d)

Ví dụ 77: axit 4-[4-[2-(xyclopropylamino)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[2-(xyclopropylamino)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

N-xyclopropyl-3-iodo-pyridin-2-amin (0,05g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 67 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,07g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,043g, hiệu suất 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,24 (1H, m), 7,22 (1H, m), 6,92 (2H, m), 6,69 (1H, m), 4,76 (1H, brs), 4,23 (2H, t), 4,16 (2H, q), 2,75 (1H, m), 2,58 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,27 (3H, t), 0,80 (2H, m), 0,47 (2H, m)

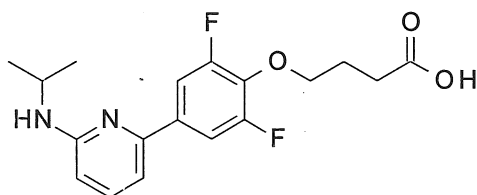
Bước B: axit 4-[4-[2-(xyclopropylamino)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic

Etyl 4-[4-[2-(xyclopropylamino)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,043g, 0,11mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,015g, hiệu suất 39%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,25 (1H, m), 7,22 (1H, m), 6,90 (2H, m), 6,69 (1H, m), 4,82 (1H, brs), 4,25 (2H, t), 2,75 (1H, m), 2,66 (2H, t), 2,13 (2H, m), 0,80

(2H, m), 0,47 (2H, m)

Ví dụ 78: axit 4-[2,6-điflo-4-[6-(isopropylamino)-2-pyridyl]phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[2,6-điflo-4-[6-(isopropylamino)-2-pyridyl]phenoxy]butanoat

tert-butyl N-(6-bromo-2-pyridyl)-N-isopropyl-carbamat (0,06g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 69 được hoà tan trong 0,4mL TFA và 0,4mL DCM, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Chất phản ứng which được cô dưới áp suất giảm và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,07g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,028g, hiệu suất 39%).

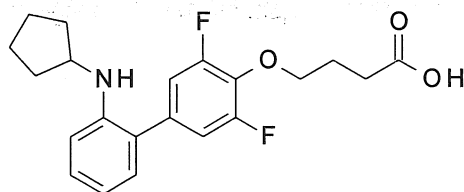
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,54 (2H, m), 7,45 (1H, t), 6,90 (1H, d), 6,31 (1H, d), 4,43 (1H, brs), 4,21 (2H, t), 4,15 (2H, q), 4,00 (1H, m), 2,58 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,26 (9H, m)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[6-(isopropylamino)-2-pyridyl]phenoxy]butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-[6-(isopropylamino)-2-pyridyl]phenoxy]butanoat (0,028g, 0,07mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,017g, hiệu suất 65%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,52 (2H, m), 7,46 (1H, t), 6,88 (1H, d), 6,33 (1H, d), 4,22 (2H, t), 3,97 (1H, m), 2,66 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,26 (6H, d)

Ví dụ 79: axit 4-[4-[2-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[2-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]

butanoat

N-xyclopentyl-2-iodo-anilin (0,046g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 70 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di oxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,05g, 0,135mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,044g, hiệu suất 81%).

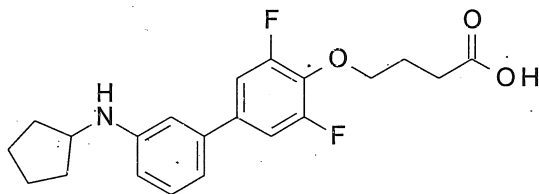
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,21 (1H, t), 7,00 (3H, m), 6,71 (2H, m), 4,23 (2H, t), 4,15 (2H, q), 3,79 (2H, m), 2,60 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,62 (4H, m), 1,41 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-[2-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic

Etyl 4-[4-[2-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,044g, 0,11mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,035g, hiệu suất 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,21 (1H, t), 7,00 (1H, m), 6,98 (2H, m), 6,75 (2H, m), 4,24 (2H, t), 3,76 (1H, m), 2,68 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,67 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,41 (2H, m)

Ví dụ 80: axit 4-[4-[3-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[3-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

3-bromo-N-xyclopentyl-anilin (0,039g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 71 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-di oxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,05g, 0,135mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,024g, hiệu suất 44%).

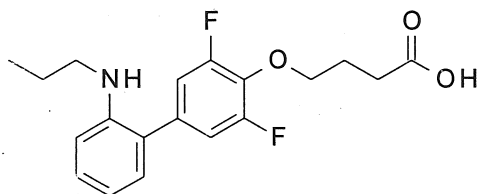
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,20 (1H, t), 7,07 (2H, m), 6,79 (1H, d), 6,68 (1H, m), 6,59 (1H, m), 4,20 (2H, t), 4,15 (2H, q), 3,85 (1H, m), 3,77 (1H, brs), 2,58 (2H, t), 2,10 (4H, m), 1,74 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-[3-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic

Etyl 4-[4-[3-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,024g, 0,06mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,021g, hiệu suất 94%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,23 (1H, t), 7,09 (2H, m), 6,87 (1H, m), 6,82 (1H, m), 6,72 (1H, m), 4,21 (2H, t), 3,82 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,12 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,58 (2H, m)

Ví dụ 81: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(propylamino)phenyl]phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(propylamino)phenyl]phenoxy]butanoat

2-iodo-N-propyl-anilin (0,056g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 72 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,066g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,048g, hiệu suất 57%).

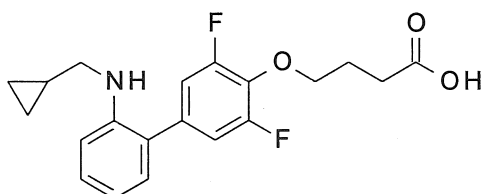
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,25 (1H, t), 7,02 (1H, d), 6,99 (2H, m), 6,73 (1H, t), 6,69 (1H, d), 4,23 (2H, t), 4,16 (2H, q), 3,82 (1H, brs), 3,07 (2H, t), 2,59 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,27 (3H, t), 0,96 (3H, t)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(propylamino)phenyl]phenoxy]butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(propylamino)phenyl]phenoxy]butanoat (0,048g, 0,12mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023g, hiệu suất 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,23 (1H, t), 7,00 (3H, m), 6,74 (1H, t), 6,69 (1H, d), 4,23 (2H, t), 3,07 (2H, t), 2,68 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,60 (2H, m), 0,94 (3H, t)

Ví dụ 82: axit 4-[4-[2-(xyclopropylmethylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[2-(xyclopropylmethylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy] butanoat

N-(Xyclopropylmethyl)-2-iodo-anilin (0,059g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 73 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,066g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,048g, hiệu suất 58%).

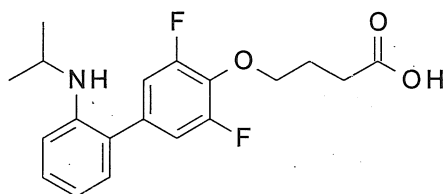
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,22 (1H, t), 7,00 (3H, m), 6,74 (1H, t), 6,69 (1H, d), 4,23 (2H, t), 4,16 (2H, q), 3,97 (1H, brs), 2,96 (2H, d), 2,60 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,04 (1H, m), 0,50 (2H, m), 0,18 (2H, m)

Bước B: axit 4-[4-[2-(xyclopropylmethylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy] butanoic

Etyl 4-[4-[2-(xyclopropylmethylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy] butanoat(0,048g, 0,12mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,042g, hiệu suất 97%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,23 (1H, t), 7,00 (3H, m), 6,76 (1H, t), 6,70 (1H, d), 4,24 (2H, t), 2,96 (2H, d), 2,68 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,03 (1H, m), 0,52 (2H, m), 0,18 (2H, m)

Ví dụ 83: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(isopropylamino)phenyl]phenoxy] butanoic



Bước A: Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(isopropylamino)phenyl]phenoxy]butanoat

2-iodo-N-isopropyl-anilin (0,05g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 74 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,059g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,043g, 60%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,22 (1H, t), 7,00 (1H, d), 6,95 (2H, m), 6,70 (2H, m), 4,23 (2H, t), 4,17 (2H, q), 3,03 (2H, m), 2,59 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,26 (3H, t), 1,17 (6H, d)

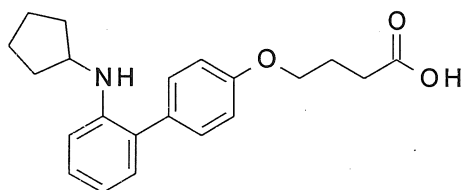
Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-

(isopropylamino)phenyl]phenoxy]butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(isopropylamino)phenyl]phenoxy]butanoat (0,043g, 0,11mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,038g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,23 (1H, t), 7,00 (1H, d), 6,95 (2H, m), 6,72 (2H, m), 4,24 (2H, t), 3,63 (1H, m), 2,68 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,17 (6H, d)

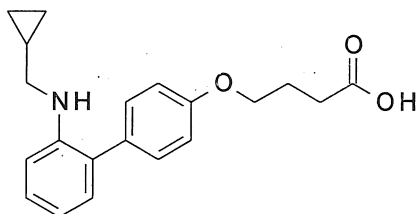
Ví dụ 84: axit 4-[4-[2-(xyclopentylamino)phenyl]phenoxy]butanoic



N-xyclopentyl-2-iđo-anilin (0,068g, 0,24mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 70 và etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,061g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,01g, hiệu suất 15%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,31 (2H, m), 7,20 (1H, t), 7,02 (1H, d), 6,95 (2H, m), 6,72 (2H, m), 4,07 (2H, t), 3,78 (1H, m), 2,62 (2H, t), 2,17 (2H, m), 1,95 (2H, m), 1,58 (4H, m), 1,38 (2H, m)

Ví dụ 85: axit 4-[4-[2-(xyclopropylmetylaminophenyl]phenoxy]butanoic

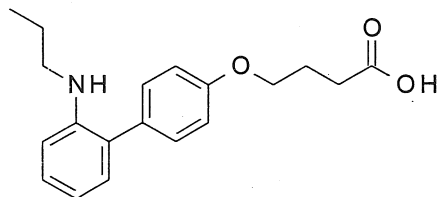


N-(Xyclopropylmetyl)-2-iđo-anilin (0,057g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 73 và etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,061g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,015g, hiệu suất 23%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,35 (2H, m), 7,20 (1H, t), 7,06 (1H, m), 6,97 (2H, m), 6,73 (1H, t), 6,68 (1H, d), 4,07 (2H, t), 2,95 (2H, d), 2,63 (2H, m), 2,16 (2H,

m), 1,02 (1H, m), 0,47 (2H, m), 0,15 (2H, m)

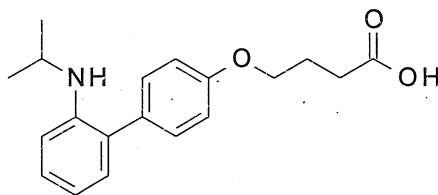
Ví dụ 86: axit 4-[4-[2-(propylamino)phenyl]phenoxy]butanoic



2-iodo-N-propyl-anilin (0,056g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 72 và etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,061g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,007g, hiệu suất 11%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,32 (2H, m), 7,21 (1H, t), 7,05 (1H, d), 6,95 (2H, m), 6,72 (1H, t), 6,68 (1H, d), 4,07 (2H, t), 3,05 (2H, t), 2,62 (2H, t), 2,17 (2H, m), 1,55 (2H, m), 0,91 (3H, t)

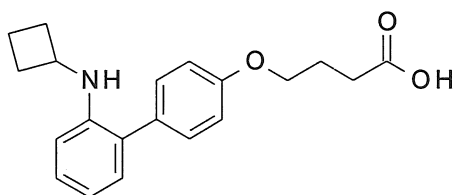
Ví dụ 87: axit 4-[4-[2-(isopropylamino)phenyl]phenoxy]butanoic



2-iodo-N-isopropyl-anilin (0,05g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 74 và etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,053g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,008g, hiệu suất 15%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,30 (2H, m), 7,19 (1H, t), 7,04 (1H, d), 6,95 (2H, m), 6,69 (2H, m), 4,07 (2H, t), 3,63 (1H, m), 2,63 (2H, t), 2,16 (2H, m), 1,14 (6H, d)

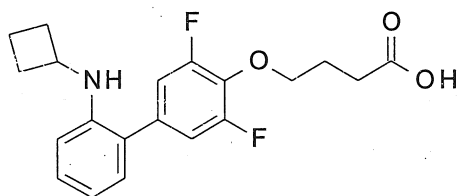
Ví dụ 88: axit 4-[4-[2-(cyclobutylamino)phenyl]phenoxy]butanoic



2-bromo-N-xyclobutyl-anilin (0,07g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 75 và etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,095g, 0,42mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,007g, hiệu suất 0,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,33 (2H, m), 7,19 (1H, t), 7,06 (1H, d), 6,97 (2H, m), 6,73 (1H, t), 6,58 (1H, d), 4,12 (2H, t), 3,91 (1H, m), 2,63 (2H, t), 2,36 (2H, m), 2,17 (2H, m), 1,75 (4H, m)

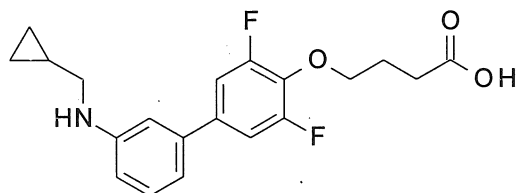
Ví dụ 89: axit 4-[4-[2-(xyclobutylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



2-bromo-N-xyclobutyl-anilin (0,136g, 0,6mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 75 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,1g, 0,27mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,004g, hiệu suất 0,04%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,21 (1H, t), 6,99 (3H, m), 6,73 (1H, t), 6,58 (1H, d), 4,24 (2H, t), 3,89 (1H, m), 2,68 (2H, t), 2,40 (2H, m), 2,13 (2H, m), 1,77 (4H, m)

Ví dụ 90: axit 4-[4-[3-(xyclopropylmetylaminophenyl)-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[3-(xyclopropylmetylaminophenyl)-2,6-điflo-phenoxy] butanoat

3-bromo-N-(xyclopropylmetyl)anilin (0,063g, 0,23mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 76 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,072g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của

Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,04g, hiệu suất 54%).

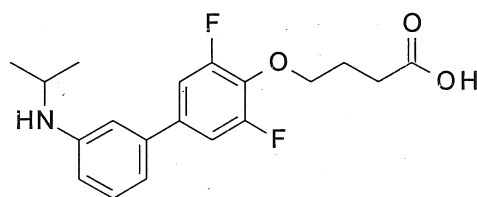
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,21 (1H, t), 7,09 (2H, m), 6,80 (1H, d), 6,70 (1H, m), 6,60 (1H, m), 4,18 (4H, m), 3,95 (1H, brs), 3,00 (2H, d), 2,59 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,10 (1H, m), 0,57 (2H, m), 0,26 (2H, m)

Bước B: axit 4-[4-[3-(xyclopropylmethylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy] butanoic

Etyl 4-[4-[3-(xyclopropylmethylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy] butanoat (0,04g, 0,1mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,026g, hiệu suất 72%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,21 (1H, t), 7,11 (2H, m), 6,80 (1H, d), 6,70 (1H, m), 6,61 (1H, m), 4,21 (2H, t), 3,00 (2H, d), 2,67 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,18 (1H, m), 0,57 (2H, m), 0,27 (2H, m)

Ví dụ 91: axit 4-[2,6-điflo-4-[3-(isopropylamino)phenyl]phenoxy] butanoic



Bước A: Etyl 4-[2,6-điflo-4-[3-(isopropylamino)phenyl]phenoxy]butanoat

3-bromo-N-isopropyl-anilin (0,06g, 0,23mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 77 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,072g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,043g, hiệu suất 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,20 (1H, t), 7,09 (2H, m), 6,78 (1H, d), 6,66 (1H, m), 6,57 (1H, m), 4,18 (4H, m), 3,68 (1H, m), 3,60 (1H, brs), 2,59 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,27 (9H, m)

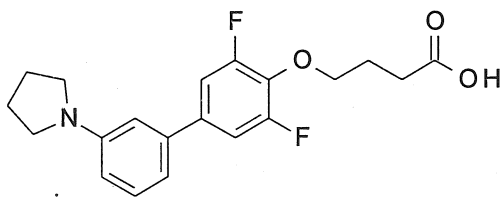
Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[3-(isopropylamino)phenyl]phenoxy]butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-[3-(isopropylamino)phenyl]phenoxy]butanoat (0,043g, 0,11mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,032g, hiệu suất 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,20 (1H, t), 7,10 (2H, m), 6,78 (1H, d), 6,67 (1H,

m), 6,58 (1H, m), 4,21 (2H, t), 3,69 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,24 (6H, d)

Ví dụ 92: axit 4-[2,6-điflo-4-(3-pyrolidin-1-ylphenyl)phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[2,6-điflo-4-(3-pyrolidin-1-ylphenyl)phenoxy]butanoat

1-(3-bromophenyl)pyrrolidin (0,039g, 0,17mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 78 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,053g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,037g, hiệu suất 60%).

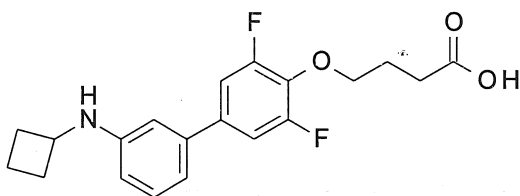
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,26 (1H, m), 7,13 (2H, m), 6,77 (1H, d), 6,63 (1H, m), 6,57 (1H, m), 4,18 (4H, m), 3,33 (4H, m), 2,59 (2H, t), 2,11 (2H, m), 2,03 (4H, m), 1,26 (3H, t)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-(3-pyrolidin-1-ylphenyl)phenoxy]butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-(3-pyrolidin-1-ylphenyl)phenoxy]butanoat (0,033g, 0,09mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,014g, hiệu suất 45%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,26 (1H, m), 7,14 (2H, m), 6,76 (1H, d), 6,62 (1H, m), 6,58 (1H, m), 4,21 (2H, t), 3,33 (4H, m), 2,67 (2H, t), 2,12 (2H, m), 2,03 (4H, m)

Ví dụ 93: axit 4-[4-[3-(xyclobutylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[3-(xyclobutylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

3-bromo-N-xyclobutyl-anilin (0,028g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 80 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,045g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ

điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,019g, hiệu suất 40%).

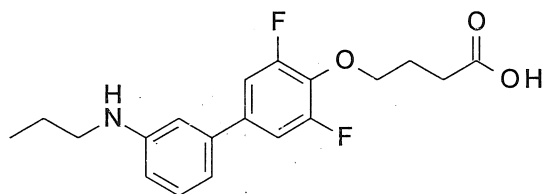
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,19 (1H, t), 7,10 (2H, m), 6,81 (1H, d), 6,63 (1H, m), 6,55 (1H, m), 4,20 (2H, t), 4,14 (2H, q), 3,95 (2H, m), 2,60 (2H, t), 2,44 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,85 (4H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-[3-(xyclobutylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic

Etyl 4-[4-[3-(xyclobutylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,019g, 0,05mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,014g, hiệu suất 77%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,20 (1H, t), 7,07 (2H, m), 6,81 (1H, d), 6,63 (1H, m), 6,54 (1H, m), 4,21 (2H, t), 3,96 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,45 (2H, m), 2,11 (2H, m), 1,84 (4H, m)

Ví dụ 94: axit 4-[2,6-điflo-4-[3-(propylamino)phenyl]phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[2,6-điflo-4-[3-(propylamino)phenyl]phenoxy]butanoat

3-bromo-N-propyl-anilin (0,07g, 0,3mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 79 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-diioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,08g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,029g, hiệu suất 37%).

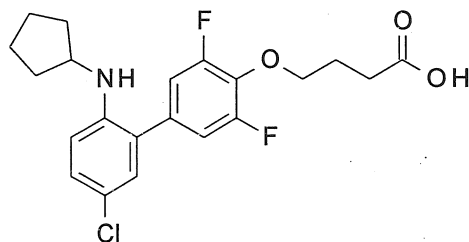
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,21 (1H, t), 7,09 (2H, m), 6,80 (1H, d), 6,69 (1H, m), 6,61 (1H, m), 4,20 (2H, t), 4,14 (2H, q), 3,75 (1H, brs), 3,13 (2H, t), 2,58 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,02 (3H, t)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[3-(propylamino)phenyl]phenoxy]butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-[3-(propylamino)phenyl]phenoxy]butanoat (0,029g, 0,076mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,021g, hiệu suất 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,21 (1H, t), 7,11 (2H, m), 6,80 (1H, d), 6,69 (1H, m), 6,60 (1H, m), 4,21 (2H, t), 3,13 (2H, t), 2,67 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,02 (3H, t)

Ví dụ 95: axit 4-[4-[5-clo-2-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[5-clo-2-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

2-bromo-4-clo-N-xyclopentyl-anilin (0,083g, 0,3mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 81 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,112g, 0,3mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1g, hiệu suất 76%).

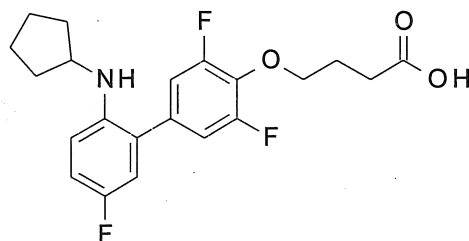
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,16 (1H, m), 6,97 (1H, m), 6,92 (2H, m), 6,61 (1H, d), 4,24 (2H, t), 4,15 (2H, q), 3,74 (2H, m), 2,57 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,62 (4H, m), 1,39 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-[5-clo-2-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy] butanoic

Etyl 4-[4-[5-clo-2-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy] butanoat (0,1g, 0,23mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,059g, hiệu suất 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,15 (1H, m), 6,98 (1H, m), 6,92 (2H, m), 6,62 (1H, d), 4,25 (2H, t), 3,73 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,92 (2H, m), 1,64 (4H, m), 1,38 (2H, m)

Ví dụ 96: axit 4-[4-[2-(xyclopentylamino)-5-flo-phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[2-(xyclopentylamino)-5-flo-phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

N-xyclopentyl-4-flo-2-iôđo-anilin (0,055g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 82 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,066g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,053g, hiệu suất 70%).

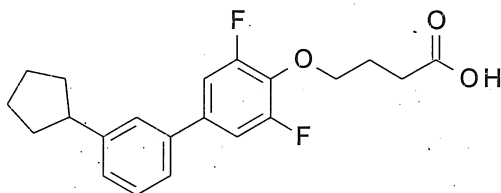
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,96 (3H, m), 6,77 (1H, m), 6,63 (1H, m), 4,23 (2H, t), 4,15 (2H, q), 3,72 (1H, m), 3,60 (1H, brs), 2,59 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,64 (4H, m), 1,38 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-[2-(xyclopentylamino)-5-flo-phenyl]-2,6-điflo-phenoxy] butanoic

Etyl 4-[4-[2-(xyclopentylamino)-5-flo-phenyl]-2,6-điflo-phenoxy] butanoat (0,053g, 0,125mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,004g, hiệu suất 8%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,96 (3H, m), 6,76 (1H, m), 6,64 (1H, m), 4,25 (2H, t), 3,71 (1H, m), 2,68 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,62 (4H, m), 1,38 (2H, m)

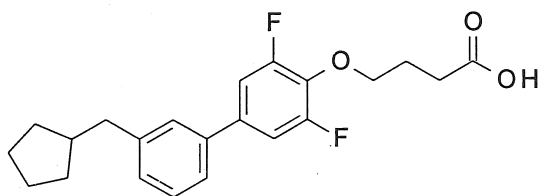
Ví dụ 97: axit 4-[4-(3-xyclopentylphenyl)-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



1-xyclopentyl-3-iôđo-benzen (0,045g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 86 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,061g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,017g, hiệu suất 30%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,36 (2H, m), 7,30 (1H, m), 7,26 (1H, m), 7,12 (2H, m), 4,23 (2H, t), 3,04 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,11 (4H, m), 1,83 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,62 (2H, m)

Ví dụ 98: axit 4-[4-[3-(xyclopentylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[3-(xyclopentylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

1-bromo-3-(xyclopentylmetyl)benzen (0,115g, 0,48mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 87 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,118g, 0,32mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,08g, hiệu suất 62%).

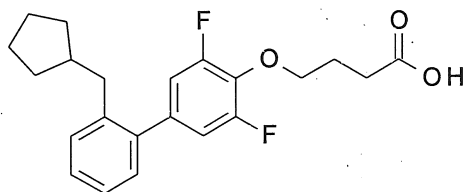
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,31 (3H, m), 7,15 (1H, d), 7,11 (2H, m), 4,21 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,66 (2H, d), 2,58 (2H, t), 2,10 (3H, m), 1,72 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,20 (2H, m)

Bước B: axit 4-[4-[3-(xyclopentylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic

Etyl 4-[4-[3-(xyclopentylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,08g, 0,2mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,07g, hiệu suất 94%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,31 (3H, m), 7,17 (1H, m), 7,11 (2H, m), 4,22 (2H, t), 2,67 (4H, m), 2,11 (3H, m), 1,72 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,22 (2H, m)

Ví dụ 99: axit 4-[4-[2-(xyclopentylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[2-(xyclopentylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

1-bromo-2-(xyclopentylmetyl)benzen (0,24g, 1mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 88 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,24g, 0,66mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,13g, hiệu suất 49%).

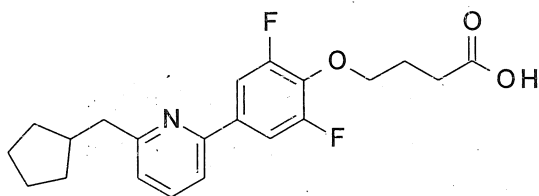
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,29 (2H, m), 7,21 (1H, m), 7,12 (1H, d), 6,84 (2H, m), 4,22 (2H, t), 4,17 (2H, q), 2,60 (4H, m), 2,12 (2H, m), 1,89 (1H, m), 1,58 (4H, m), 1,43 (2H, m), 1,28 (3H, t), 1,02 (2H, m)

Bước B: axit 4-[4-[2-(xyclopentylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic

Etyl 4-[4-[2-(xyclopentylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,13g, 0,32mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1g, hiệu suất 83%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,28 (2H, m), 7,21 (1H, m), 7,12 (1H, d), 6,82 (2H, m), 4,24 (2H, t), 2,68 (2H, t), 2,59 (2H, d), 2,14 (2H, m), 1,90 (1H, m), 1,57 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,43 (2H, m), 1,02 (2H, m)

Ví dụ 100: axit 4-[4-[6-(xyclopentylmetyl)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[6-(xyclopentylidenmetyl)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy] butanoat

2-bromo-6-(xyclopentylidenmetyl)pyridin (0,13g, 0,54mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 91 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,155g, 0,42mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15g, hiệu suất 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,63 (3H, m), 7,39 (1H, d), 7,12 (1H, d), 6,50 (1H, m), 4,23 (2H, t), 4,16 (2H, q), 2,88 (2H, m), 2,57 (4H, m), 2,10 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: Etyl 4-[4-[6-(xyclopentylmetyl)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

Etyl 4-[4-[6-(xyclopentylidenmetyl)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,15g, 0,37mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,63 (1H, t), 7,59 (2H, m), 7,43 (1H, d), 7,07 (1H, t), 4,21 (2H, t), 4,14 (2H, q), 2,82 (2H, d), 2,58 (2H, t), 2,34 (1H, m), 2,10 (2H,

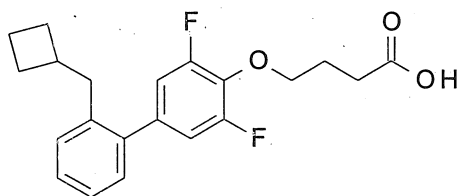
m), 1,65 (8H, m), 1,27 (3H, t)

Bước C: axit 4-[4-[6-(xyclopentylmetyl)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic

Etyl 4-[4-[6-(xyclopentylmetyl)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,15g, 0,37mmol) thu được ở bước B được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,106g, hiệu suất 76%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,63 (1H, t), 7,57 (2H, m), 7,43 (1H, d), 7,07 (1H, d), 4,23 (2H, t), 2,82 (2H, d), 2,66 (2H, t), 2,34 (1H, m), 2,12 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,27 (2H, m)

Ví dụ 101: axit 4-[4-[2-(xyclobutylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[2-(xyclobutylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

1-bromo-2-(xyclobutylmetyl)benzen (0,06g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 92 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,08g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,035g, hiệu suất 43%).

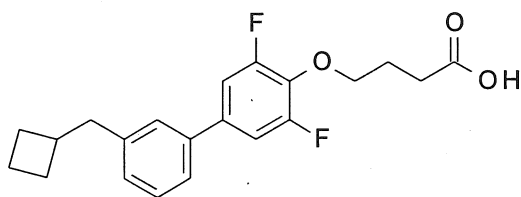
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,28 (1H, m), 7,21 (2H, m), 7,12 (1H, m), 6,82 (2H, m), 4,23 (2H, t), 4,16 (2H, q), 2,66 (2H, d), 2,60 (2H, t), 2,41 (1H, m), 2,13 (2H, m), 1,95 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-[2-(xyclobutylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic

Etyl 4-[4-[2-(xyclobutylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,035g, 0,09mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 61%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,78 (1H, m), 7,21 (2H, m), 7,12 (1H, m), 6,84 (2H, m), 4,24 (2H, t), 2,67 (4H, m), 2,41 (1H, m), 2,13 (2H, m), 1,95 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,57 (2H, m)

Ví dụ 102: axit 4-[4-[3-(xyclobutylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[3-(xyclobutylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

1-bromo-3-(xyclobutylmetyl)benzen (0,03g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 93 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,041g, 0,11mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,012g, hiệu suất 28%).

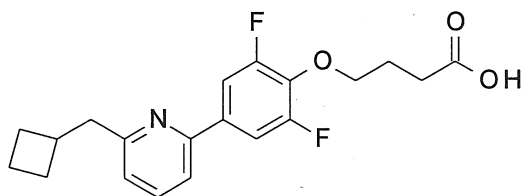
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,32 (3H, m), 7,10 (3H, m), 4,21 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,75 (2H, d), 2,59 (3H, m), 2,10 (4H, m), 1,85 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-[3-(xyclobutylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic

Etyl 4-[4-[3-(xyclobutylmetyl)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,012g, 0,03mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,01g, hiệu suất 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ 7,34 (3H, m), 7,22 (2H, m), 7,16 (1H, m), 4,19 (2H, t), 2,75 (2H, d), 2,61 (1H, m), 2,56 (2H, t), 2,06 (4H, m), 1,85 (2H, m), 1,76 (2H, m)

Ví dụ 103: axit 4-[4-[6-(xyclobutylmetyl)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[6-(xyclobutylmetyl)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

2-bromo-6-(xyclobutylmetyl)pyridin (0,096g, 0,43mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 94 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,105g, 0,28mmol) thu được trong Ví

dự điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,085g, hiệu suất 75%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,64 (1H, t), 7,60 (2H, m), 7,38 (1H, d), 7,04 (1H, d), 6,27 (1H, m), 4,23 (2H, t), 4,17 (2H, q), 3,27 (2H, m), 2,94 (2H, m), 2,59 (2H, t), 2,18 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: Ethyl 4-[4-[6-(xyclobutylmetyl)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

Ethyl 4-[4-[6-(xyclobutylidenmetyl)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,085g, 0,22mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 50 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,082g, hiệu suất 95%).

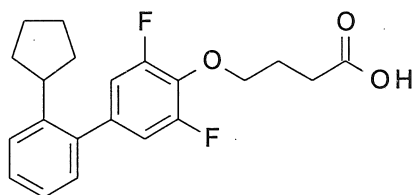
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,62 (1H, t), 7,57 (2H, m), 7,42 (1H, d), 7,04 (1H, d), 4,22 (2H, t), 2,16 (2H, q), 2,92 (2H, d), 2,79 (1H, m), 2,57 (2H, t), 2,10 (4H, m), 1,88 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Bước C: axit 4-[4-[6-(xyclobutylmetyl)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic

Ethyl 4-[4-[6-(xyclobutylmetyl)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,08g, 0,2mmol) thu được ở bước B được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,075g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,62 (1H, t), 7,57 (2H, m), 7,42 (1H, d), 7,04 (1H, d), 4,23 (2H, t), 2,93 (2H, d), 2,78 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,11 (4H, m), 1,89 (2H, m), 1,80 (2H, m)

Ví dụ 104: axit 4-[4-(2-xyclopentylphenyl)-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Ethyl 4-[4-(2-xyclopentylphenyl)-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

1-xyclopentyl-2-iodo-benzen (0,065g, 0,23mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 97 và ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,073g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,036g, hiệu suất 46%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,37 (2H, m), 7,18 (1H, t), 7,11 (1H, d), 6,82 (2H, m), 4,22 (2H, t), 4,15 (2H, q), 3,00 (1H, m), 2,60 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,91 (2H,

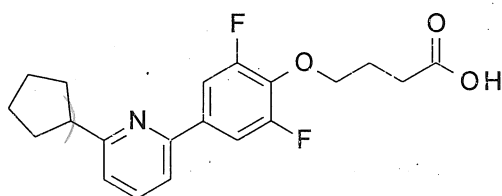
m), 1,79 (2H, m), 1,58 (4H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-(2-xyclopentylphenyl)-2,6-điflo-phenoxy]butanoic

Etyl 4-[4-(2-xyclopentylphenyl)-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,036g, 0,09mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 92%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,36 (2H, m), 7,18 (1H, t), 7,11 (1H, d), 6,82 (2H, m), 4,23 (2H, t), 2,99 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,14 (2H, m), 1,92 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,59 (4H, m)

Ví dụ 105: axit 4-[4-(6-xyclopentyl-2-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-(6-xyclopentyl-2-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

2-bromo-6-xyclopentyl-pyridin (0,1g, 0,44mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 98 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,125g, 0,34mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,091g, hiệu suất 68%).

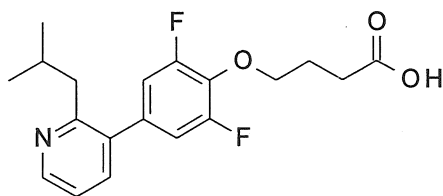
¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,60 (3H, m), 7,43 (1H, d), 7,10 (1H, d), 4,20 (2H, t), 4,14 (2H, q), 3,21 (1H, m), 2,56 (2H, t), 2,09 (4H, m), 1,86 (4H, m), 1,72 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-(6-xyclopentyl-2-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butanoic

Etyl 4-[4-(6-xyclopentyl-2-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,09g, 0,23mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,07g, hiệu suất 84%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,62 (3H, m), 7,42 (1H, d), 7,11 (1H, d), 4,23 (2H, t), 3,22 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,12 (4H, m), 1,86 (4H, m), 1,71 (2H, m)

Ví dụ 106: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-isobutyl-3-pyridyl)phenoxy]butanoic



Bước A: Ethyl 4-[2,6-điflo-4-(2-isobutyl-3-pyridyl)phenoxy]butanoat

(2-Isobutyl-3-pyridyl) triflometansulfonat (0,017g, 0,06mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 103 và ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,026g, 0,07mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,013g, hiệu suất 57%).

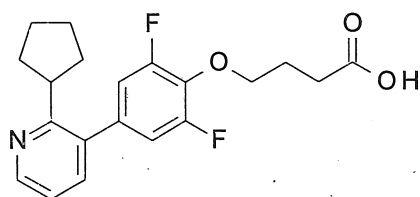
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,57 (1H, m), 7,44 (1H, m), 7,16 (1H, m), 6,83 (2H, m), 4,26 (2H, t), 4,16 (2H, q), 2,65 (2H, d), 2,61 (2H, t), 2,13 (3H, m), 1,26 (3H, t), 0,80 (6H, d)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-isobutyl-3-pyridyl)phenoxy]butanoic

Ethyl 4-[2,6-điflo-4-(2-isobutyl-3-pyridyl)phenoxy]butanoat (0,013g, 0,034mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,004g, hiệu suất 32%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,60 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,20 (1H, m), 6,82 (2H, m), 4,27 (2H, t), 2,67 (4H, m), 2,15 (2H, m), 2,05 (1H, m), 0,78 (6H, d)

Ví dụ 107: axit 4-[4-(2-xyclopentyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Ethyl 4-[4-(2-xyclopentyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

(2-xyclopentyl-3-pyridyl) triflometansulfonat (0,376g, 1,27mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 106 và ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,51g, 1,4mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,284g, hiệu suất 57%).

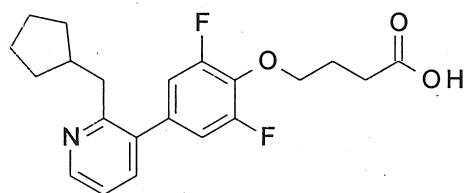
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,60 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,12 (1H, m), 6,83 (2H, m), 4,24 (2H, t), 4,16 (2H, q), 3,16 (1H, m), 2,60 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,87 (6H, m), 1,59 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-(2-xyclopentyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butanoic

Etyl 4-[4-(2-xyclopentyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,18g, 0,46mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15g, hiệu suất 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,62 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,14 (1H, m), 6,84 (2H, m), 4,27 (2H, t), 3,16 (1H, m), 2,69 (2H, t), 2,14 (2H, m), 1,89 (6H, m), 1,60 (2H, m)

Ví dụ 108: axit 4-[4-[2-(xyclopentylmetyl)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[2-(xyclopentylmetyl)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat

[2-(Xyclopentylmetyl)-3-pyridyl] triflometansulfonat (0,04g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 108 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,052g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,037g, hiệu suất 70%).

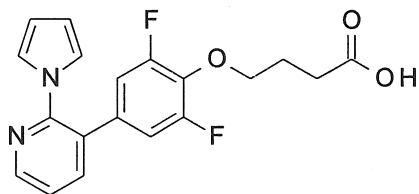
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,56 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,16 (1H, m), 6,82 (2H, m), 4,24 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,78 (2H, d), 2,60 (2H, t), 2,23 (1H, m), 2,12 (2H, m), 1,53 (6H, m), 1,27 (3H, t), 1,04 (2H, m)

Bước B: axit 4-[4-[2-(xyclopentylmetyl)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoic

Etyl 4-[4-[2-(xyclopentylmetyl)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butanoat (0,037g, 0,09mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,022g, hiệu suất 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,58 (1H, m), 7,45 (1H, m), 7,17 (1H, m), 6,85 (2H, m), 4,26 (2H, t), 2,80 (2H, d), 2,67 (2H, t), 2,16 (3H, m), 1,55 (6H, m), 1,03 (2H, m)

Ví dụ 109: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-pyrol-1-yl-3-pyridyl)phenoxy]butanoic

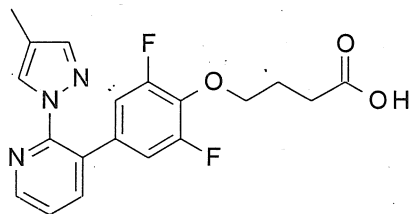


Etyl 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyriđyl)phenoxy]butanoat (0,1g, 0,29mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 109 và pyrol (0,04g, 0,59mmol) được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được 2,6-điflo-4-(2-pyrol-1-yl-3-pyriđyl)phenol.

2,6-điflo-4-(2-pyrol-1-yl-3-pyriđyl)phenol thu được được phản ứng với etyl este của axit 4-bromo-butyríc theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 12 để thu được etyl 4-[2,6-điflo-4-(2-pyrol-1-yl-3-pyriđyl)phenoxy]butanoat. Etyl 4-[2,6-điflo-4-(2-pyrol-1-yl-3-pyriđyl)phenoxy]butanoat thu được được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,07g, hiệu suất 0,07%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,51 (1H, m), 7,71 (1H, m), 7,30 (1H, m), 6,82 (2H, m), 6,71 (2H, m), 6,19 (2H, m), 4,23 (2H, t), 2,65 (2H, t), 2,12 (2H, m)

Ví dụ 110: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(4-metylpyrazol-1-yl)-3-pyriđyl]phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(4-metylpyrazol-1-yl)-3-pyriđyl]phenoxy]butanoat

Etyl 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyriđyl)phenoxy]butanoat (0,071g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 109 và 4-metylpyrazol (0,021g, 0,25mmol) được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 72 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,054g, hiệu suất 64%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,50 (1H, m), 7,76 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,36 (1H, m), 6,68 (2H, m), 4,20 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,57 (2H, t), 2,10 (5H, m), 1,27 (3H, t)

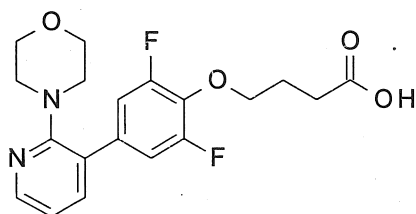
Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(4-metylpyrazol-1-yl)-3-pyriđyl]phenoxy]butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(4-metylpyrazol-1-yl)-3-pyriđyl]phenoxy]butanoat (0,054g, 0,13mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo

cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,016g, hiệu suất 33%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,51 (1H, m), 7,76 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,36 (1H, m), 6,69 (2H, m), 4,22 (2H, t), 2,64 (2H, m), 2,11 (5H, m)

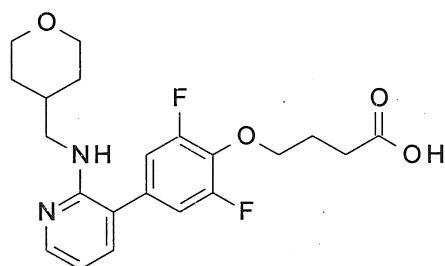
Ví dụ 111: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-morpholino-3-pyridyl)phenoxy]butanoic



4-(3-iodo-2-pyridyl)morpholin (0,056g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 110 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,072g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong Ví dụ 72 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,009g, hiệu suất 12%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,26 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,19 (2H, m), 6,96 (1H, m), 4,25 (2H, t), 3,67 (4H, m), 3,10 (4H, m), 2,67 (2H, t), 2,12 (2H, m)

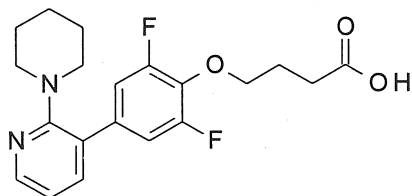
Ví dụ 112: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(tetrahydropyran-4-ylmethylamino)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic



3-iodo-N-(tetrahydropyran-4-ylmetyl)pyridin-2-amin (0,063g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 111 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,075g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong Ví dụ 72 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,003g, hiệu suất 4%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,13 (1H, m), 7,22 (1H, m), 6,94 (2H, m), 6,64 (1H, m), 4,57 (1H, brs), 4,28 (2H, t), 3,97 (2H, m), 3,38 (2H, m), 3,31 (2H, m), 2,67 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,88 (1H, m), 1,61 (2H, m), 1,34 (2H, m)

Ví dụ 113: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(1-piperidyl)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(1-piperidyl)-3-pyridyl]phenoxy]butanoat

Etyl 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butanoat (0,1g, 0,29mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 109, piperidin (0,05g, 0,58mmol) và DMSO được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 72 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,022g, hiệu suất 19%).

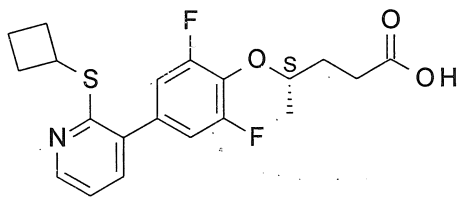
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,22 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,19 (2H, m), 6,87 (1H, m), 4,22 (2H, t), 4,15 (2H, q), 3,03 (4H, m), 2,60 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,52 (6H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(1-piperidyl)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(1-piperidyl)-3-pyridyl]phenoxy]butanoat (0,021g, 0,05mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,014g, hiệu suất 74%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,24 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,19 (2H, m), 6,89 (1H, m), 4,23 (2H, t), 3,05 (4H, m), 2,67 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,53 (6H, m)

Ví dụ 114: axit (4S)-4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]pentanoic



Bước A: Etyl (4S)-4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy] pentanoat

2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,077g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 và etyl (4S)-4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,095g, 0,24mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 123 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,067g, hiệu suất 60%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,00 (3H, m), 4,41 (2H, m), 4,16 (2H, q), 2,61 (2H, t), 2,60 (2H, m), 2,05 (6H, m), 1,33 (3H, d), 1,27

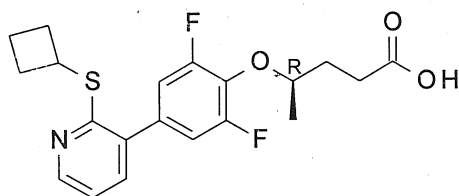
(3H, t)

Bước B: axit (4S)-4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy] pentanoic

Etyl (4S)-4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy] pentanoat (0,067g, 0,16mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,033g, hiệu suất 52%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,00 (3H, m), 4,41 (2H, m), 2,71 (2H, t), 2,52 (2H, m), 2,05 (6H, m), 1,35 (3H, d)

Ví dụ 115: axit (4R)-4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]pentanoic



Bước A: Metyl (4R)-4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]pentanoat

2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,051g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 và metyl (4R)-4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,062g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 117 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,04g, hiệu suất 61%).

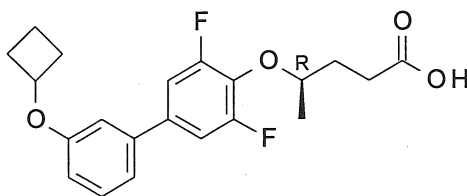
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,01 (3H, m), 4,41 (2H, m), 3,69 (3H, s), 2,63 (2H, t), 2,51 (2H, m), 2,05 (6H, m), 1,33 (3H, d)

Bước B: (4R)-axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy] pentanoic

Metyl (4R)-4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy] pentanoat (0,04g, 0,1mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,039g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,00 (3H, m), 4,41 (2H, m), 2,71 (2H, t), 2,52 (2H, m), 2,05 (6H, m), 1,35 (3H, d)

Ví dụ 116: axit (4R)-4-[4-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy] pentanoic



Bước A: Metyl (4R)-4-[4-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]pentanoat

1-xyclobutoxy-3-iodo-benzen (0,049g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 60 và metyl (4R)-4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,055g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 117 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,039g, hiệu suất 71%).

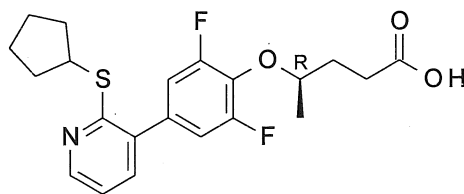
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,31 (1H, t), 7,09 (3H, m), 6,94 (1H, m), 6,80 (1H, m), 4,69 (1H, m), 4,34 (1H, m), 3,70 (3H, s), 2,62 (2H, t), 2,47 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,88 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,31 (3H, d)

Bước B: axit (4R)-4-[4-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]pentanoic

Metyl (4R)-4-[4-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]pentanoat (0,039g, 0,1mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,031g, hiệu suất 82%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,31 (1H, t), 7,12 (3H, m), 6,95 (1H, m), 6,80 (1H, m), 4,69 (1H, m), 4,36 (1H, m), 2,70 (2H, t), 2,46 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,05 (2H, m), 1,88 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,30 (3H, d)

Ví dụ 117: axit (4R)-4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy] pentanoic



Bước A; metyl (4R)-4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]pentanoat

2-xyclopentylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,054g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 39 và metyl (4R)-4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,055g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 117 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,045g, hiệu suất 66%).

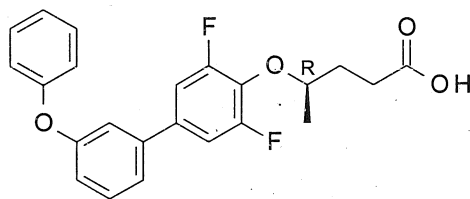
^1H NMR (CDCl_3) δ 8,42 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,00 (3H, m), 4,37 (1H, m), 4,08 (1H, m), 3,70 (3H, s), 2,63 (2H, t), 2,20 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,33 (3H, d)

Bước B: axit (4R)-4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy] pentanoic

Metyl (4R)-4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy] pentanoat (0,045g, 0,1mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,041g, hiệu suất 95%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,43 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,00 (3H, m), 4,39 (1H, m), 4,09 (1H, m), 2,70 (2H, t), 2,20 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,62 (4H, m), 1,34 (3H, d)

Ví dụ 118: axit (4R)-4-[2,6-điflo-4-(3-phenoxyphenyl)phenoxy]pentanoic



Bước A: Metyl (4R)-4-[2,6-điflo-4-(3-phenoxyphenyl)phenoxy]pentanoat

Metyl (4R)-4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,055g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 117 và 1-bromo-3-phenoxy-benzen (0,044g, 0,18mmol) được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,044g, hiệu suất 72%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,37 (3H, m), 7,23 (1H, m), 7,14 (2H, m), 7,08 (2H, m), 7,04 (2H, m), 6,99 (1H, m), 4,34 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,62 (2H, t), 2,02 (2H, m), 1,30 (3H, d)

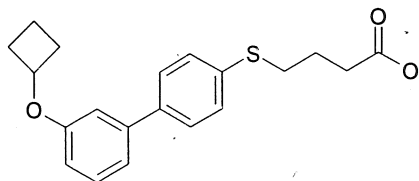
Bước B: axit (4R)-4-[2,6-điflo-4-(3-phenoxyphenyl)phenoxy]pentanoic

Metyl (4R)-4-[2,6-điflo-4-(3-phenoxyphenyl)phenoxy]pentanoat (0,044g, 0,1mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,041g, hiệu suất 96%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,36 (3H, m), 7,23 (1H, m), 7,14 (2H, m), 7,09 (2H, m), 7,04 (2H, m), 6,99 (1H, m), 4,35 (1H, m), 2,68 (2H, t), 2,03 (2H, m), 1,30

(3H, d)

Ví dụ 119: axit 4-(3'-xyclobutoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



Bước A: etyl este của axit 4-(3'-xyclobutoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric

etyl este của axit 4-(3'-hydroxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric (0,1g, 0,32mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 149, bromo-xyclobutan (0,044mL) và Cs_2CO_3 (0,31g, 0,95mmol) được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,075g, hiệu suất 64%).

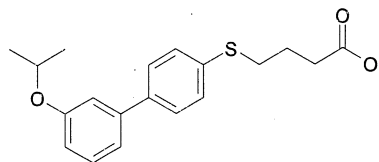
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,48 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,30 (1H, t), 7,12 (1H, m), 7,00 (1H, s), 6,78 (1H, m), 4,69 (1H, m), 4,12 (2H, q), 3,00 (2H, t), 2,47 (4H, m), 2,20 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,86 (1H, m), 1,70 (1H, m), 1,24 (3H, t).

Bước B: axit 4-(3'-xyclobutoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric

etyl este của axit 4-(3'-xyclobutoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric (0,075g, 0,20mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 28%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,48 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,30 (1H, t), 7,12 (1H, m), 7,00 (1H, s), 6,78 (1H, m), 4,68 (1H, m), 3,01 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,46 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,00 (2H, m), 1,85 (1H, m), 1,70 (1H, m).

Ví dụ 120: axit 4-(3'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



Bước A: etyl este của axit 4-(3'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric

etyl este của axit 4-(3'-hydroxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric (0,11g, 0,35mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 149, 2-bromo-propan (0,049mL) và Cs_2CO_3 (0,34g, 1,04mmol) được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,12g, hiệu suất 96%).

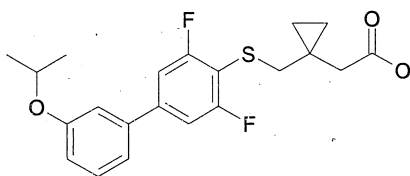
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,50 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,31 (1H, t), 7,12 (1H, m), 7,07 (1H, s), 6,86 (1H, m), 4,60 (1H, m), 4,13 (2H, q), 3,00 (2H, t), 2,47 (2H, t), 1,98 (2H, m), 1,36 (6H, d), 1,24 (3H, t).

Bước B: axit 4-(3'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric

etyl este của axit 4-(3'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric (0,12g, 0,33mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,10g, hiệu suất 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,50 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,31 (1H, t), 7,12 (1H, m), 7,07 (1H, s), 6,86 (1H, m), 4,60 (1H, m), 3,01 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,34 (6H, d).

Ví dụ 121: axit [1-(3,5-điflo-3'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanylmetyl)-xyclopropyl]-axetic



Bước A: Metyl este của axit [1-(3,5-điflo-3'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanylmetyl)-xyclopropyl]-axetic

metyl este của axit [1-(3,5-điflo-3'-hydroxy-biphenyl-4-ylsulfanylmetyl)-xyclopropyl]-axetic (0,02g, 0,05mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 152, 2-bromo-propan (0,008mL) và Cs_2CO_3 (0,05g, 0,16mmol) được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ điều chế 44 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,006g, hiệu suất 27%).

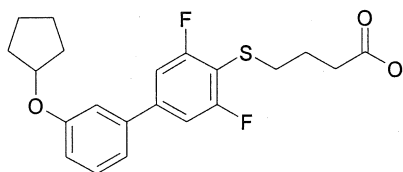
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,34 (1H, t), 7,13-7,08 (3H, m), 7,04 (1H, s), 6,91 (1H, m), 4,61 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,01 (2H, s), 2,56 (2H, s), 1,35 (6H, d), 0,45-0,38 (4H, m).

Bước B: axit [1-(3,5-điflo-3'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanylmetyl)-xyclopropyl]-axetic

metyl este của axit [1-(3,5-điflo-3'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanylmetyl)-xyclopropyl]-axetic (0,006g, 0,015mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,004g, hiệu suất 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,33 (1H, t), 7,13-7,05 (4H, m), 6,90 (1H, m), 4,60 (1H, m), 3,01 (2H, s), 2,62 (2H, s), 1,36 (6H, d), 0,46-0,35 (4H, m).

Ví dụ 122: axit 4-(3'-xyclopentyloxy-3,5-điflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



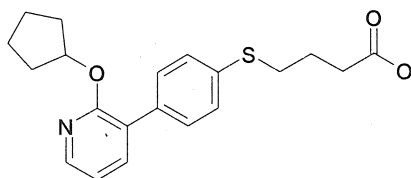
Bước A: dimetyl este của axit 2-[2-(3'-xyclopentyloxy-3,5-điflo-biphenyl-ylsulfanyl)-etyl]-malonic

NaH (60% trong dầu khoáng, 0,005g, 0,12mmol) được hoà tan trong 1mL DMF. Dimetylmalonat (0,013mL, 0,12mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. 4-(2-clo-etylsulfanyl)-3'-xyclopentyloxy-3,5-điflo-biphenyl (0,03g, 0,08mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 158 được bổ sung vào đó, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 65°C trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,01g, hiệu suất 25%).

Bước B: 4-(3'-xyclopentyloxy-3,5-điflo-biphenyl-ylsulfanyl)-butyric axit dimetyl este của axit 2-[2-(3'-xyclopentyloxy-3,5-điflo-biphenyl-ylsulfanyl)-etyl]-malonic(0,01g, 0,02mmol) thu được ở bước A được hoà tan trong mỗi 0,3mL EtOH và THF. 0,2mL 4N KOH được bổ sung vào đó, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và nước tiếp theo được bổ sung vào đó. Độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng cách sử dụng HCl 2N, và dung dịch thu được tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ đã tách được làm khô bằng MgSO₄ và được cô dưới áp suất giảm. Lốp hữu cơ đặc được hoà tan trong 1mL pyridin, và hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và tiếp theo nước được bổ sung vào đó. Độ pH được điều chỉnh đến 3 bằng cách sử dụng HCl 2N, và dung dịch thu được tiếp theo chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ đã tách được làm khô bằng MgSO₄ và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,002g, hiệu suất 20%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,32 (1H, t), 7,13 (2H, m), 7,08 (1H, m), 7,02 (1H, s), 6,90 (1H, m), 4,81 (1H, m), 2,94 (2H, t), 2,55 (2H, t), 1,92-1,81 (8H, m), 1,64 (2H, m).

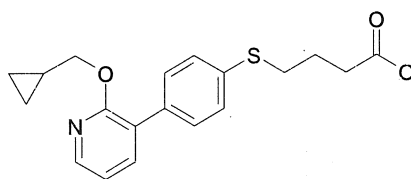
Ví dụ 123: axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,056g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 2-xyclopentoxo-3-iđo-pyridin (0,046g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 38 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,025g, hiệu suất 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,12 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,49 (2H, d), 7,36 (2H, d), 6,90 (1H, m), 5,50 (1H, m), 3,02 (2H, t), 2,56 (2H, t), 2,03-1,92 (4H, m), 1,84-1,60 (6H, m).

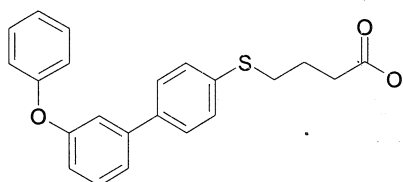
Ví dụ 124: axit 4-[4-(2-xyclopropylmetoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,08g, 0,29mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 2-xyclopropylmetoxy-3-iđo-pyridin (0,10g, 0,29mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 40 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 25%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,10 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,55 (2H, d), 7,38 (2H, d), 6,95 (1H, m), 4,20 (2H, d), 3,04-3,01 (2H, t), 2,57-2,54 (2H, t), 2,02-1,99 (2H, m), 1,27 (1H, m), 0,55 (2H, m), 0,33 (2H, m).

Ví dụ 125: axit 4-(3'-phenoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric

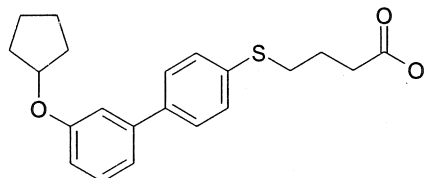


ethyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,03g, 0,11mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 1-bromo-3-phenoxy-benzen (0,03g, 0,12mmol) được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được

hợp chất nêu ở đề mục (0,005g, hiệu suất 16%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,48 (2H, d), 7,38-7,26 (6H, m), 7,25 (1H, s), 7,1 (1H, t), 7,05 (2H, d), 6,97 (1H, m), 3,00 (2H, t), 2,54 (2H, t), 1,98 (2H, m).

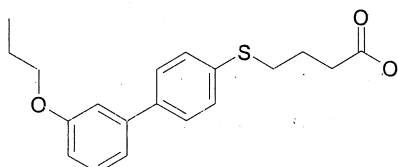
Ví dụ 126: axit 4-(3'-xyclopentyloxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



etyl este của axit 4-(3'-hydroxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric (0,056g, 0,17mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 149, bromo-xyclopentan (0,030mL) và Cs_2CO_3 (0,17g, 0,53mmol) được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 119 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,052g, hiệu suất 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,49 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,30 (1H, t), 7,12 (1H, m), 7,06 (1H, s), 6,85 (1H, m), 4,81 (1H, m), 3,01 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,00-1,81 (8H, m), 1,62 (2H, m).

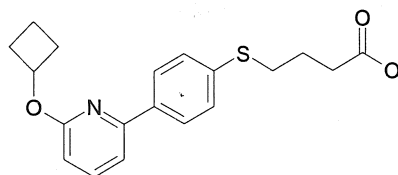
Ví dụ 127: axit 4-(3'-propoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



etyl este của axit 4-(3'-hydroxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric (0,053g, 0,17mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 149, 2-bromo-propan (0,023mL) và Cs_2CO_3 (0,16g, 0,50mmol) được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 119 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,045g, hiệu suất 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,50 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,32 (1H, t), 7,12 (1H, m), 7,09 (1H, s), 6,87 (1H, m), 3,97 (2H, t), 3,01 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,05 (3H, t).

Ví dụ 128: axit 4-[4-(6-xyclobutoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric

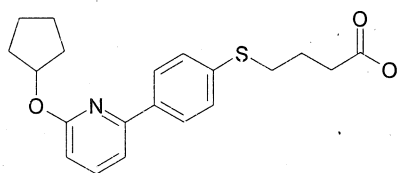


etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-

phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 2-clo-6-(xyclobutoxy)-pyridin (0,033g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 24 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,005g, hiệu suất 10%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,93 (2H, d), 7,59 (1H, t), 7,38 (2H, d), 7,28 (1H, d), 6,61 (1H, d), 5,26 (1H, m), 3,02 (2H, t), 2,56-2,53 (4H, m), 2,19 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,85 (1H, q), 1,73 (1H, m).

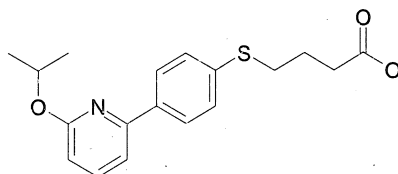
Ví dụ 129: axit 4-[4-(6-xyclopentyloxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 2-clo-6-(xyclopentoxypyridin (0,036g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 8 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,004g, hiệu suất 8%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,95 (2H, d), 7,57 (1H, t), 7,38 (2H, d), 7,26 (1H, d), 6,60 (1H, d), 5,50 (1H, m), 3,02 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,10-1,97 (4H, m), 1,82 (4H, m), 1,63 (2H, m).

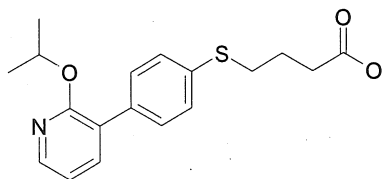
Ví dụ 130: axit 4-[4-(6-isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,031g, 0,09mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 2-bromo-6-isopropoxy-pyridin (0,021g, 0,10mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 228 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,011g, hiệu suất 37%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,94 (2H, d), 7,59 (1H, t), 7,38 (2H, d), 7,26 (1H, d), 6,60 (1H, d), 5,46 (1H, m), 3,02 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,39 (6H, d).

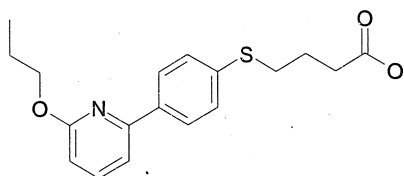
Ví dụ 131: axit 4-[4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,11g, 0,32mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 3-iodo-2-isopropoxy-pyridin (0,12g, 0,35mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 37 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,05g, hiệu suất 34%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,11 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,50 (2H, d), 7,35 (2H, d), 6,90 (1H, m), 5,38 (1H, m), 3,02 (2H, t), 2,56 (2H, t), 2,02 (2H, m), 1,33 (6H, d).

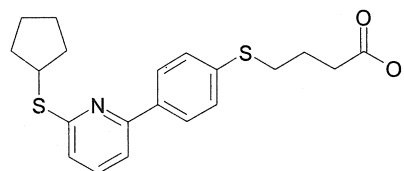
Ví dụ 132: axit 4-[4-(6-propoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,06g, 0,17mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 2-bromo-6-propoxy-pyridin (0,041g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 227 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 52%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,94 (2H, d), 7,59 (1H, t), 7,39 (2H, d), 7,28 (1H, d), 6,65 (1H, d), 4,36 (2H, t), 3,02 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,04 (3H, t).

Ví dụ 133: axit 4-[4-(6-xyclopentylsulfanyl-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric

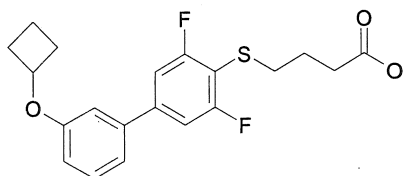


ethyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,06g, 0,17mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 2-bromo-6-xyclopentylsulfanyl-pyridin (0,049g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 234 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu

trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 28%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,95 (2H, d), 7,50 (1H, t), 7,40-7,38 (3H, m), 7,05 (1H, d), 4,17 (1H, m), 3,03 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,24 (2H, m), 2,00 (2H, m), 1,82-1,63 (6H, m).

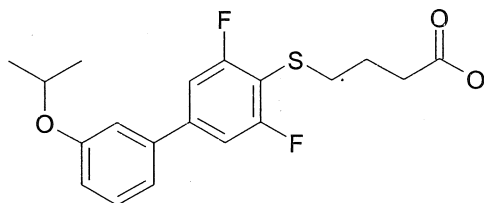
Ví dụ 134: axit 4-(3'-xyclobutoxy-3,5-điflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



3'-xyclobutoxy-3,4,5-triflo-biphenyl (0,02g, 0,07mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 163, Cs_2CO_3 (0,022g, 0,07mmol) và etyl este của axit 4-mercapto-butyric (0,01g, 0,07mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 161 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 137 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,001g, hiệu suất 4%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,32 (1H, t), 7,13 (2H, d), 7,12 (1H, m), 6,96 (1H, s), 6,84 (1H, m), 4,68 (1H, m), 2,94 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,47 (2H, m), 2,19 (2H, m), 1,87 (3H, m), 1,71 (1H, m).

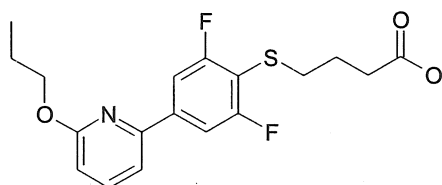
Ví dụ 135: axit 4-(3,5-điflo-3'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



3,4,5-Triflo-3'-isopropoxy-biphenyl (0,06g, 0,23mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 164, Cs_2CO_3 (0,074g, 0,23mmol) và etyl este của axit 4-mercapto-butyric (0,034g, 0,23mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 161 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 137 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,011g, hiệu suất 13%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,33 (1H, t), 7,13 (2H, d), 7,09 (1H, m), 7,04 (1H, s), 6,92 (1H, m), 4,60 (1H, m), 2,94 (2H, t), 2,55 (2H, t), 1,87 (2H, m), 1,35 (6H, d).

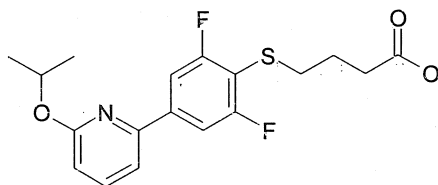
Ví dụ 136: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-propoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



2-Propoxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-pyridin (0,02g, 0,08mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 166, Cs_2CO_3 (0,028g, 0,08mmol) và etyl este của axit 4-mercapto-butyric (0,01g, 0,08mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 161 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 137 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,008g, hiệu suất 24%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,63-7,59 (3H, m), 7,27 (1H, d), 6,71 (1H, d), 4,35 (2H, t), 2,96 (2H, t), 2,54 (2H, t), 1,88-1,82 (4H, m), 1,05 (3H, t).

Ví dụ 137: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



Bước A: etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric

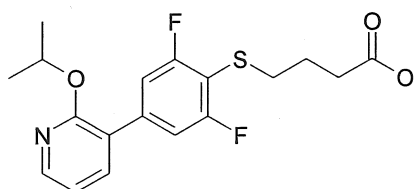
2-Isopropoxy-6-(3,4,5-trifluorophenyl)-pyridin (0,02g, 0,07mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 167 được hoà tan trong 1mL DMF, và Cs_2CO_3 (0,024g, 0,07mmol) và etyl este của axit 4-mercapto-butyric (0,011g, 0,07mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 161 được bổ sung vào đó. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 65°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ đã tách được làm khô bằng MgSO_4 và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,017g, hiệu suất 58%).

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric

etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,017g, 0,04mmol) thu được ở bước A được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,011g, hiệu suất 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,63-7,57 (3H, m), 7,23 (1H, d), 6,67 (1H, d), 5,44 (1H, m), 2,97 (2H, t), 2,55 (2H, t), 1,88 (2H, m), 1,40 (6H, d).

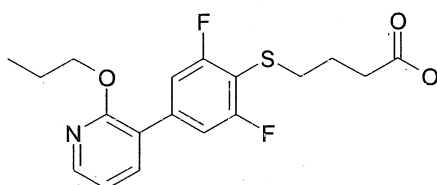
Ví dụ 138: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (1,22g, 3,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và 3-iodo-2-isopropoxy-pyridin (1,24g, 4,74mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 37 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,78g, hiệu suất 67%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,15 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,19 (2H, d), 6,93 (1H, m), 5,40 (1H, m), 2,96 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,90 (2H, m), 1,36 (6H, d).

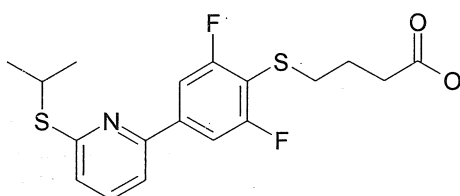
Ví dụ 139: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-propoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



2-Propoxy-3-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin (0,02g, 0,08mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 171, Cs_2CO_3 (0,027g, 0,08mmol) và ethyl este của axit 4-mercapto-butyric (0,012g, 0,08mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 161 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 137 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,009g, hiệu suất 30%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,16 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,20 (2H, d), 6,95 (1H, m), 4,32 (2H, t), 2,96 (2H, t), 2,54 (2H, t), 1,89 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,00 (3H, t).

Ví dụ 140: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropylsulfanyl-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric

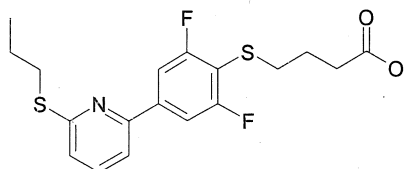


2-isopropylsulfanyl-6-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin (0,035g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 172, Cs_2CO_3 (0,04g, 0,12mmol) và ethyl este của axit 4-mercapto-butyric (0,018g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 161 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và

B của Ví dụ 137 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,022g, hiệu suất 46%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,62-7,53 (3H, m), 7,37 (1H, d), 7,13 (1H, d), 4,14 (1H, m), 2,98 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,89 (2H, m), 1,45 (6H, d).

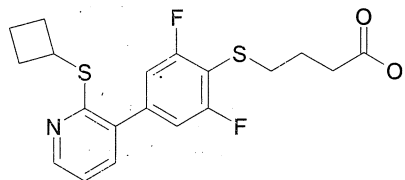
Ví dụ 141: axit 4-[2,6-điflo-4-(6-propylsulfanyl-pyridin-2-yl)-phenyl sulfanyl]-butyric



2-Propylsulfanyl-6-(3,4,5-trifluo-phenyl)-pyridin (0,03g, 0,11mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 173, Cs_2CO_3 (0,035g, 0,11mmol) và etyl este của axit 4-mercapto-butyric (0,016g, 0,11mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 161 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 137 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,024g, hiệu suất 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,62-7,53 (3H, m), 7,37 (1H, d), 7,16 (1H, d), 3,24 (2H, t), 2,98 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,92-1,77 (4H, m), 1,09 (3H, t).

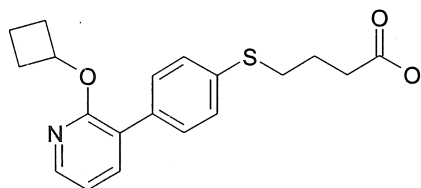
Ví dụ 142: axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenyl sulfanyl]-butyric



2-xyclobutylsulfanyl-3-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin (0,056g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 174, Cs_2CO_3 (0,093g, 0,19mmol) và etyl este của axit 4-mercapto-butyric (0,028g, 0,19mmol) Ví dụ điều chế 161 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 137 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,42 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,02 (3H, m), 4,42 (1H, m), 2,98 (2H, t), 2,58-2,48 (4H, m), 2,10-1,89 (6H, m).

Ví dụ 143: axit 4-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric

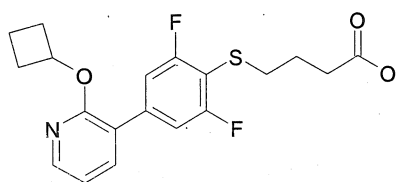


etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-

phenylsulfanyl]-butyric (0,018g, 0,05mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 2-xyclobutoxy-3-iodo-pyridin (0,016g, 0,06mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 200 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,004g, hiệu suất 23%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,09 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,52 (2H, d), 7,36 (2H, d), 6,91 (1H, m), 5,26 (1H, m), 3,02 (2H, t), 2,56-2,42 (4H, m), 2,15-1,99 (4H, m), 1,81 (1H, m), 1,67 (1H, m).

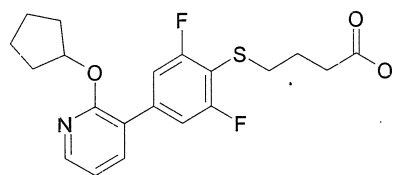
Ví dụ 144: axit 4-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenyl sulfanyl]-butyric



2-xyclobutoxy-3-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin (0,01g, 0,03mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 175, Cs₂CO₃ (0,012g, 0,03mmol) và etyl este của axit 4-mercapto-butyric (0,005g, 0,03mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 161 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 137 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,002g, hiệu suất 17%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,14 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,21 (2H, d), 6,95 (1H, m), 5,27 (1H, m), 2,97 (2H, t), 2,56-2,42 (4H, m), 2,12 (2H, m), 1,91-1,81 (3H, m), 1,69 (1H, m).

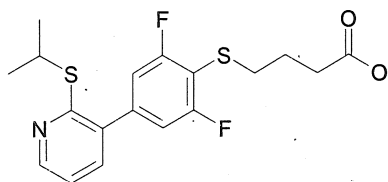
Ví dụ 145: axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenyl sulfanyl]-butyric



etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,063g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và 2-xyclopentoxo-3-iodo-pyridin (0,052g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 38 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,025g, hiệu suất 39%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,17 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,17 (2H, d), 6,92 (1H, m), 5,51 (1H, m), 2,96 (2H, t), 2,55 (2H, m), 1,98-1,87 (4H, m), 1,81-1,73 (4H, m), 1,63 (2H, m).

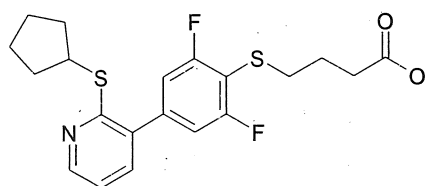
Ví dụ 146: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,02g, 0,05mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và 3-iodo-2-isopropylsulfanyl-pyridin (0,015g, 0,054mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 226 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,007g, hiệu suất 36%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,45 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,04-7,00 (3H, m), 4,06 (1H, m), 2,98 (2H, t), 2,57 (2H, t), 1,91 (2H, m), 1,34 (6H, d).

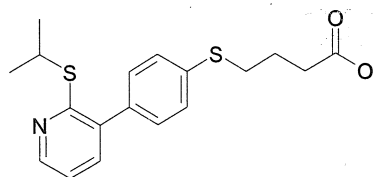
Ví dụ 147: axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-butyric



2-xyclopentylsulfanyl-3-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin (0,02g, 0,06mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 176, Cs_2CO_3 (0,02g, 0,06mmol) và etyl este của axit 4-mercapto-butyríc (0,01g, 0,06mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 161 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 137 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,007g, hiệu suất 26%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,44 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,03-7,01 (3H, m), 4,09 (1H, m), 2,98 (2H, t), 2,57 (2H, t), 2,18 (2H, m), 1,91 (2H, m), 1,72-1,52 (6H, m).

Ví dụ 148: axit 4-[4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric

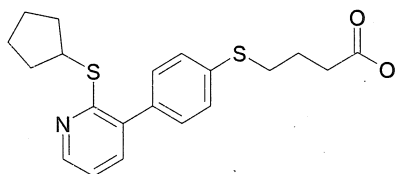


etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và

3-iodo-2-isopropylsulfanyl-pyridin (0,044g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 226 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,013g, hiệu suất 27%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, m), 7,39-7,32 (5H, m), 7,02 (1H, m), 4,04 (1H, m), 3,04 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,03 (2H, m), 1,34 (6H, d).

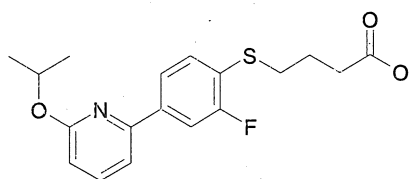
Ví dụ 149: axit 4-[4-(2-cyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 2-cyclopentylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,048g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 39 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,011g, hiệu suất 20%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, m), 7,39-7,32 (5H, m), 7,02 (1H, m), 4,04 (1H, m), 3,03 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,18 (2H, m), 2,02 (2H, m), 1,72-1,52 (6H, m).

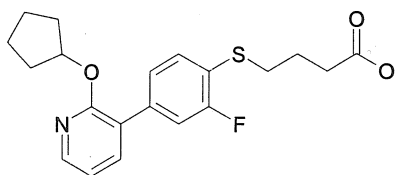
Ví dụ 150: axit 4-[2-flu-4-(6-isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flu-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 2-bromo-6-isopropoxy-pyridin (0,032g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 228 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,014g, hiệu suất 29%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,73-7,71 (2H, m), 7,59 (1H, t), 7,42 (1H, t), 7,25 (1H, m), 6,64 (1H, d), 5,45 (1H, m), 3,00 (2H, t), 2,54 (2H, t), 1,95 (2H, m), 1,38 (6H, d).

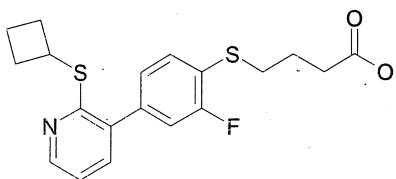
Ví dụ 151: axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-butyric



etyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 2-xyclopentoxy-3-iđo-pyridin (0,04g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 38 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,027g, hiệu suất 54%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,38 (1H, t), 7,29-7,27 (2H, m), 6,91 (1H, m), 5,50 (1H, m), 3,00 (2H, t), 2,55 (2H, t), 1,98-1,93 (4H, m), 1,86-1,59 (6H, m).

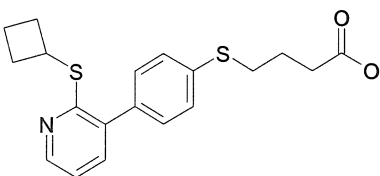
Ví dụ 152: axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-butyric



etyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 2-xyclobutylsulfanyl-3-iđo-pyridin (0,04g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,032g, hiệu suất 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40 (1H, m), 7,41 (1H, t), 7,33 (1H, m), 7,15 (2H, m), 7,02 (1H, m), 4,42 (1H, m), 3,02 (2H, t), 2,57 (2H, t), 2,55 (2H, m), 2,10-1,97 (6H, m).

Ví dụ 153: axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric

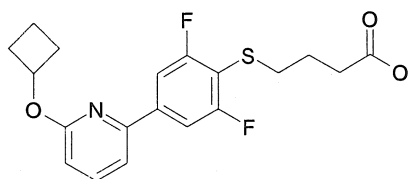


etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-

phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,046g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,015g, hiệu suất 29%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,38 (1H, m), 7,37-7,34 (5H, m), 7,02 (1H, m), 4,41 (1H, m), 3,03 (2H, t), 2,57 (2H, t), 2,54 (2H, m), 2,10-1,97 (6H, m).

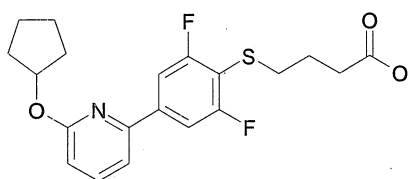
Ví dụ 154: axit 4-[4-(6-xyclobutoxy-pyridin-2-yl)-2,6-điflo-phenyl sulfanyl]-butyric



2-xyclobutoxy-6-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin (0,03g, 0,11mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 181, Cs_2CO_3 (0,035g, 0,11mmol) và etyl este của axit 4-mercapto-butyric (0,016g, 0,11mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 161 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 137 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,011g, hiệu suất 27%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,64-7,57 (3H, m), 7,27 (1H, d), 6,69 (1H, d), 5,26 (1H, m), 2,96 (2H, t), 2,57-2,51 (4H, m), 2,18 (2H, m), 1,87 (3H, m), 1,76 (1H, m).

Ví dụ 155: axit 4-[4-(6-xyclopentyloxy-pyridin-2-yl)-2,6-điflo-phenyl sulfanyl]-butyric

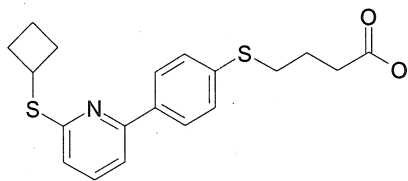


2-xyclopentyloxy-6-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin (0,035g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 182, Cs_2CO_3 (0,039g, 0,12mmol) và etyl este của axit 4-mercapto-butyric (0,018g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 161 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 137 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,016g, hiệu suất 34%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,62-7,58 (3H, m), 7,24 (1H, d), 6,67 (1H, d), 5,50 (1H, m), 2,96 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,03 (2H, m), 1,89-1,78 (6H, m), 1,65 (2H, m).

Ví dụ 156: axit 4-[4-(6-xyclobutylsulfanyl-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-

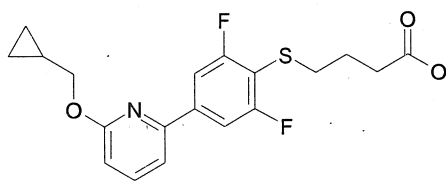
butyric



ethyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,011g, 0,03mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 2-bromo-6-xyclobutylsulfanyl-pyridin (0,008g, 0,03mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 233 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,003g, hiệu suất 27%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,94 (2H, d), 7,49 (1H, t), 7,40-7,37 (3H, m), 7,00 (1H, d), 4,44 (1H, m), 3,03 (2H, t), 2,63-2,53 (4H, m), 2,20-1,98 (6H, m).

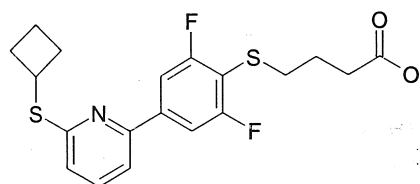
Ví dụ 157: axit 4-[4-(6-xyclopropylmethoxy-pyridin-2-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-butyric



2-xyclopropylmethoxy-6-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin (0,034g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 183, Cs_2CO_3 (0,04g, 0,12mmol) và ethyl este của axit 4-mercapto-butyríc (0,018g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 161 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 137 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,012g, hiệu suất 26%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,65 (1H, t), 7,59 (2H, d), 7,27 (1H, d), 6,76 (1H, d), 4,24 (2H, d), 2,96 (2H, t), 2,54 (2H, t), 1,87 (2H, m), 1,32 (1H, m), 0,64 (2H, m), 0,39 (2H, m).

Ví dụ 158: axit 4-[4-(6-xyclobutylsulfanyl-pyridin-2-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-butyric

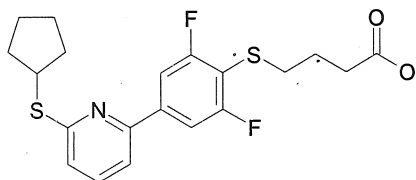


2-xyclobutylsulfanyl-6-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin (0,03g, 0,1mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 184, Cs_2CO_3 (0,033g, 0,1mmol) và ethyl este của axit 4-mercapto-butyríc (0,015g, 0,1mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 161 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và

B của Ví dụ 137 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,016g, 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,60 (2H, d), 7,53 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,07 (1H, d), 4,42 (1H, m), 2,98 (2H, t), 2,63-2,53 (4H, m), 2,20-2,10 (4H, m), 1,88 (2H, m).

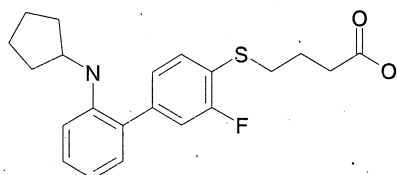
Ví dụ 159: axit 4-[4-(6-xyclopentylsulfanyl-pyridin-2-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-butyric



2-xyclopentylsulfanyl-6-(3,4,5-triflo-phenyl)-pyridin (0,04g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 185, Cs_2CO_3 (0,044g, 0,13mmol) và etyl este của axit 4-mercapto-butyríc (0,02g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 161 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 137 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,016g, hiệu suất 29%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,61 (2H, d), 7,53 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,13 (1H, d), 4,16 (1H, m), 2,97 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,24 (2H, m), 1,89-1,69 (8H, m)

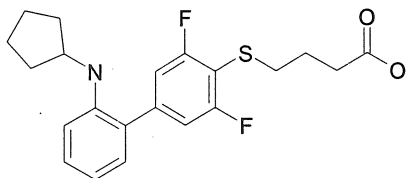
Ví dụ 160: axit 4-(2'-xyclopentylamino-3-flo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



etyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyríc (0,05g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và N-xyclopentyl-2-iodo-anilin (0,043g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 70 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,022g, hiệu suất 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,42 (1H, t), 7,23 (1H, m), 7,15 (2H, m), 7,02 (1H, m), 6,72 (2H, m), 3,77 (1H, m), 3,01 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,98 (4H, m), 1,60 (4H, m), 1,37 (2H, m).

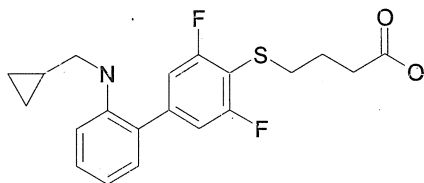
Ví dụ 161: axit 4-(2'-xyclopentylamino-3,5-điflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,06g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và N-xyclopentyl-2-iodo-anilin (0,05g, 0,17mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 70 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,013g, hiệu suất 21%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,23 (1H, m), 7,01 (3H, m), 6,72 (2H, m), 3,77 (1H, m), 2,97 (2H, t), 2,56 (2H, t), 2,03-1,89 (4H, m), 1,66-1,58 (4H, m), 1,40 (2H, m).

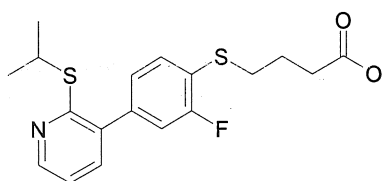
Ví dụ 162: axit 4-[2'-(xyclopropylmetyl-amino)-3,5-điflo-biphenyl-4-ylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,054g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và N-(xyclopropylmetyl)-2-iodo-anilin (0,042g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 73 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,011g, hiệu suất 21%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,25 (1H, m), 7,05 (3H, m), 6,74 (1H, t), 6,68 (1H, d), 2,96 (4H, m), 2,57 (2H, t), 1,91 (2H, m), 1,04 (1H, m), 0,49 (2H, m), 0,18 (2H, m).

Ví dụ 163: axit 4-[2-flo-4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenyl sulfanyl]-butyric

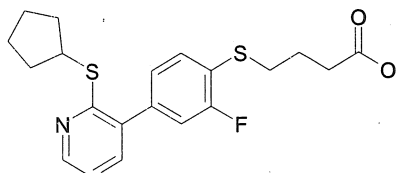


ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 3-iodo-2-isopropylsulfanyl-pyridin (0,057g, 0,2mmol) thu được trong Ví

dụ điều chế 226 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023g, hiệu suất 46%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,44 (1H, m), 7,44-7,35 (2H, m), 7,15 (2H, m), 7,05 (1H, m), 4,07 (1H, m), 3,01 (2H, t), 2,57 (2H, t), 1,99 (2H, m), 1,36 (6H, d).

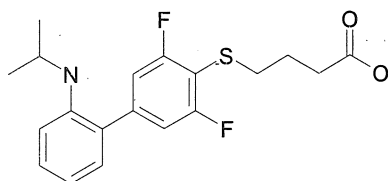
Ví dụ 164: axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2-flu-phenyl sulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flu-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,04g, 0,11mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 2-xyclopentylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,05g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 39 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,014g, hiệu suất 33%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,44 (1H, m), 7,43-7,35 (2H, m), 7,17 (2H, m), 7,05 (1H, m), 4,09 (1H, m), 3,01 (2H, t), 2,57 (2H, t), 2,18 (2H, m), 1,99 (2H, m), 1,73-1,53 (6H, m).

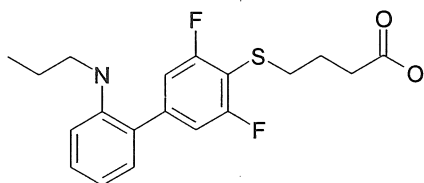
Ví dụ 165: axit 4-(3,5-điflu-2'-isopropylamino-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



ethyl este của axit 4-[2,6-điflu-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và 2-iodo-N-isopropyl-anilin (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 74 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,033g, hiệu suất 70%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,24 (1H, m), 7,02 (3H, m), 6,72 (2H, m), 3,64 (1H, m), 2,98 (2H, t), 2,58 (2H, t), 1,93 (2H, m), 1,17 (6H, d).

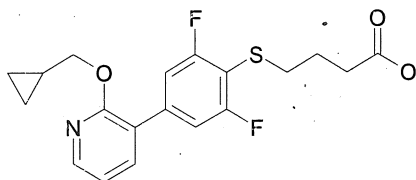
Ví dụ 166: axit 4-(3,5-điflu-2'-propylamino-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và 2-iodo-N-propyl-anilin (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 72 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023g, hiệu suất 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,25 (1H, m), 7,04 (3H, m), 6,73 (2H, m), 3,07 (2H, t), 2,97 (2H, t), 2,58 (2H, t), 1,91 (2H, m), 1,57 (2H, m), 0,94 (3H, t).

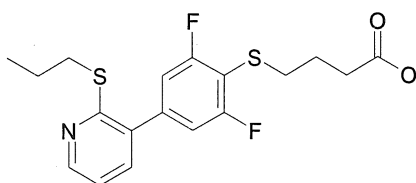
Ví dụ 167: axit 4-[4-(2-xyclopropylmethoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và 2-xyclopropylmethoxy-3-iodo-pyridin (0,07g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 40 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,025g, hiệu suất 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,15 (1H, m), 7,62 (1H, m), 7,24 (2H, d), 6,96 (1H, m), 4,23 (2H, d), 2,97 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,90 (2H, m), 1,29 (1H, m), 0,59 (2H, m), 0,34 (2H, m).

Ví dụ 168: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric

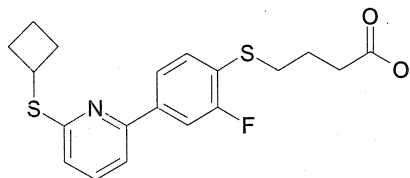


ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và 3-iodo-2-propylsulfanyl-pyridin (0,07g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 203 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu

suất 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,45 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,07-7,01 (3H, m), 3,15 (2H, t), 2,99 (2H, t), 2,58 (2H, t), 1,92 (2H, m), 1,71 (2H, m), 1,02 (3H, t).

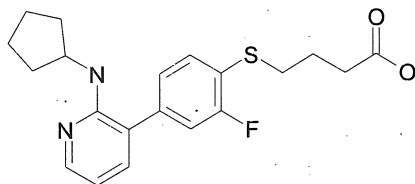
Ví dụ 169: axit 4-[4-(6-xyclobutylsulfanyl-pyridin-2-yl)-2-flo-phenyl sulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,04g, 0,11mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 2-clo-6-xyclobutylsulfanyl-pyridin (0,04g, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 19 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,009g, hiệu suất 21%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,74 (2H, m), 7,51 (1H, t), 7,43 (1H, t), 7,36 (1H, d), 7,03 (1H, d), 4,41 (1H, m), 3,02 (2H, t), 2,61-2,53 (4H, m), 2,21-2,07 (4H, m), 1,99 (2H, m).

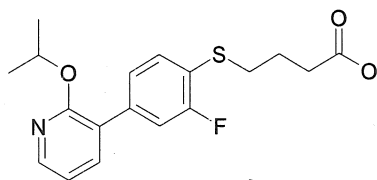
Ví dụ 170: axit 4-[4-(2-xyclopentylamino-pyridin-3-yl)-2-flo-phenyl sulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và N-xyclopentyl-3-iodo-pyridin-2-amin (0,06g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 64 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,016g, hiệu suất 32%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,44 (1H, t), 7,21 (1H, m), 7,12 (2H, m), 6,61 (1H, m), 4,32 (1H, m), 3,02 (2H, t), 2,56 (2H, t), 2,09-1,97 (4H, m), 1,61 (4H, m), 1,33 (2H, m).

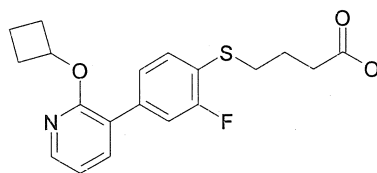
Ví dụ 171: axit 4-[2-flo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 3-iodo-2-isopropoxy-pyridin (0,053g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 37 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,019g, hiệu suất 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,13 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,39-7,30 (3H, m), 6,92 (1H, m), 5,40 (1H, m), 3,00 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,98 (2H, m), 1,35 (6H, d).

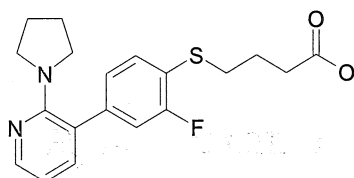
Ví dụ 172: axit 4-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 2-xyclobutoxy-3-iodo-pyridin (0,056g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 200 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,015g, hiệu suất 30%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,11 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,40-7,32 (3H, m), 6,93 (1H, m), 5,25 (1H, m), 3,01 (2H, t), 2,57-2,42 (4H, m), 2,11 (2H, m), 1,97 (2H, m), 1,82 (1H, m), 1,67 (1H, m).

Ví dụ 173: axit 4-[2-flo-4-(2-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric

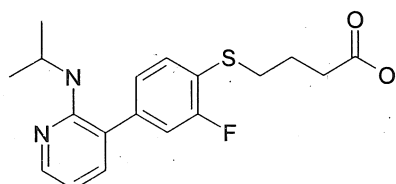


ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 3-iodo-2-pyrolidin-1-yl-pyridin (0,056g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 204 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong

các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,20 (1H, m), 7,40-7,36 (2H, m), 7,10-7,05 (2H, m), 6,71 (1H, m), 3,16 (4H, m), 3,01 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,97 (2H, m), 1,80 (4H, m).

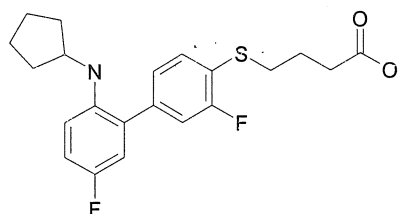
Ví dụ 174: axit 4-[2-flo-4-(2-isopropylamino-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 3-iodo-N-isopropyl-pyridin-2-amin (0,053g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 66 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,029g, hiệu suất 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,46 (1H, t), 7,24 (1H, m), 7,15-7,10 (2H, m), 6,62 (1H, m), 4,25 (1H, m), 3,04 (2H, t), 2,57 (2H, t), 2,00 (2H, m), 1,19 (6H, d).

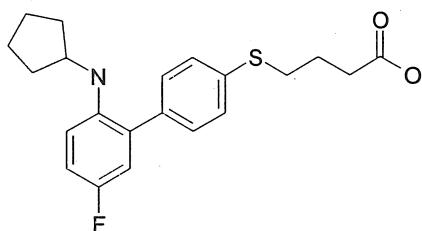
Ví dụ 175: axit 4-(2'-xyclopentylamino-3,5'-điflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và N-xyclopentyl-4-flo-2-iodo-anilin (0,046g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 82 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 39%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,43 (1H, t), 7,13 (2H, m), 6,92 (1H, m), 6,78 (1H, m), 6,62 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,01 (2H, t), 2,55 (2H, t), 1,99-1,91 (4H, m), 1,61 (4H, m), 1,36 (2H, m).

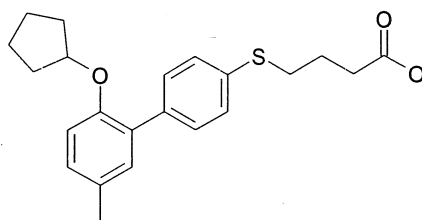
Ví dụ 176: axit 4-(2'-xyclopentylamino-5'-flo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



ethyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và N-xyclopentyl-4-flo-2-iodo-anilin (0,048g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 82 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,028g, hiệu suất 52%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,39 (2H, d), 7,29 (2H, d), 6,91 (1H, m), 6,79 (1H, m), 6,62 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,03 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,02-1,93 (4H, m), 1,59 (4H, m), 1,36 (2H, m).

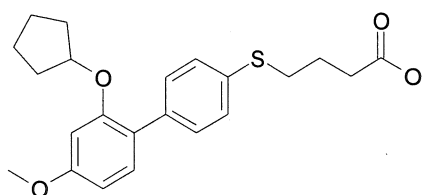
Ví dụ 177: axit 4-(2'-xyclopentyloxy-5'-metyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



ethyl este của axit 4-(2'-xyclopentyloxy-5'-metyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric (0,02g, 0,05mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 187 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,01g, hiệu suất 55%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,45 (2H, d), 7,34 (2H, d), 7,10 (1H, s), 7,04 (1H, m), 6,86 (1H, d), 4,67 (1H, m), 3,00 (2H, t), 2,53 (2H, t), 2,31 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,77 (4H, m), 1,64-1,53 (4H, m).

Ví dụ 178: axit 4-(2'-xyclopentyloxy-4'-metoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric

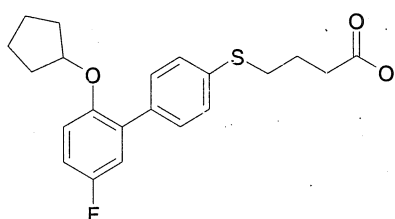


ethyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-

phenylsulfanyl]-butyric (0,025g, 0,07mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 1-bromo-2-xyclopentyloxy-4-metoxi-benzen (0,02g, 0,07mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 128 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,002g, hiệu suất 7%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,45 (2H, d), 7,34 (2H, d), 7,10 (1H, s), 7,04 (1H, d), 6,86 (1H, d), 4,67 (1H, m), 3,00 (2H, t), 2,53 (2H, t), 2,31 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,77 (4H, m), 1,64-1,53 (4H, m).

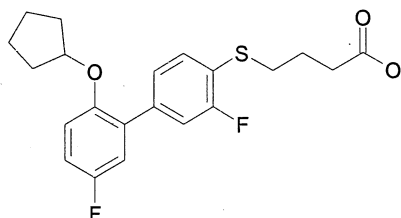
Ví dụ 179: axit 4-(2'-xyclopentyloxy-5'-flo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



ethyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 2-bromo-1-xyclopentyloxy-4-flo-benzen (0,04g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 129 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,003g, hiệu suất 5%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,43 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,02 (1H, m), 6,95 (1H, m), 6,88 (1H, m), 4,63 (1H, m), 3,01 (2H, t), 2,53 (2H, t), 1,99 (2H, m), 1,75 (4H, m), 1,63-1,52 (4H, m).

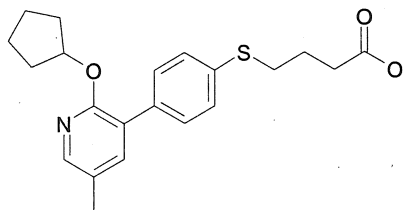
Ví dụ 180: axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,5'-điflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,1g, 0,27mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 2-bromo-1-xyclopentyloxy-4-flo-benzen (0,1g, 0,4mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 129 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,047g, hiệu suất 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,38 (1H, t), 7,27-7,24 (2H, m), 7,03 (1H, m), 6,97 (1H, m), 6,89 (1H, m), 4,66 (1H, m), 3,01 (2H, t), 2,55 (2H, t), 1,98 (2H, m), 1,79 (4H, m), 1,70-1,47 (4H, m).

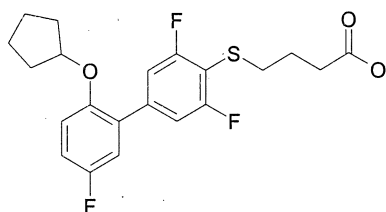
Ví dụ 181: axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,1g, 0,28mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và 3-bromo-2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin (0,11g, 0,43mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 131 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 28%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,91 (1H, s), 7,48 (2H, d), 7,40 (1H, s), 7,34 (2H, d), 5,44 (1H, m), 3,01 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,26 (3H, s), 2,01 (2H, m), 1,90 (2H, m), 1,78-1,58 (6H, m).

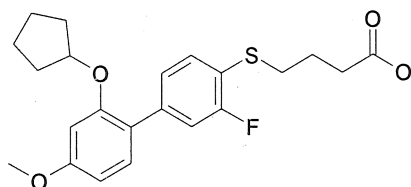
Ví dụ 182: axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,5,5'-triflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,036g, 0,09mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và 2-bromo-1-xyclopentyloxy-4-flo-benzen (0,026g, 0,1mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 129 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,002g, hiệu suất 4%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,11 (2H, d), 7,02 (2H, m), 6,89 (1H, m), 4,68 (1H, m), 2,95 (2H, t), 2,53 (2H, m), 1,89-1,79 (6H, m), 1,66-1,58 (4H, m).

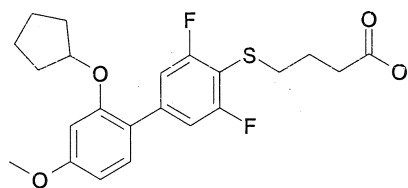
Ví dụ 183: axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3-flo-4'-metoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 1-bromo-2-xyclopentyloxy-4-metoxy-benzen (0,04g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 128 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,005g, hiệu suất 9%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,38 (1H, t), 7,28-7,21 (4H, m), 6,53 (1H, m), 4,74 (1H, m), 3,83 (3H, s), 2,98 (2H, t), 2,55 (2H, t), 1,99 (2H, m), 1,84 (4H, m), 1,71-1,58 (4H, m).

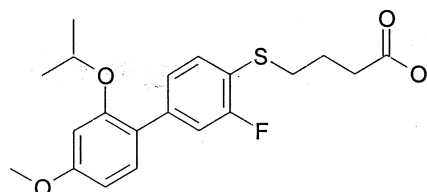
Ví dụ 184: axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,5-điflo-4'-metoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và 1-bromo-2-xyclopentyloxy-4-metoxy-benzen (0,04g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 128 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,004g, hiệu suất 7%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,22 (1H, m), 7,10 (2H, d), 6,55 (2H, m), 4,76 (1H, m), 3,84 (3H, s), 2,94 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,91-1,86 (6H, m), 1,71 (2H, m), 1,62 (2H, m).

Ví dụ 185: axit 4-(3-flo-2'-isopropoxy-4'-metoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric

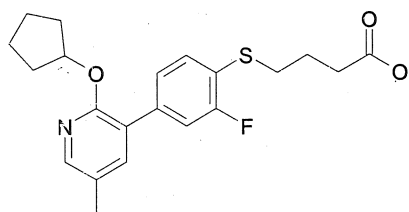


ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế

180 và 1-bromo-2-isopropoxy-4-metoxi-benzen (0,04g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 132 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,007g, hiệu suất 13%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,37 (1H, t), 7,30-7,22 (3H, m), 6,56 (2H, m), 4,47 (1H, m), 3,84 (3H, s), 2,99 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,96 (2H, m), 1,29 (6H, d).

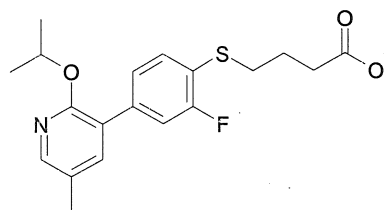
Ví dụ 186: axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 3-bromo-2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin (0,05g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 131 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,018g, hiệu suất 34%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,96 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,38 (1H, t), 7,31-7,25 (2H, m), 5,47 (1H, m), 3,00 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,27 (3H, s), 1,98-1,93 (4H, m), 1,78-1,61 (6H, m).

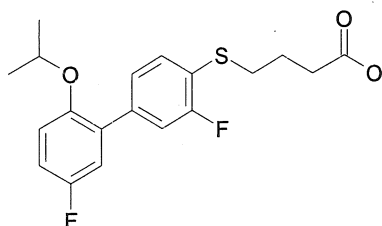
Ví dụ 187: axit 4-[2-flo-4-(2-isopropoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 3-bromo-2-isopropoxy-5-metyl-pyridin (0,05g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 133 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,017g, hiệu suất 34%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,94 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,41 (1H, t), 7,38-7,30 (2H, m), 5,34 (1H, m), 3,00 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,27 (3H, s), 1,97 (2H, m), 1,32 (6H, d).

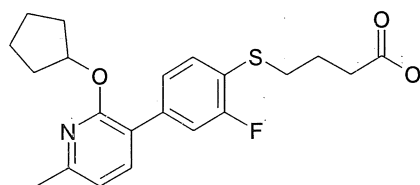
Ví dụ 188: axit 4-(3,5'-điflo-2'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 2-bromo-4-flo-1-isopropoxy-benzen (0,05g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 134 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,39 (1H, t), 7,33-7,27 (2H, m), 7,05-6,90 (3H, m), 4,33 (1H, m), 3,01 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,97 (2H, m), 1,24 (6H, d).

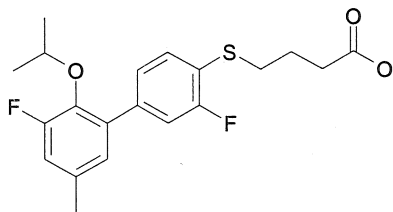
Ví dụ 189: axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-6-metyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 3-bromo-2-xyclopentyloxy-6-metyl-pyridin (0,05g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 136 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,011g, hiệu suất 20%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,39 (2H, m), 7,01 (2H, m), 6,55 (1H, d), 5,34 (1H, m), 2,99 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,39 (3H, s), 2,01-1,91 (4H, m), 1,81 (4H, m), 1,62 (2H, m).

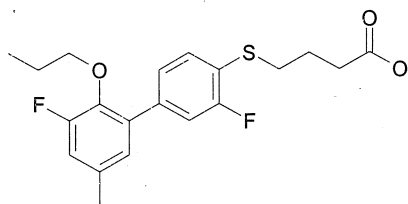
Ví dụ 190: axit 4-(3,3'-điflo-2'-isopropoxy-5'-metyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 1-bromo-3-flo-2-isopropoxy-5-metyl-benzen (0,05g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 138 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,022g, hiệu suất 43%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,39 (1H, t), 7,31 (2H, m), 6,91 (2H, m), 3,97 (1H, m), 2,99 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,33 (3H, s), 1,94 (2H, m), 1,05 (6H, d).

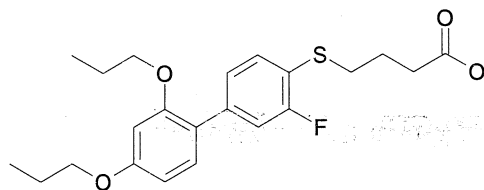
Ví dụ 191: axit 4-(3,3'-điflo-5'-metyl-2'-propoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 1-bromo-3-flo-5-metyl-2-propoxy-benzen (0,05g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 139 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 39%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,39 (1H, t), 7,26 (2H, m), 6,91 (2H, m), 3,72 (2H, t), 2,99 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,31 (3H, s), 1,94 (2H, m), 1,55 (2H, m), 0,82 (3H, t).

Ví dụ 192: axit 4-(3-flo-2',4'-dipropoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric

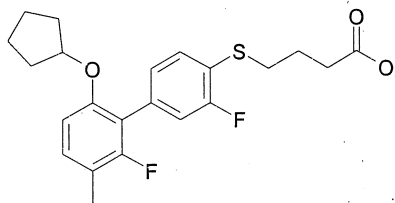


ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 1-bromo-2,4-dipropoxy-benzen (0,056g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 140 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong

các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,033g, hiệu suất 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,37 (1H, t), 7,28-7,21 (3H, m), 6,53 (2H, m), 3,93 (4H, m), 2,98 (2H, t), 2,55 (2H, t), 1,95 (2H, m), 1,87-1,72 (4H, m), 1,05 (3H, m), 0,98 (3H, m).

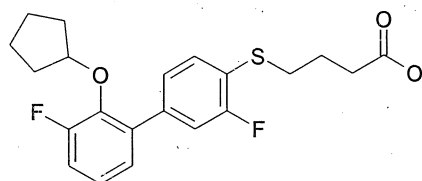
Ví dụ 193: axit 4-(6'-xyclopentyloxy-3,2'-điflo-3'-metyl-biphenyl-4-yl sulfanyl)-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 2-bromo-1-xyclopentyloxy-3-flo-4-metyl-benzen (0,056g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 142 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,035g, hiệu suất 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,41 (1H, t), 7,31-7,26 (2H, m), 6,89-6,83 (2H, m), 4,03 (1H, m), 3,00 (2H, t), 2,56 (2H, t), 2,31 (3H, s), 1,94 (2H, m), 1,57 (4H, m), 1,40 (4H, m).

Ví dụ 194: axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,3'-điflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric

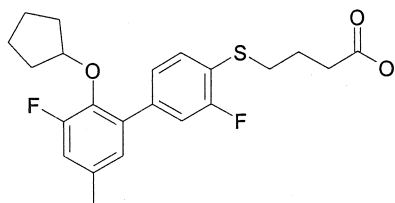


ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 1-bromo-2-xyclopentyloxy-3-flo-benzen (0,053g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 144 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,01g, hiệu suất 18%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,42 (1H, t), 7,30-7,21 (4H, m), 7,01 (1H, t), 4,84 (1H, m), 2,99 (2H, t), 2,55 (2H, t), 1,99-1,83 (8H, m), 1,64 (2H, m).

Ví dụ 195: axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,3'-điflo-5'-metyl-biphenyl-4-

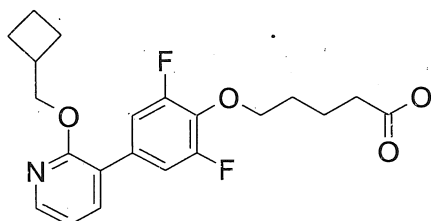
ylsulfanyl)-butyric



ethyl este của axit 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 1-bromo-2-xyclopentyloxy-3-flu-5-metyl-benzen (0,053g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 145 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,025g, hiệu suất 45%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,40 (1H, t), 7,38-7,26 (2H, m), 6,91 (2H, m), 4,46 (1H, m), 2,99 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,32 (3H, s), 1,94 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,47-1,39 (6H, m).

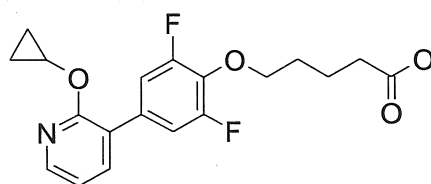
Ví dụ 196: axit 5-[4-(2-xyclobutylmetoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-pentanoic



2-xyclobutylmetoxy-3-iđo-pyridin (0,040g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 61 và ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,053g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,029g, hiệu suất 54%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 8,14 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,16 (2H, m), 6,94 (1H, m), 4,33 (2H, d), 4,20 (2H, t), 2,79 (1H, m), 2,48 (2H, t), 2,14 (2H, m), 2,00-1,80 (8H, m)

Ví dụ 197: axit 5-[4-(2-xyclopropoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-pentanoic

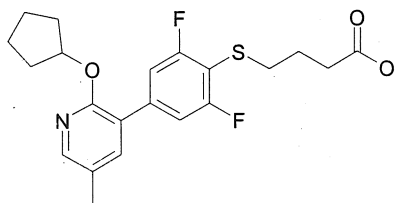


2-xyclopropoxy-3-iđo-pyridin (0,040g, 0,15mmol) thu được trong Ví

dự điều chế 62 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,059g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,024g, hiệu suất 43%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,23 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,07 (2H, m), 7,00 (1H, m), 4,34 (1H, m), 4,18 (2H, t), 2,48 (2H, t), 1,89 (4H, m), 0,82 (2H, m), 0,75 (2H, m)

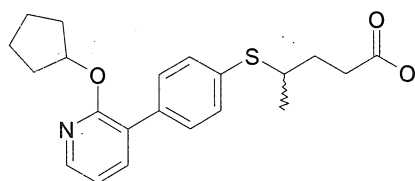
Ví dụ 198: axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-butyric



etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và 3-bromo-2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin (0,05g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 131 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,97 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,16 (2H, d), 5,47 (1H, m), 2,95 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,27 (3H, s), 1,92 (4H, m), 1,88-1,62 (6H, m).

Ví dụ 199: axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic

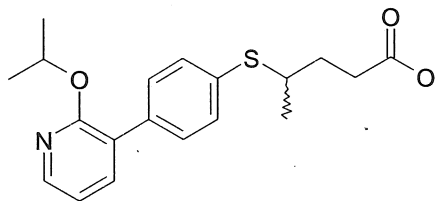


etyl este của axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic (0,01g, 0,02mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 191 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,005g, hiệu suất 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,12 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,49 (2H, d), 7,41 (2H, d), 6,90 (1H, m), 5,49 (1H, m), 3,29 (1H, m), 2,59 (2H, t), 1,93-1,91 (4H, m), 1,82-1,59 (6H, m), 1,34 (3H, d).

Ví dụ 200: axit 4-[4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-

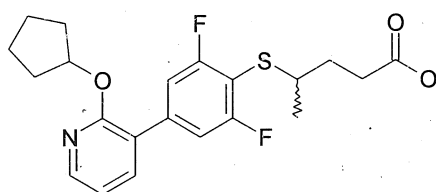
pentanoic



ethyl este của axit (E)-4-[4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pent-2-enoic (0,025g, 0,07mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 193 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 191 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,005g, hiệu suất 20%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,11 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,51 (2H, d), 7,42 (2H, d), 6,90 (1H, m), 5,38 (1H, m), 3,29 (1H, m), 2,60 (2H, t), 1,93 (2H, m), 1,34 (9H, m).

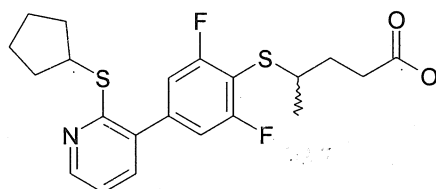
Ví dụ 201: axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-pentanoic



ethyl este của axit (E)-4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-pent-2-enoic (0,04g, 0,09mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 197 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 191 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,01g, hiệu suất 26%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,17 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,19 (2H, d), 6,93 (1H, m), 5,51 (1H, m), 3,31 (1H, m), 2,62 (2H, t), 1,94 (2H, m), 1,86-1,73 (6H, m), 1,63 (2H, m), 1,30 (3H, d).

Ví dụ 202: axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenyl sulfanyl]-pentanoic

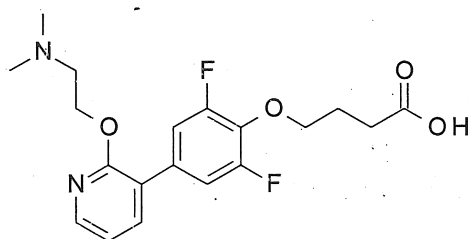


ethyl este của axit (E)-4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-pent-2-enoic (0,04g, 0,09mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 199 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 191 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,005g,

hiệu suất 12%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,44 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,03 (3H, m), 4,08 (1H, m), 3,32 (1H, m), 2,62 (2H, t), 2,19 (2H, m), 1,87 (2H, m), 1,71-1,51 (6H, m), 1,30 (3H, d).

Ví dụ 203: axit 4-[4-[2-(2-dimethylaminoethoxy)-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[2-(2-dimethylaminoethoxy)-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoat

2-[(3-iodo-2-pyridyl)oxy]-N,N-dimethyl-etanamin (0,117g, 0,4mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 206 và etyl este của axit 4-[2,6-diflo-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,163g, 0,44mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06g, hiệu suất 37%).

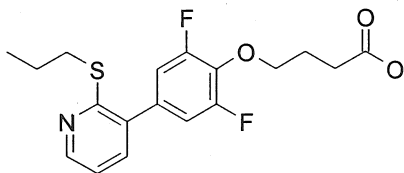
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,22 (2H, m), 6,96 (1H, m), 4,49 (2H, t), 4,21 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,72 (2H, t), 2,59 (2H, t), 2,31 (6H, s), 2,11 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-[2-(2-dimethylaminoethoxy)-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy] butanoic

Etyl 4-[4-[2-(2-dimethylaminoethoxy)-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy] butanoat (0,06g, 0,15mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 38%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ 8,14 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,21 (2H, m), 7,08 (1H, m), 4,63 (2H, t), 2,19 (2H, t), 3,23 (2H, t), 2,63 (6H, s), 2,40 (2H, t), 2,02 (2H, m)

Ví dụ 204: axit 4-[2,6-diflo-4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butanoic



Bước A: etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butanoic

3-iodo-2-propylsulfanyl-pyridin (0,114g, 0,410mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 203 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaboran-2-yl)phenoxy]butyric (0,142g, 0,383mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được hoà tan trong 2mL natri cacbonat 2M trong dung dịch nước và 4mL 1,2-đimetoxyetan, và khí N₂ được nạp vào đó trong 5 phút. Bis(triphenylphosphin)paladi(II) điclorua (0,013g, 0,019mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch thu được được pha loãng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ khan và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: EtOAc/Hex = 1/4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,113g, hiệu suất 74%).

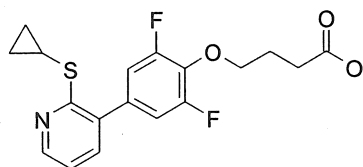
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,42(1H, m), 7,32(1H, m), 7,01(3H, m), 4,22(2H, t), 4,15(2H, q), 3,13(2H, t), 2,58(2H, t), 2,11(2H, m), 1,68(2H, m), 1,25(3H, t), 1,01(3H, t)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butanoic

etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butanoic (0,026g, 0,065mmol) thu được ở bước A được hoà tan trong THF/MeOH/nước (1:1:1, 3mL). NaOH 1N (12mg, 0,50mmol) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, hỗn hợp thu được được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được pha loãng bằng nước. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 2-3 bằng cách sử dụng HCl 1N, và dung dịch thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ khan và được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: EtOAc/Hex = 1/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,014g, hiệu suất 58%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,43(1H, m), 7,32(1H, m), 7,01(3H, m), 4,26(2H, t), 3,14(2H, t), 2,68(2H, t), 2,14(2H, m), 1,69(2H, m), 1,02(3H, t)

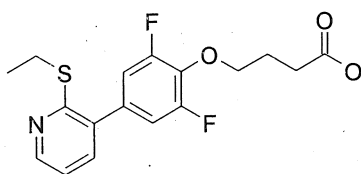
Ví dụ 205: axit 4-[4-(2-xyclopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butanoic



2-cyclopropylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,06g, 0,21mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 239 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaboran-2-yl)phenoxy]butyric (0,074g, 0,202mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 38%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,52(1H, m), 7,34(1H, m), 7,09(1H, m), 6,95(2H, m), 4,25(2H, m), 2,67(2H, t), 2,40(1H, m), 2,12(2H, m), 1,07(2H, m), 0,59(2H, m)

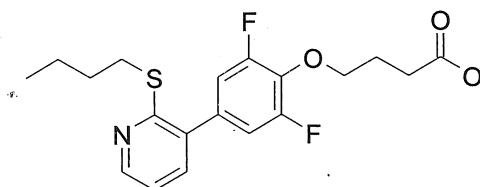
Ví dụ 206: axit 4-[4-(2-ethylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butanoic



2-Ethylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,098g, 0,369mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 240 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaboran-2-yl) phenoxy]butyric (0,127g, 0,345mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 35%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,45(1H, m), 7,34(1H, m), 7,05(1H, m), 6,99(2H, m), 4,26(2H, t), 3,17(2H, q), 2,68(2H, t), 2,13(2H, m), 1,33(3H, t)

Ví dụ 207: axit 4-[4-(2-butylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butanoic

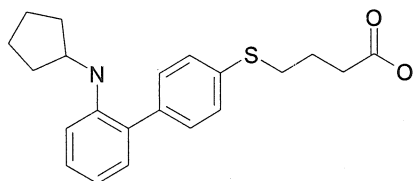


2-Butylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,102g, 0,347mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 241 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaboran-2-yl)phenoxy]butyric (0,12g, 0,325mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,052g, hiệu suất 39%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,43(1H, m), 7,33(1H, d), 7,04(1H, m), 6,99(2H,

m), 4,26(2H, t), 3,17(2H, t), 2,68(2H, t), 2,14(2H, m), 1,66(2H, m), 1,44(2H, m), 0,93(3H, t)

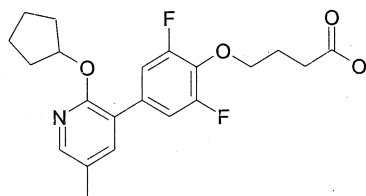
Ví dụ 208: axit 4-(2'-xyclopentylamino-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric.



ethyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 159 và N-xyclopentyl-2-iđo-anilin (0,045g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 70 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 40%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,39 (2H, d), 7,33 (2H, d), 7,21 (1H, t), 7,03 (1H, m), 6,72 (2H, m), 3,77 (1H, m), 3,03 (2H, t), 2,56 (2H, t), 2,03-1,95 (4H, m), 1,61 (4H, m), 1,38 (2H, m).

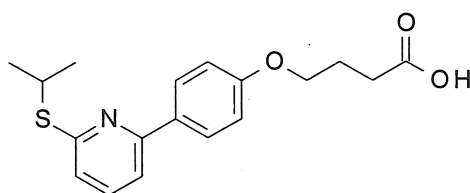
Ví dụ 209: axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric



ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,05g, 0,13mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 và 3-bromo-2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin (0,05g, 0,20mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 131 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,027g, hiệu suất 2%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,95 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,12 (2H, d), 5,46 (1H, m), 4,22 (2H, t), 2,66 (2H, t), 2,27 (3H, s), 2,12 (2H, m), 1,92 (2H, m), 1,80-1,72 (4H, m), 1,62 (2H, m).

Ví dụ 210: axit 4-[4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butanoat

etyl este của axit 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,143g, 0,43mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 1 và 2-clo-6-isopropylsulfanyl-pyridin (0,03g, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 125 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,036g, hiệu suất 62%).

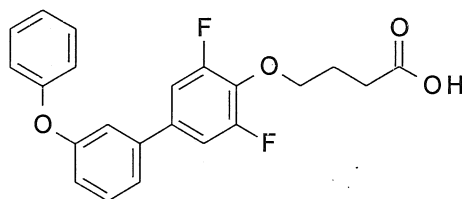
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,97 (2H, d), 7,48 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,95 (2H, d), 4,14 (3H, m), 4,07 (2H, t), 2,53 (2H, t), 2,14 (2H, m), 1,46 (6H, d), 1,26 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butanoic

Etyl 4-[4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butanoat (0,036g, 0,1mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,019g, hiệu suất 57%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,98 (2H, d), 7,48 (1H, t), 7,35 (1H, m), 7,02 (1H, m), 6,96 (2H, m), 4,16 (1H, m), 4,09 (2H, t), 2,61 (2H, t), 2,14 (2H, m), 1,46 (6H, d)

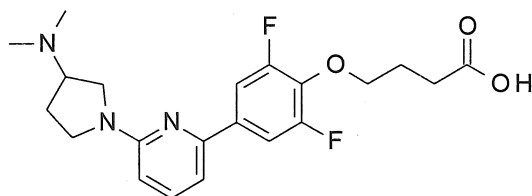
Ví dụ 211: axit 4-[2,6-diflo-4-(3-phenoxyphenyl)phenoxy]butanoic



etyl este của axit 4-[2,6-diflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,090g, 0,24mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 và 1-bromo-3-phenoxy-benzen (0,06g, 0,24mmol) được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,078g, hiệu suất 80%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,36 (3H, m), 7,23 (1H, m), 7,13 (2H, m), 7,08 (2H, m), 7,04 (2H, m), 6,99 (1H, m), 4,21 (2H, t), 2,66 (2H, t), 2,11 (2H, m)

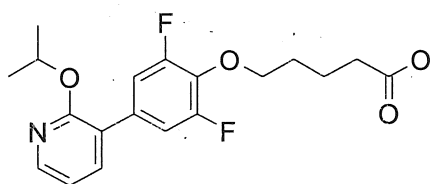
Ví dụ 212: axit 4-[4-[6-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic



1-(6-clo-2-pyridyl)-N,N-dimetyl-pyrolidin-3-amin (0,04g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 124 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,066g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,3mg, hiệu suất 5%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,43 (3H, m), 6,88 (1H, m), 6,31 (1H, m), 4,21 (2H, t), 3,85 (1H, m), 3,74 (1H, m), 3,48 (2H, m), 3,17 (1H, m), 2,56 (2H, t), 2,47 (6H, s), 2,27 (1H, m), 2,24 (1H, m), 2,08 (2H, m)

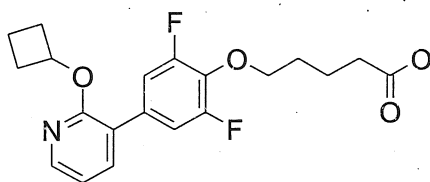
Ví dụ 213: axit 5-[2,6-điflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-pentanoic



3-iodo-2-isopropoxy-pyridin (0,040g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 37 và etyl 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,058g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 225 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,038g, hiệu suất 68%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8,13 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,16 (2H, m), 6,92 (1H, m), 5,41 (1H, m), 4,20 (2H, t), 2,49 (2H, t), 1,89 (4H, m), 1,36 (6H, d)

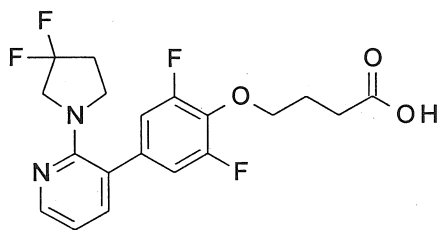
Ví dụ 214: axit 5-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-pentanoic



2-cyclobutoxy-3-iodo-pyridin (0,040g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 200 và etyl 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,056g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 225 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,033g, hiệu suất 60%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) 8,12 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,18 (2H, m), 6,94 (1H, m), 5,28 (1H, m), 4,20 (2H, t), 2,48 (4H, m), 2,13 (2H, m), 1,89 (5H, m), 1,72 (1H, m)

Ví dụ 215: axit 4-[4-[2-(3,3-điflopyrrolidin-1-yl)-3-pyridyl]-2,6-điflophenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[4-[2-(3,3-điflopyrrolidin-1-yl)-3-pyridyl]-2,6-điflophenoxy]butanoat

Etyl 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butanoat (0,09g, 0,27mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 109 và 3,3-điflopyrrolidin hydroclorua (0,11g, 0,8mmol) được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 72 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,007g, hiệu suất 6%).

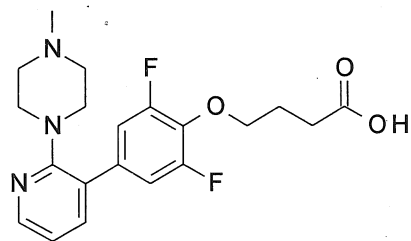
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,20 (1H, m), 7,38 (1H, m), 6,98 (2H, m), 6,84 (1H, m), 4,24 (2H, t), 4,16 (2H, q), 4,45 (4H, m), 2,59 (2H, t), 2,27 (2H, m), 2,13 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[4-[2-(3,3-điflopyrrolidin-1-yl)-3-pyridyl]-2,6-điflophenoxy] butanoic

Etyl 4-[4-[2-(3,3-điflopyrrolidin-1-yl)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy] butanoat (0,007g, 0,016mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,006g, hiệu suất 98%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,21 (1H, m), 7,38 (1H, m), 6,95 (2H, m), 6,8 (1H, m), 4,25 (2H, t), 3,43 (4H, m), 2,68 (2H, t), 2,28 (2H, m), 2,14 (2H, m)

Ví dụ 216: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl]phenoxy] butanoat

Etyl 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butanoat (0,09g, 0,27mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 109 và 1-metylpiperazin (0,088g, 0,8mmol) được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 72 để thu

được hợp chất nêu ở đề mục (0,007g, hiệu suất 6%).

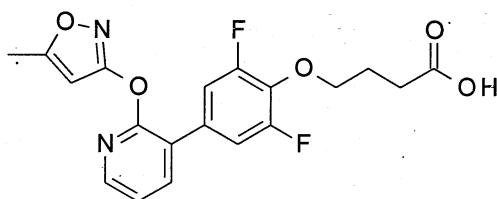
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,23 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,16 (2H, m), 6,92 (1H, m), 4,23 (2H, t), 4,17 (2H, q), 3,14 (4H, m), 2,60 (2H, t), 2,40 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,11 (2H, m), 1,27 (3H, t).

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)-3-pyridyl]phenoxy] butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(4-metylpipezazin-1-yl)-3-pyridyl]phenoxy] butanoat (0,007g, 0,016mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0013g, hiệu suất 20%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,21 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,08 (2H, m), 6,91 (1H, m), 4,26 (2H, t), 3,23 (4H, m), 2,62 (4H, m), 2,52 (2H, t), 2,39 (3H, s), 2,07 (2H, m).

Ví dụ 217: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(5-metylisoxazol-3-yl)oxy-3-pyridyl]phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(5-metylisoxazol-3-yl)oxy-3-pyridyl]phenoxy]butanoat

3-[(3-iodo-2-pyridyl)oxy]-5-metyl-isoxazol (0,15g, 0,5mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 205 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,20g, 0,54mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,14g, hiệu suất 67%).

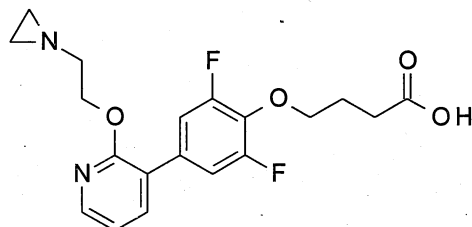
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,21 (1H, m), 7,75 (1H, m), 7,20 (3H, m), 6,02 (1H, s), 4,23 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,58 (2H, t), 2,43 (3H, s), 2,12 (2H, m), 1,27 (3H, t).

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(5-metylisoxazol-3-yl)oxy-3-pyridyl]phenoxy] butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(5-metylisoxazol-3-yl)oxy-3-pyridyl]phenoxy] butanoat (0,14g, 0,33mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1g, hiệu suất 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,21 (1H, m), 7,74 (1H, m), 7,17 (3H, m), 6,02 (1H, s), 4,25 (2H, t), 2,67 (2H, t), 2,43 (3H, s), 2,12 (2H, m)

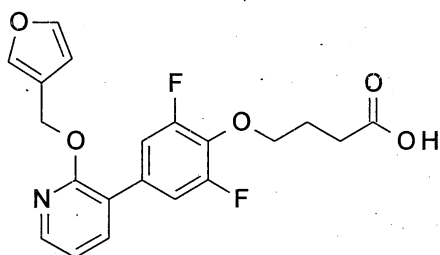
Ví dụ 218: axit 4-[4-[2-[2-(aziridin-1-yl)etoxy]-3-pyridyl]-2,6-điflophenoxy]butanoic



2-[2-(Aziridin-1-yl)etoxy]-3-iodo-pyridin (0,095g, 0,33mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 207 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,133g, 0,36mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 và Bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,001g, hiệu suất 0,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4) δ 8,11 (1H, m), 7,72 (1H, m), 7,25 (2H, m), 7,04 (1H, m), 4,51 (2H, m), 4,18 (2H, t), 2,67 (2H, t), 2,45 (2H, t), 2,02 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,34 (2H, m)

Ví dụ 219: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(3-furylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(3-furylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]butanoat

2-(3-Furylmetoxy)-3-iodo-pyridin (0,107g, 0,36mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 208 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,10g, 0,27mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,058g, hiệu suất 51%).

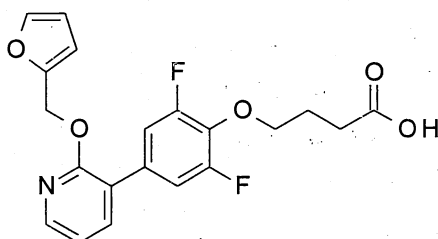
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,17 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,48 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,14 (2H, m), 6,98 (1H, m), 6,47 (1H, m), 5,34 (2H, s), 4,21 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,58 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(3-furylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(3-furylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]butanoat (0,058g, 0,14mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,054g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,18 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,48 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,14 (2H, m), 6,98 (1H, m), 6,47 (1H, m), 5,33 (2H, s), 4,23 (2H, t), 2,67 (2H, t), 2,11 (2H, m)

Ví dụ 220: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(2-furylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(2-furylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]butanoat

2-(2-Furylmetoxy)-3-iodo-pyridin (0,12g, 0,4mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 209 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,18g, 0,49mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,108g, hiệu suất 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,17 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,13 (2H, m), 7,00 (1H, m), 6,41 (1H, m), 6,35 (1H, m), 5,42 (2H, s), 4,20 (2H, m), 4,14 (2H, q), 2,57 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,27 (3H, t)

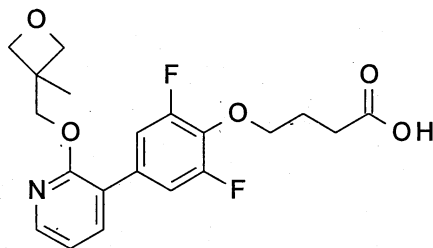
Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(2-furylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(2-furylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]butanoat (0,108g, 0,26mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,077g, hiệu suất 76%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,17 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,14 (2H, m), 7,00 (1H, m), 6,42 (1H, m), 6,35 (1H, m), 5,42 (2H, s), 4,21 (2H, t), 2,66 (2H, t), 2,10 (2H, m)

Ví dụ 221: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-3-

pyridyl]phenoxy]butanoic



Bước A: Ethyl 4-[2,6-điflo-4-[2-[(3-metyloxetan-3-yl)methoxy]-3-pyridyl]phenoxy]butanoat

3-iodo-2-[(3-metyloxetan-3-yl)methoxy]pyridin (0,12g, 0,4mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 210 và ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,18g, 0,49mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,10g, hiệu suất 59%).

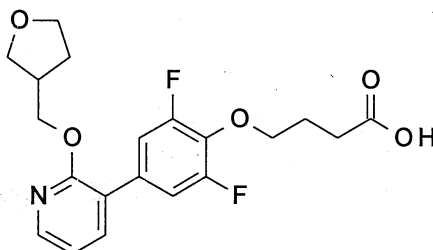
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,15 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,15 (2H, m), 7,00 (1H, m), 4,58 (2H, d), 4,48 (2H, s), 4,42 (2H, d), 4,23 (2H, t), 4,16 (2H, q), 2,59 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,39 (3H, s), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-[(3-metyloxetan-3-yl)methoxy]-3-pyridyl]phenoxy]butanoic

Ethyl 4-[2,6-điflo-4-[2-[(3-metyloxetan-3-yl)methoxy]-3-pyridyl]phenoxy]butanoat (0,10g, 0,24mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,047g, hiệu suất 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,15 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,13 (2H, m), 7,00 (1H, m), 4,62 (2H, d), 4,43 (4H, m), 4,27 (2H, t), 2,63 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,40 (3H, s)

Ví dụ 222: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-3-pyridyl]phenoxy]butanoic



Bước A: Ethyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]-3-pyridyl]phenoxy]butanoat

3-iodo-2-(tetrahydrofuran-3-yl)methoxy]pyridin (0,12g, 0,4mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 211 và ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,18g, 0,49mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15g, hiệu suất 89%).

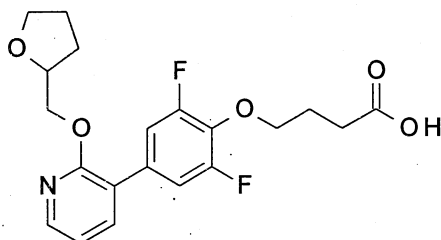
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,14 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,13 (2H, m), 6,98 (1H, m), 4,38 (1H, m), 4,28 (1H, m), 4,22 (2H, t), 4,16 (2H, q), 3,88 (2H, m), 3,78 (1H, m), 3,65 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,59 (2H, t), 2,11 (3H, m), 1,73 (1H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy] butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy] butanoat (0,15g, 0,36mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,11g, hiệu suất 79%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,14 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,11 (2H, m), 6,99 (1H, m), 4,38 (1H, m), 4,26 (3H, m), 3,89 (2H, m), 3,78 (1H, m), 3,64 (1H, m), 2,74 (1H, m), 2,67 (2H, t), 2,12 (3H, m), 1,74 (1H, m)

Ví dụ 223: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic



Bước A: Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]butanoat

3-iodo-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)pyridin (0,12g, 0,4mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 212 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,18g, 0,49mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,13g, hiệu suất 77%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,31 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,20 (2H, m), 6,96 (1H, m), 4,40 (2H, m), 4,29 (1H, m), 4,21 (2H, t), 4,16 (2H, q), 3,89 (1H, m), 3,79 (1H, m), 2,59 (2H, t), 2,10 (2H, m), 2,01 (1H, m), 1,90 (2H, m), 1,77 (1H, m), 1,27 (3H, t)

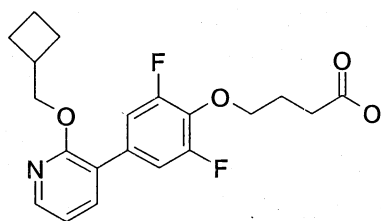
Bước B: axit 4-[2,6-điflo-4-[2-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)-3-

pyridyl]phenoxy] butanoic

Etyl 4-[2,6-điflo-4-[2-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy] butanoat (0,13g, 0,31mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,10g, hiệu suất 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,13 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,18 (2H, m), 6,97 (1H, m), 4,42 (1H, m), 4,36 (1H, m), 4,30 (1H, m), 4,24 (2H, t), 3,88 (1H, m), 3,81 (1H, m), 2,66 (2H, t), 2,11 (2H, m), 2,03 (1H, m), 1,90 (2H, m), 1,77 (1H, m)

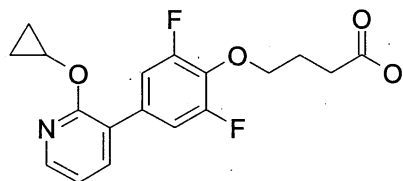
Ví dụ 224: axit 4-[4-(2-xyclobutylmetoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric



2-xyclobutylmetoxy-3-iodo-pyridin (0,040g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 61 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,051g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,025g, hiệu suất 48%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,16 (2H, m), 6,94 (1H, m), 4,32 (2H, t), 4,24 (2H, t), 2,77 (1H, m), 2,69 (2H, t), 2,13 (4H, m), 1,88 (4H, m)

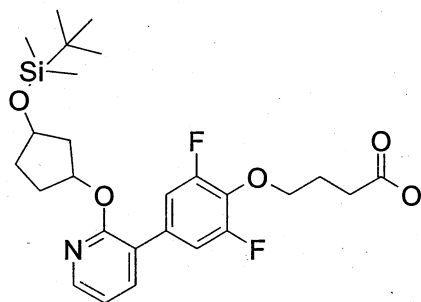
Ví dụ 225: axit 4-[4-(2-xyclopropoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric



2-xyclopropoxy-3-iodo-pyridin (0,040g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 62 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,051g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,025g, hiệu suất 52%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,23 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,07 (2H, m), 6,98 (1H, m), 4,35 (1H, m), 4,24 (2H, t), 2,68 (2H, t), 2,12 (2H, m), 0,82 (4H, m)

Ví dụ 226: axit 4-(4-{2-[3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-xyclopentyloxy]-pyridin-3-yl}-2,6-điflo-phenoxy)-butyric



Bước A: etyl este của axit 4-(4-{2-[3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-xyclopentyloxy]-pyridin-3-yl}-2,6-điflo-phenoxy)-butyric

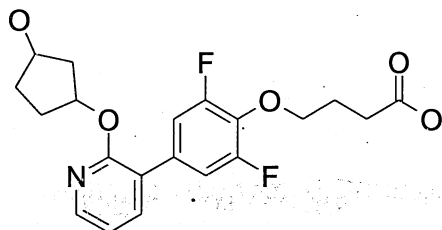
2-[3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-xyclopentyloxy]-3-iodo-pyridin (0,10g, 0,24mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 213 và etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]butyric (0,088g, 0,24mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 2 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,12g, hiệu suất 94%).

Bước B: axit 4-(4-{2-[3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-xyclopentyloxy]-pyridin-3-yl}-2,6-điflo-phenoxy)-butyric

etyl este của axit 4-(4-{2-[3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-xyclopentyloxy]-pyridin-3-yl}-2,6-điflo-phenoxy)-butyric (20mg, 0,04mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (15mg, hiệu suất 79%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,13 (2H, m), 6,92 (1H, m), 5,59 (1H, m), 4,41 (1H, m), 4,24 (2H, t), 2,69 (2H, t), 2,28 (1H, m), 2,13 (2H, m), 2,03 (3H, m), 1,75 (1H, m), 1,61 (1H, m), 0,91 (9H, s), 0,08 (6H, s)

Ví dụ 227: axit 4-{2,6-điflo-4-[2-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-butyric



Bước A: etyl este của axit 4-{2,6-điflo-4-[2-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-butyric

etyl este của axit 4-(4-{2-[3-(*tert*-butyl-đimetyl-silanyloxy)-xyclopentyloxy]-pyridin-3-yl}-2,6-điflo-phenoxy)-butyric (0,10g, 0,19mmol)

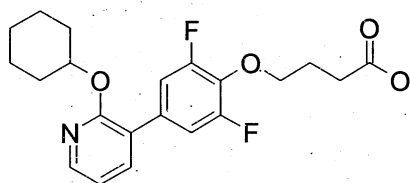
thu được ở Bước A của Ví dụ 226 được hoà tan trong 1mL tetrahydrofuran. TBAF (0,28mL, 0,28mmol, 1,0 M trong THF) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Việc chiết được thực hiện bằng nước và etyl axetat, và dung dịch thu được được rửa bằng nước muối. Dung dịch thu được được làm khô bằng MgSO_4 , được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (60mg, hiệu suất 76%).

Bước B: axit 4-{2,6-điflo-4-[2-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-butyric

etyl este của axit 4-{2,6-điflo-4-[2-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-butyric (55mg, 0,13mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (45mg, hiệu suất 88%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,15 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,11 (2H, m), 6,94 (1H, m), 5,64 (1H, m), 4,50 (1H, m), 4,25 (2H, t), 2,68 (2H, t), 2,28 (1H, m), 2,13 (5H, m), 1,83 (1H, m), 1,66 (1H, m)

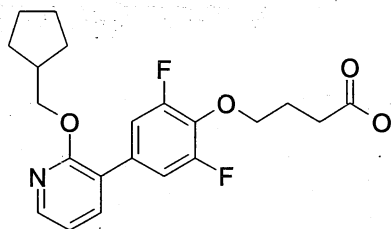
Ví dụ 228: axit 4-[4-(2-xyclohexyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric



Xyclohexanol (45mg, 0,45mmol) và axit 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butyric (70mg, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 56 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (40mg, hiệu suất 45%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,13 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,18 (2H, m), 6,92 (1H, m), 5,18 (1H, m), 4,24 (2H, t), 2,69 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,58 (3H, m), 1,45 (2H, m), 1,35 (1H, m)

Ví dụ 229: axit 4-[4-(2-xyclopentylmetoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric

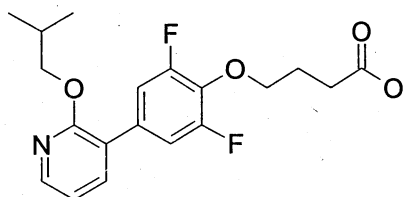


Xyclopentyl-metanol (45mg, 0,45mmol) và axit 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-

pyridyl)phenoxy]butyric (70mg, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 56 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (55mg, hiệu suất 62%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,18 (2H, m), 6,95 (1H, m), 4,24 (4H, m), 2,69 (2H, t), 2,37 (1H, m), 2,13 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,62 (4H, m), 1,36 (2H, m)

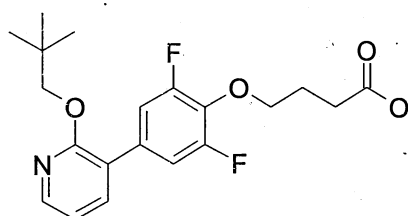
Ví dụ 230: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-isobutoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric



2-metyl-propan-1-ol (33mg, 0,45mmol) và axit 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butyric (70mg, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 56 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (50mg, hiệu suất 61%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,17 (2H, m), 6,95 (1H, m), 4,25 (2H, t), 4,13 (2H, d), 2,69 (2H, t), 2,13 (3H, m), 1,00 (6H, d)

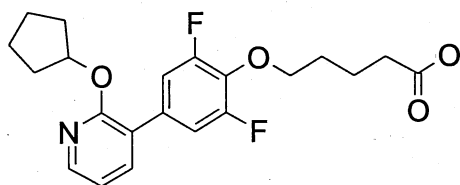
Ví dụ 231: axit 4-{4-[2-(2,2-đimetyl-propoxy)-pyridin-3-yl]-2,6-điflo-phenoxy}-butyric



2,2-Đimetyl-propan-1-ol (40mg, 0,45mmol) và axit 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butyric (70mg, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 56 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (40mg, hiệu suất 47%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,15 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,18 (2H, m), 6,95 (1H, m), 4,25 (2H, t), 4,02 (2H, s), 2,69 (2H, t), 2,13 (2H, m), 0,98 (9H, s)

Ví dụ 232: axit 5-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-pentanoic



Bước A: etyl este của axit 5-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-pentanoic

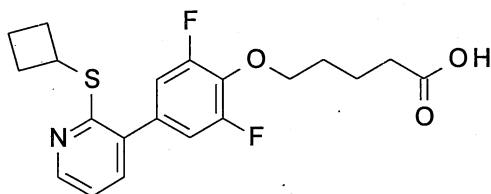
5-bromo-pentanoic etyl este của axit (43mg, 0,21mmol) và 4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenol (50mg, 0,17mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 55 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước C của Ví dụ điều chế 2 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (50mg, hiệu suất 69%).

Bước B: axit 5-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-pentanoic

etyl este của axit 5-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-pentanoic (45mg, 0,11mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (36mg, hiệu suất 86%).

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,15 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,15 (2H, m), 6,92 (1H, m), 5,51 (1H, m), 4,19 (2H, t), 2,47 (2H, t), 2,00~1,70 (10H, m), 1,64 (2H, m)

Ví dụ 233: axit 5-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]pentanoic



Bước A: Etyl 5-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]pentanoat

2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,064g, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 và etyl 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,095g, 0,247mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 225 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,07g, hiệu suất 75%).

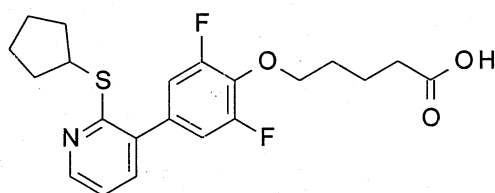
^1H -NMR (CDCl_3) δ 8,40 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,02 (1H, m), 6,98 (2H, m), 4,42 (1H, m), 4,21 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,51 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,04 (4H, m), 1,86 (4H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 5-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]pentanoic

Etyl 5-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]pentanoat (0,07g, 0,16mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,065g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,03 (1H, m), 6,97 (2H, m), 4,43 (1H, m), 4,21 (2H, t), 2,52 (4H, m), 2,10 (4H, m), 1,90 (4H, m)

Ví dụ 234: axit 5-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy] pentanoic



Bước A: Etyl 5-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy] pentanoat

2-xyclopentylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,067g, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 39 và etyl 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,095g, 0,25mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 225 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,057g, hiệu suất 59%).

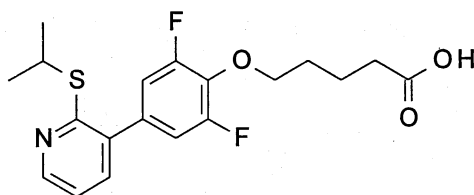
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,43 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,02 (1H, m), 6,98 (2H, m), 4,20 (2H, t), 4,16 (2H, q), 4,11 (1H, m), 2,40 (2H, t), 2,20 (2H, m), 1,86 (4H, m), 1,73 (2H, m), 1,62 (4H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 5-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]pentanoic

Etyl 5-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]pentanoat (0,057g, 0,13mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,051g, hiệu suất 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,43 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,03 (1H, m), 6,97 (2H, m), 4,21 (2H, t), 4,10 (1H, m), 2,48 (2H, t), 2,20 (2H, m), 1,89 (4H, m), 1,72 (2H, m), 1,60 (4H, m)

Ví dụ 235: axit 5-[2,6-điflo-4-(2-isopropylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy] pentanoic



Bước A: Etyl 5-[2,6-điflo-4-(2-isopropylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]pentanoat

3-iodo-2-isopropylsulfanyl-pyridin (0,062g, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 226 và etyl 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,095g, 0,25mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 225 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,063g, hiệu suất 70%).

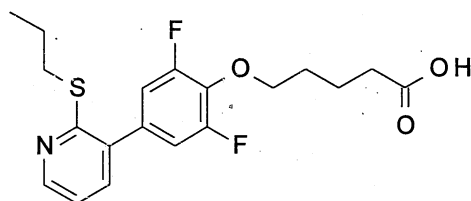
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,44 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,03 (1H, m), 6,97 (2H, m), 4,20 (2H, t), 4,15 (2H, q), 4,07 (1H, m), 2,41 (2H, t), 1,87 (4H, m), 1,37 (6H, d), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 5-[2,6-điflo-4-(2-isopropylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]pentanoic

Etyl 5-[2,6-điflo-4-(2-isopropylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]pentanoat (0,063g, 0,155mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,058g, hiệu suất 98%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,44 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,02 (1H, m), 6,96 (2H, m), 4,21 (2H, t), 4,06 (1H, m), 2,48 (2H, t), 1,89 (4H, m), 1,36 (6H, d)

Ví dụ 236: axit 5-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]pentanoic



Bước A: Etyl 5-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]pentanoat

3-iodo-2-propylsulfanyl-pyridin (0,062g, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 203 và etyl 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,095g, 0,25mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 225 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,04g, hiệu suất 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,43 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,03 (1H, m), 6,99 (2H, m)

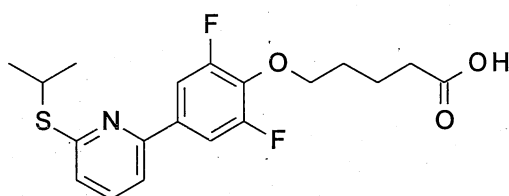
m), 4,20 (2H, t), 4,14 (2H, q), 3,15 (2H, t), 2,39 (2H, t), 1,86 (4H, m), 1,69 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,02 (3H, t)

Bước B: axit 5-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]pentanoic

Etyl 5-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]pentanoat (0,04g, 0,1mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,022g, hiệu suất 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,43 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,03 (1H, m), 6,99 (2H, m), 4,2 (2H, t), 3,14 (2H, t), 2,49 (2H, t), 1,89 (4H, m), 1,67 (2H, m), 1,02 (3H, t)

Ví dụ 237: axit 5-[2,6-điflo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]pentanoic



Bước A: Etyl 5-[2,6-điflo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]pentanoat

2-clo-6-isopropylsulfanyl-pyridin (0,05g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 125 và etyl 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,098g, 0,25mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 225 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,068g, hiệu suất 65%).

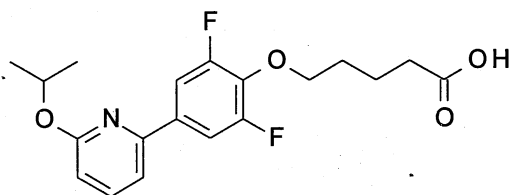
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,58 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,31 (1H, d), 7,08 (1H, d), 4,20 (2H, t), 4,14 (3H, m), 2,40 (2H, t), 1,85 (4H, m), 1,47 (6H, d), 1,26 (3H, t)

Bước B: axit 5-[2,6-điflo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]pentanoic

Etyl 5-[2,6-điflo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]pentanoat (0,068g, 0,16mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,046g, hiệu suất 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,59 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,31 (1H, d), 7,08 (1H, d), 4,22 (2H, t), 4,14 (1H, m), 2,47 (2H, t), 1,87 (4H, m), 1,48 (6H, d)

Ví dụ 238: axit 5-[2,6-điflo-4-(6-isopropoxy-2-pyridyl)phenoxy]pentanoic



Bước A: Etyl 5-[2,6-điflo-4-(6-isopropoxy-2-pyridyl)phenoxy]pentanoat 2-clo-6-isopropoxy-pyridin (0,039g, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 21 và etyl 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,098g, 0,25mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 225 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 29 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,079g, hiệu suất 89%).

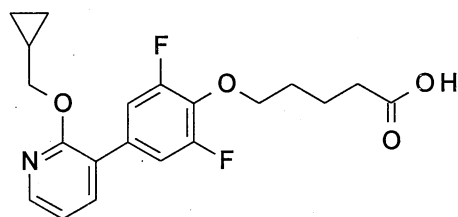
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,57 (3H, m), 7,19 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,45 (1H, m), 4,19 (2H, t), 4,14 (2H, q), 2,40 (2H, t), 1,85 (4H, m), 1,40 (6H, d), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 5-[2,6-điflo-4-(6-isopropoxy-2-pyridyl)phenoxy]pentanoic

Etyl 5-[2,6-điflo-4-(6-isopropoxy-2-pyridyl)phenoxy]pentanoat (0,079g, 0,2mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,070g, hiệu suất 96%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,58 (3H, m), 7,19 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,44 (1H, m), 4,20 (2H, t), 2,47 (2H, t), 1,87 (4H, m), 1,40 (6H, d)

Ví dụ 239: axit 5-[4-[2-(xyclopropylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]pentanoic



Bước A: Etyl 5-[4-[2-(xyclopropylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy] pentanoat

2-xyclopropylmetoxy-3-iodo-pyridin (0,062g, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 40 và etyl 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,095g, 0,25mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 225 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,072g, hiệu suất 79%).

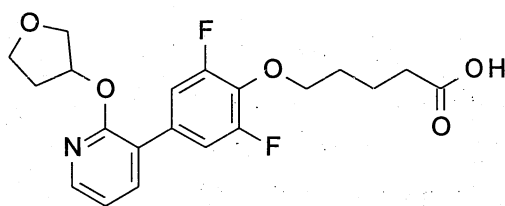
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,12 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,22 (2H, m), 6,95 (1H, m), 4,22 (2H, d), 4,19 (2H, t), 4,14 (2H, q), 2,40 (2H, t), 1,85 (4H, m), 1,26 (4H, m), 0,60 (2H, m), 0,35 (2H, m)

Bước B: axit 5-[4-[2-(xyclopropylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy] pentanoic

Etyl 5-[4-[2-(xyclopropylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy] pentanoat (0,072g, 0,18mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,067g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,13 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,21 (2H, m), 6,94 (1H, m), 4,21 (4H, m), 2,48 (2H, t), 1,88 (4H, m), 1,30 (1H, m), 0,60 (2H, m), 0,34 (2H, m)

Ví dụ 240: axit 5-[2,6-điflo-4-(2-tetrahydrofuran-3-yloxy-3-pyridyl) phenoxy]pentanoic



Bước A: Etyl 5-[2,6-điflo-4-(2-tetrahydrofuran-3-yloxy-3-pyridyl)phenoxy] pentanoat

3-iodo-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-pyridin(0,066g, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 59 và etyl 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,095g, 0,25mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 225 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06g, hiệu suất 63%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,12 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,14 (2H, m), 6,97 (1H, m), 5,63 (1H, m), 4,19 (2H, t), 4,14 (2H, q), 4,10 (1H, m), 3,93 (3H, m), 2,40 (2H, t), 2,25 (1H, m), 2,15 (1H, m), 1,85 (4H, m), 1,26 (3H, t)

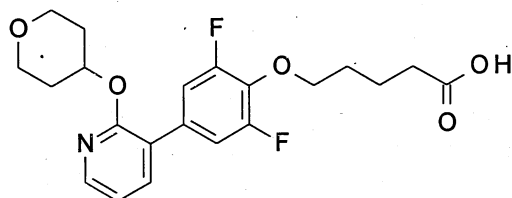
Bước B: axit 5-[2,6-điflo-4-(2-tetrahydrofuran-3-yloxy-3-pyridyl)phenoxy] pentanoic

Etyl 5-[2,6-điflo-4-(2-tetrahydrofuran-3-yloxy-3-pyridyl)phenoxy] pentanoat (0,06g, 0,14mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,055g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,12 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,12 (2H, m), 6,98 (1H,

m), 5,65 (1H, m), 4,21 (2H, t), 4,07 (1H, m), 3,93 (3H, m), 2,46 (2H, t), 2,25 (1H, m), 2,15 (1H, m), 1,86 (4H, m)

Ví dụ 241: axit 5-[2,6-điflo-4-(2-tetrahydropyran-4-yloxy-3-pyridyl)phenoxy]pentanoic



Bước A: Etyl 5-[2,6-điflo-4-(2-tetrahydropyran-4-yloxy-3-pyridyl)phenoxy] pentanoat

3-iodo-2-(tetrahydropyran-4-yloxy)-pyridin (0,069g, 0,22mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 58 và etyl 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]pentanoat (0,095g, 0,25mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 225 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,071g, hiệu suất 72%).

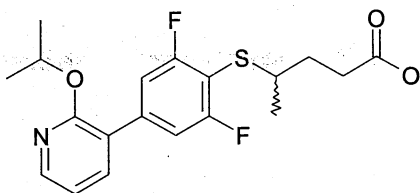
¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,12 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,15 (2H, m), 6,95 (1H, m), 5,37 (1H, m), 4,20 (2H, t), 4,14 (2H, q), 3,91 (2H, m), 3,63 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,06 (2H, m), 1,85 (6H, m), 1,27 (3H, t)

Bước B: axit 5-[2,6-điflo-4-(2-tetrahydropyran-4-yloxy-3-pyridyl)phenoxy] pentanoic

Etyl 5-[2,6-điflo-4-(2-tetrahydropyran-4-yloxy-3-pyridyl)phenoxy] pentanoat (0,071g, 0,16mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,054g, hiệu suất 83%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,12 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,15 (2H, m), 6,95 (1H, m), 5,38 (1H, m), 4,21 (2H, t), 3,90 (2H, m), 3,64 (2H, m), 2,47 (2H, t), 2,06 (2H, m), 1,88 (4H, m), 1,80 (2H, m)

Ví dụ 242: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl] -pentanoic

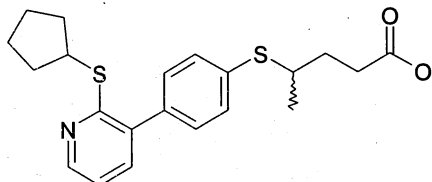


etyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic (0,015g, 0,04mmol) thu được trong Ví dụ điều chế

219 được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,008g, hiệu suất 57%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,16 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,21 (2H, d), 6,93 (1H, m), 5,40 (1H, m), 3,31 (1H, m), 2,62 (2H, m), 1,86 (2H, m), 1,36 (6H, d), 1,31 (3H, d).

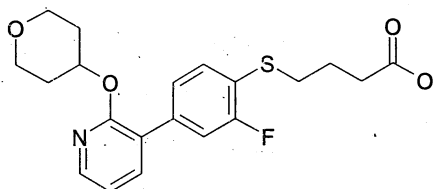
Ví dụ 243: axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic



ethyl este của axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic (0,004g, 0,01mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 217 được phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,002g, hiệu suất 54%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, m), 7,42 (2H, d), 7,35 (3H, m), 7,02 (1H, m), 4,06 (1H, m), 3,31 (1H, m), 2,58 (2H, m), 2,17 (2H, m), 1,93 (2H, m), 1,69-1,51 (6H, m), 1,36 (3H, d).

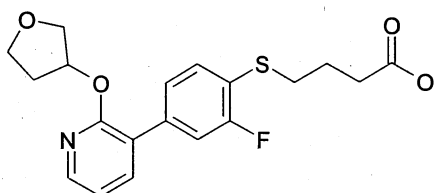
Ví dụ 244: axit 4-{2-flo-4-[2-(tetrahydropyran-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-phenylsulfanyl}-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 3-iodo-2-(tetrahydropyran-4-yloxy)-pyridin (0,06g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 58 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 66%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,13 (1H, m), 7,62 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,32 (2H, m), 6,96 (1H, m), 5,37 (1H, m), 3,88 (2H, m), 3,63 (2H, m), 3,02 (2H, t), 2,56 (2H, t), 2,08 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,80 (2H, m)

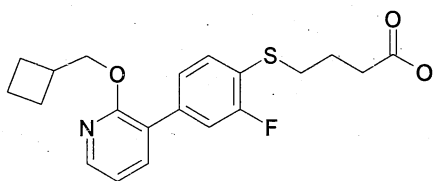
Ví dụ 245: axit 4-{2-flo-4-[2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-phenylsulfanyl}-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 3-iodo-2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-pyridin (0,06g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 59 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,028g, hiệu suất 54%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,13 (1H, m), 7,62 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,29 (2H, m), 6,98 (1H, m), 5,66 (1H, m), 4,02 (2H, m), 3,93 (2H, m), 3,03 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,26 (1H, m), 2,14 (1H, m), 1,95 (2H, m)

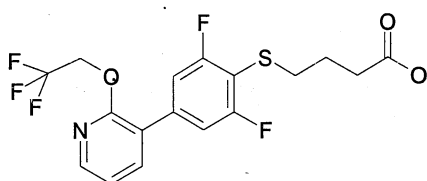
Ví dụ 246: axit 4-[4-(2-xyclobutylmetoxy-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 180 và 2-xyclobutylmetoxy-3-iodo-pyridin (0,06g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 61 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,62 (1H, m), 7,42-7,29 (3H, m), 6,96 (1H, m), 4,32 (2H, d), 3,01 (2H, t), 2,77 (1H, m), 2,56 (2H, t), 2,09 (2H, m), 2,01-1,83 (6H, m)

Ví dụ 247: axit 4-{2,6-điflo-4-[2-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyridin-3-yl]-phenylsulfanyl}-butyric

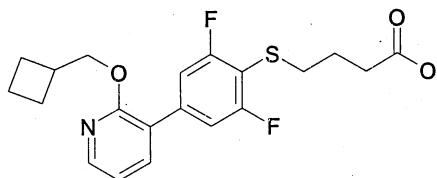


ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,04g, 0,1mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và 3-iodo-2-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyridin (0,05g, 0,15mmol) thu được trong

Ví dụ điều chế 220 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,019g, hiệu suất 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,17 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,16 (2H, d), 7,09 (1H, m), 4,82 (2H, q), 2,97 (2H, t), 2,56 (2H, t), 1,88 (2H, m)

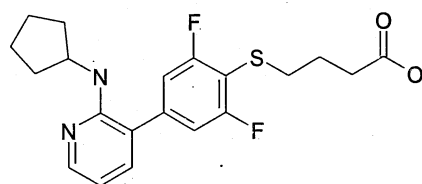
Ví dụ 248: axit 4-[4-(2-xyclobutylmetoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,04g, 0,1mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và 2-xyclobutylmetoxy-3-iodo-pyridin (0,045g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 61 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,022g, hiệu suất 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,16 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,20 (2H, d), 6,96 (1H, m), 4,32 (2H, d), 2,95 (2H, t), 2,77 (1H, m), 2,54 (2H, t), 2,09 (2H, m), 2,01-1,83 (6H, m)

Ví dụ 249: axit 4-[4-(2-xyclopentylamino-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-butyric

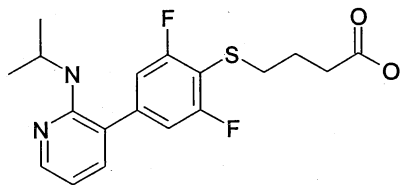


ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,04g, 0,1mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và N-xyclopentyl-3-iodo-pyridin-2-amin (0,045g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 64 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 49%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,16 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,01 (2H, d), 6,63 (1H, m), 4,34 (1H, m), 2,99 (2H, t), 2,55 (2H, t), 2,07 (2H, m), 1,92 (2H, m), 1,64 (4H, m), 1,35 (2H, m)

Ví dụ 250: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-isopropylamino-pyridin-3-yl)-

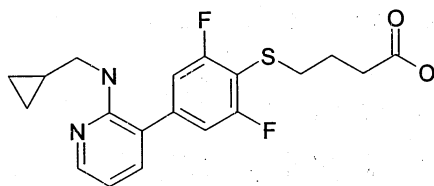
phenylsulfanyl]-butyric



ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,04g, 0,1mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và 3-iodo-N-isopropyl-pyridin-2-amin (0,04g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 66 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,017g, hiệu suất 44%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,16 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,01 (2H, d), 6,62 (1H, m), 4,26 (1H, m), 3,00 (2H, t), 2,58 (2H, t), 1,92 (2H, m), 1,20 (6H, d)

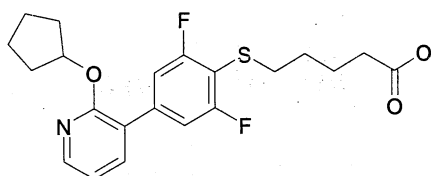
Ví dụ 251: axit 4-{4-[2-(xyclopropylmetyl-amino)-pyridin-3-yl]-2,6-điflo -phenylsulfanyl}-butyric



ethyl este của axit 4-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric (0,04g, 0,1mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 170 và xyclopropylmetyl-(3-iodo-pyridin-2-yl)-amin (0,043g, 0,15mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 235 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,013g, hiệu suất 31%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,15 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,02 (2H, d), 6,65 (1H, m), 3,26 (2H, d), 3,00 (2H, t), 2,57 (2H, t), 1,90 (2H, m), 1,05 (1H, m), 0,50 (2H, m), 0,21 (2H, m).

Ví dụ 252: axit 5-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-pentanoic

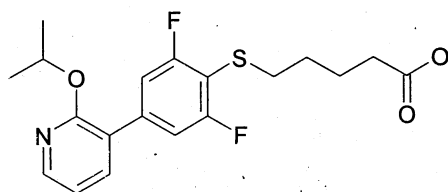


ethyl este của axit 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic (0,055g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 222 và 2-xyclopentyloxy-3-iodo-pyridin (0,06g, 0,21mmol) thu được trong Ví

dự điều chế 38 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,029g, hiệu suất 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,17 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,16 (2H, d), 6,92 (1H, m), 5,52 (1H, m), 2,92 (2H, t), 2,36 (2H, t), 1,95 (2H, m), 1,76 (6H, m), 1,64 (4H, m)

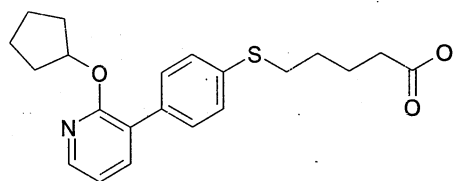
Ví dụ 253: axit 5-[2,6-điflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic



ethyl este của axit 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic (0,05g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 222 và 3-iodo-2-isopropoxy-pyridin (0,05g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 37 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023g, hiệu suất 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,16 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,18 (2H, d), 6,92 (1H, m), 5,40 (1H, m), 2,92 (2H, t), 2,36 (2H, t), 1,79 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,35 (6H, d)

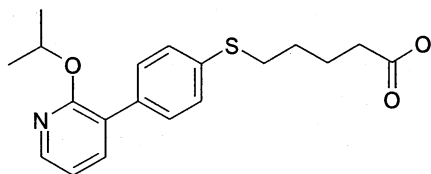
Ví dụ 254: axit 5-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic



ethyl este của axit 5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 224 và 2-xyclopentyloxy-3-iodo-pyridin (0,06g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 38 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,026g, hiệu suất 51%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,12 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,47 (2H, d), 7,32 (2H, d), 6,90 (1H, m), 5,49 (1H, m), 2,97 (2H, t), 2,37 (2H, t), 1,93 (2H, m), 1,82-1,65 (8H, m), 1,60 (2H, m)

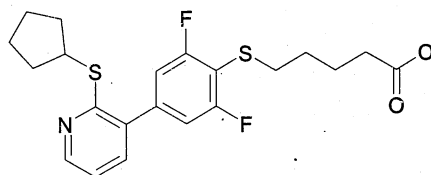
Ví dụ 255: axit 5-[4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic



ethyl este của axit 5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 224 và 3-iodo-2-isopropoxy-pyridin (0,054g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 37 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,026g, hiệu suất 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,11 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,49 (2H, d), 7,32 (2H, d), 6,90 (1H, m), 5,39 (1H, m), 2,97 (2H, t), 2,39 (2H, t), 1,82-1,69 (4H, m), 1,34 (6H, d)

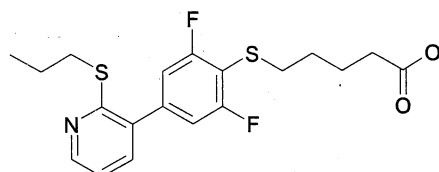
Ví dụ 256: axit 5-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-pentanoic



ethyl este của axit 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic (0,05g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 222 và 2-xyclopentylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,057g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 39 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,014g, hiệu suất 26%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,45 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,03 (3H, m), 4,09 (1H, m), 2,93 (2H, t), 2,37 (2H, t), 2,20 (2H, m), 1,79-1,52 (10H, m)

Ví dụ 257: axit 5-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic

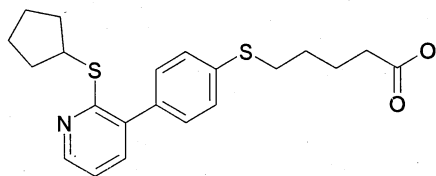


ethyl este của axit 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic (0,05g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều

chế 222 và 3-iodo-2-propylsulfanyl-pyridin (0,052g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 203 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023g, hiệu suất 46%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,44 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,03 (3H, m), 3,15 (2H, t), 2,93 (2H, t), 2,37 (2H, t), 1,80 (2H, m), 1,65 (4H, m), 1,02 (3H, t)

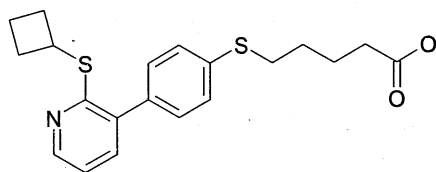
Ví dụ 258: axit 5-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic



ethyl este của axit 5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 224 và 2-xyclopentylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,062g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 39 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,029g, hiệu suất 54%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,40 (1H, m), 7,34 (5H, m), 7,01 (1H, m), 4,08 (1H, m), 2,98 (2H, t), 2,39 (2H, t), 2,18 (2H, m), 1,81-1,52 (10H, m)

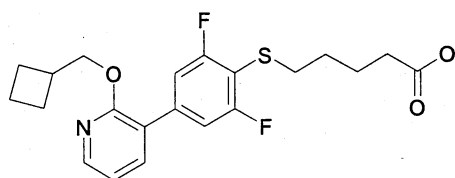
Ví dụ 259: axit 5-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic



ethyl este của axit 5-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic (0,05g, 0,14mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 224 và 2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,06g, 0,2mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,39 (1H, m), 7,35 (5H, m), 7,01 (1H, m), 4,42 (1H, m), 2,98 (2H, t), 2,48 (2H, m), 2,40 (2H, t), 2,02 (4H, m), 1,79 (4H, m)

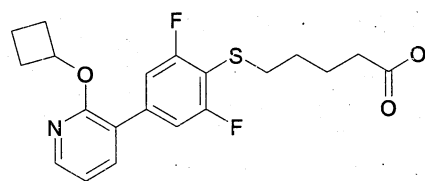
Ví dụ 260: axit 5-[4-(2-xyclobutylmetoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-pentanoic



ethyl este của axit 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic (0,05g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 222 và 2-xyclobutylmetoxy-3-iđo-pyridin (0,054g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 61 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,019g, hiệu suất 38%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,16 (1H, m), 7,62 (1H, m), 7,20 (2H, d), 6,96 (1H, m), 4,33 (2H, d), 2,92 (2H, t), 2,77 (1H, m), 2,34 (2H, t), 2,09 (2H, m), 1,87 (4H, m), 1,78 (2H, m), 1,64 (2H, m)

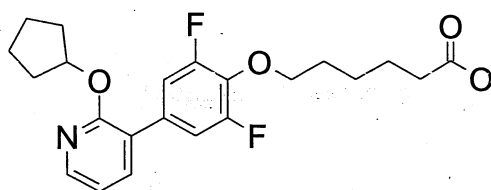
Ví dụ 261: axit 5-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-pentanoic



ethyl este của axit 5-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic (0,05g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 222 và 2-xyclobutoxy-3-iđo-pyridin (0,052g, 0,19mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 200 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,019g, hiệu suất 38%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,60 (1H, m), 7,21 (2H, d), 6,94 (1H, m), 5,27 (1H, m), 2,92 (2H, t), 2,47 (2H, m), 2,36 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,80 (3H, m), 1,65 (3H, m)

Ví dụ 262: axit 6-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-hexanoic

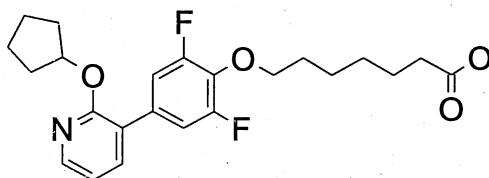


ethyl este của axit 6-bromo-hexanoic (46mg, 0,21mmol) và 4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenol (50mg, 0,17mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 55 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu

trong các bước A và B của Ví dụ 232 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (43mg, hiệu suất 62%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,15 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,14 (2H, m), 6,91 (1H, m), 5,51 (1H, m), 4,19 (2H, t), 2,41 (2H, t), 1,95 (2H, m), 1,83 (4H, m), 1,74 (4H, m), 1,57 (4H, m)

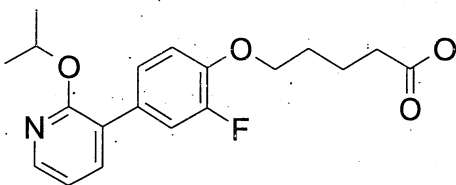
Ví dụ 263: axit 7-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-heptanoic



7-bromo-heptanoic ethyl este của axit (49mg, 0,21mmol) và 4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenol (50mg, 0,17mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 55 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước C của Ví dụ điều chế 2 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (45mg, hiệu suất 59%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,14 (2H, m), 6,91 (1H, m), 5,52 (1H, m), 4,18 (2H, t), 2,39 (2H, t), 1,95 (2H, m), 1,85-1,40 (14H, m)

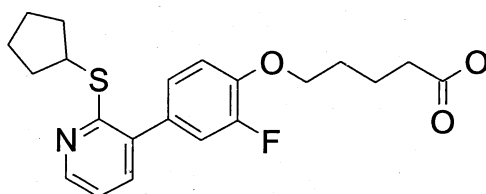
Ví dụ 264: axit 5-[2-flo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-pentanoic



3-iodo-2-isopropoxy-pyridin (0,030g, 0,11mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 37 và ethyl este của axit 5-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-pentanoic (0,042g, 0,11mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 147 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,023g, hiệu suất 58%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,10 (1H, m), 7,55 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,25 (1H, d), 6,97 (1H, t), 6,90 (1H, m), 5,40 (1H, m), 4,10 (2H, t), 2,49 (2H, t), 1,91 (4H, m), 1,43 (6H, d)

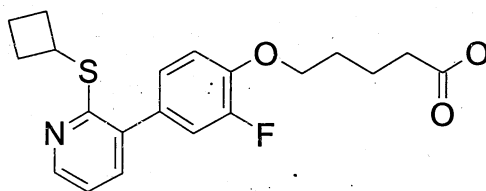
Ví dụ 265: axit 5-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenoxy]-pentanoic



2-xyclopentylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,030g, 0,10mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 39 và etyl este của axit 5-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-pentanoic (0,036g, 0,10mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 147 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,026g, hiệu suất 68%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,17 (1H, m), 7,12 (1H, d), 7,01 (2H, m), 4,10 (3H, m), 2,49 (2H, t), 2,19 (2H, m), 1,91 (4H, m), 1,75-1,50 (6H, m)

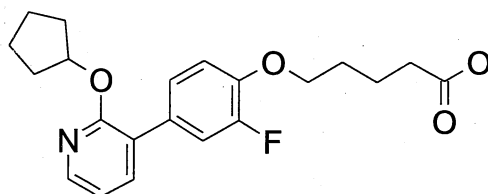
Ví dụ 266: axit 5-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenoxy]-pentanoic



2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,030g, 0,10mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 và etyl este của axit 5-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-pentanoic (0,038g, 0,10mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 147 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,024g, hiệu suất 62%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,39 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,15 (2H, m), 7,02 (2H, m), 4,43 (1H, m), 4,11 (2H, t), 2,50 (4H, m), 2,04 (4H, m), 1,92 (4H, m)

Ví dụ 267: axit 5-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2-flo-phenoxy]-pentanoic

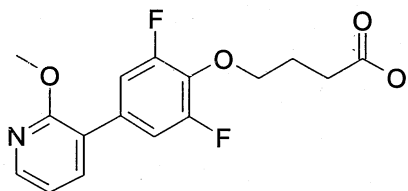


2-xyclopentoxy-3-iodo-pyridin (0,030g, 0,10mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 38 và etyl este của axit 5-[2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-

[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenoxy]-pentanoic (0,038g, 0,10mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 147 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,026g, hiệu suất 67%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,11 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,25 (1H, m), 6,96 (1H, t), 6,90 (1H, m), 5,51 (1H, m), 4,10 (2H, t), 2,49 (2H, t), 2,00-1,60 (12H, m)

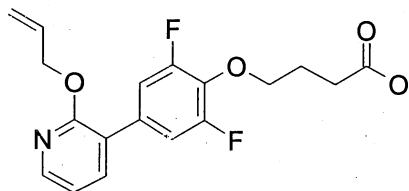
Ví dụ 268: axit 4-[2,6-điflo-4-(2-metoxypyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric



Metanol (26mg, 0,80mmol) và axit 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butyric (50mg, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 56 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (35mg, hiệu suất 67%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,17 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,14 (2H, m), 6,98 (1H, m), 4,24 (2H, t), 3,98 (3H, s), 2,68 (2H, t), 2,13 (2H, m)

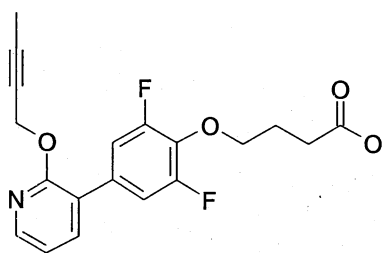
Ví dụ 269: axit 4-[4-(2-allyloxy-3-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric



Prop-2-en-1-ol (47mg, 0,80mmol) và axit 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butyric (50mg, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 56 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (7mg, hiệu suất 12%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,15 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,15 (2H, m), 6,98 (1H, m), 6,09 (1H, m), 5,36 (1H, m), 5,24 (1H, m), 4,91 (2H, m), 4,24 (2H, t), 2,68 (2H, t), 2,13 (2H, m)

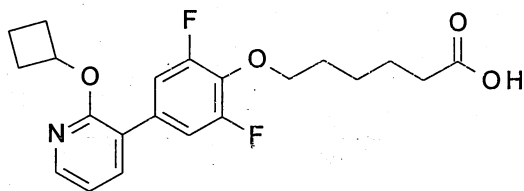
Ví dụ 270: axit 4-[4-(2-but-2-ynyloxy-3-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric



But-2-yn-1-ol (47mg, 0,80mmol) và axit 4-[2,6-điflo-4-(2-flo-3-pyridyl)phenoxy]butyric (50mg, 0,16mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 56 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong Ví dụ điều chế 37 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (35mg, hiệu suất 60%).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 8,17 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,17 (2H, m), 7,00 (1H, m), 5,00 (2H, m), 4,24 (2H, t), 2,68 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,85 (3H, t)

Ví dụ 271: axit 6-[4-[2-(xyclobutoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic



Bước A: Etyl 6-[4-[2-(xyclobutoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]hexanoat

2-xyclobutoxy-3-iodo-pyridin (0,072g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 200 và etyl 6-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]hexanoat (0,11g, 0,27mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 146 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,064g, hiệu suất 59%).

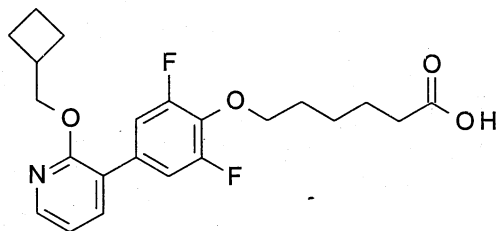
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,11 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,20 (2H, m), 6,93 (1H, m), 5,28 (1H, m), 4,15 (4H, m), 2,49 (2H, m), 2,44 (2H, t), 2,14 (2H, m), 1,82 (3H, m), 1,72 (3H, m), 1,55 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Bước B: axit 6-[4-[2-(xyclobutoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic

Etyl 6-[4-[2-(xyclobutoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]hexanoat (0,064g, 0,15mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,058g, hiệu suất 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,12 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,17 (2H, m), 6,93 (1H, m), 5,27 (1H, m), 4,18 (2H, t), 2,48 (2H, m), 1,41 (2H, t), 2,14 (2H, m), 1,83 (3H, m), 1,71 (3H, m), 1,59 (2H, m),

Ví dụ 272: axit 6-[4-[2-(xyclobutylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic



Bước A: Etyl 6-[4-[2-(xyclobutylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy] hexanoat

2-xyclobutylmetoxy-3-iodo-pyridin (0,076g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 61 và etyl 6-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenoxy]hexanoat (0,11g, 0,27mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 146 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,058g, hiệu suất 97%).

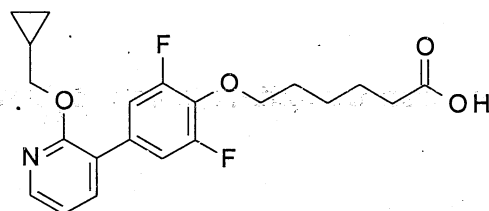
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,17 (2H, m), 6,95 (1H, m), 4,32 (2H, d), 4,15 (4H, m), 2,80 (1H, m), 2,34 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,92 (4H, m), 1,82 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Bước B: axit 6-[4-[2-(xyclobutylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic

Etyl 6-[4-[2-(xyclobutylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]hexanoat (0,064g, 0,15mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,067g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,14 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,17 (2H, m), 6,93 (1H, m), 4,32 (2H, d), 4,17 (2H, t), 2,78 (1H, m), 2,41 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,89 (2H, m), 1,96 (1H, m), 1,88 (3H, m), 1,82 (2H, m), 1,73 (2H, m)

Ví dụ 273: axit 6-[4-[2-(xyclopropylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic



Bước A: Etyl 6-[4-[2-(xyclopropylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy] hexanoat

2-xyclopropylmetoxy-3-iodo-pyridin (0,072g, 0,26mmol) thu được trong

Ví dụ điều chế 40 và etyl 6-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]hexanoat (0,11g, 0,27mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 146 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,075g, hiệu suất 69%).

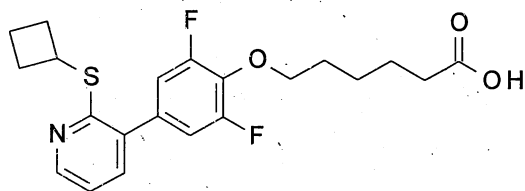
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,12 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,23 (2H, m), 6,94 (1H, m), 4,22 (2H, d), 4,15 (4H, m), 2,34 (2H, t), 1,80 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,26 (4H, m), 0,60 (2H, m), 0,35 (2H, m)

Bước B: axit 6-[4-[2-(xyclopropylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic

Etyl 6-[4-[2-(xyclopropylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]hexanoat (0,075g, 0,18mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,049g, hiệu suất 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,12 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,22 (2H, m), 6,95 (1H, m), 4,22 (2H, d), 4,18 (2H, t), 2,41 (2H, t), 1,82 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,58 (2H, m), 1,31 (1H, m), 0,60 (2H, m), 0,35 (2H, m)

Ví dụ 274: axit 6-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic



Bước A: Etyl 6-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]hexanoat

2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,076g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 và etyl 6-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]hexanoat (0,11g, 0,27mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 146 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,067g, hiệu suất 59%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,03 (1H, m), 6,95 (2H, m), 4,43 (1H, m), 4,19 (2H, t), 4,14 (2H, q), 2,52 (2H, m), 2,35 (2H, t), 2,06 (4H, m), 1,82 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,26 (3H, t)

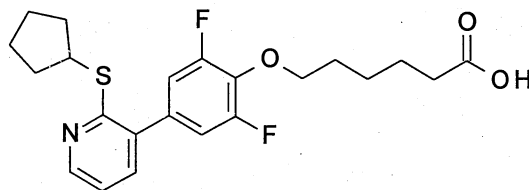
Bước B: axit 6-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic

Etyl 6-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]hexanoat (0,067g, 0,15mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách

giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,057g, hiệu suất 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,41 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,02 (1H, m), 6,99 (2H, m), 4,42 (1H, m), 4,19 (2H, t), 2,52 (2H, m), 2,42 (2H, t), 2,05 (4H, m), 1,82 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,58 (2H, m)

Ví dụ 275: axit 6-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy] hexanoic



Bước A: Etyl 6-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy] hexanoat

2-xyclopentylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,079g, 0,26mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 39 và etyl 6-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]hexanoat (0,11g, 0,27mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 146 được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước A của Ví dụ 28 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,080g, hiệu suất 68%).

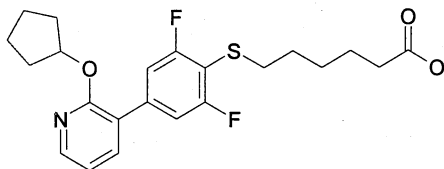
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,43 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,03 (1H, m), 6,98 (2H, m), 4,20 (2H, t), 4,13 (3H, m), 2,34 (2H, t), 2,20 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,72 (4H, m), 1,65 (2H, m), 1,59 (4H, m), 1,26 (3H, t)

Bước B: axit 6-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic

Etyl 6-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]hexanoat (0,080g, 0,17mmol) thu được ở bước A được sử dụng để phản ứng theo cách giống như nêu trong bước B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,067g, hiệu suất 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,43 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,03 (1H, m), 6,98 (2H, m), 4,19 (2H, t), 4,10 (1H, m), 2,41 (2H, t), 2,20 (2H, m), 1,83 (2H, m), 1,73 (4H, m), 1,63 (2H, m), 1,56 (4H, m)

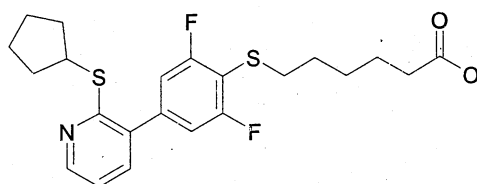
Ví dụ 276: axit 6-[4-(2-xyclopentylloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-hexanoic



ethyl este của axit 6-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-hexanoic (0,05g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 237 và 2-xyclopentoxy-3-iodo-pyridin(0,052g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 38 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,029g, hiệu suất 58%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,17 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,16 (2H, d), 6,92 (1H, m), 5,52 (1H, m), 2,90 (2H, t), 2,33 (2H, t), 1,94 (2H, m), 1,82-1,71 (4H, m), 1,63 (6H, m), 1,48 (2H, m).

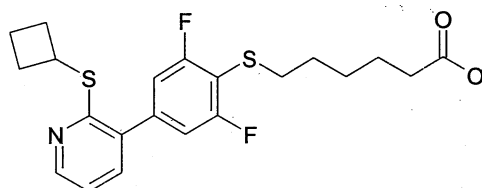
Ví dụ 277: axit 6-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-hexanoic



ethyl este của axit 6-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-hexanoic (0,05g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 237 và 2-xyclopentylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,055g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 39 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,032g, hiệu suất 60%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,44 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,02 (3H, m), 4,08 (1H, m), 2,91 (2H, t), 2,34 (2H, t), 2,19 (2H, m), 1,78-1,48 (12H, m).

Ví dụ 278: axit 6-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-hexanoic

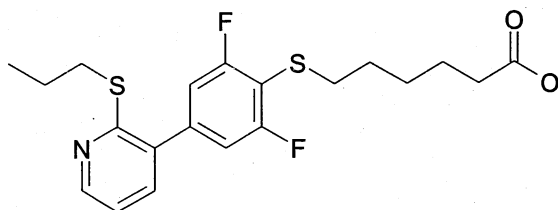


ethyl este của axit 6-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-hexanoic(0,05g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 237 và 2-xyclobutylsulfanyl-3-iodo-pyridin (0,053g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 44 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,029g, hiệu suất 56%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,42 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,02 (3H, m), 4,42 (1H, m), 2,92 (2H, t), 2,49 (2H, m), 2,35 (2H, t), 2,03 (4H, m), 1,63 (4H, m), 1,49

(2H, m).

Ví dụ 279: axit 6-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-hexanoic



ethyl este của axit 6-[2,6-điflo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]đioxaborolan-2-yl)-phenylsulfanyl]-hexanoic (0,05g, 0,12mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 237 và 3-iodo-2-propylsulfanyl-pyridin (0,05g, 0,18mmol) thu được trong Ví dụ điều chế 203 được sử dụng để phản ứng lần lượt theo cách giống như nêu trong các bước A và B của Ví dụ 1 để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,027g, hiệu suất 55%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,44 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,03 (3H, m), 3,14 (2H, t), 2,92 (2H, t), 2,34 (2H, t), 1,69-1,62 (6H, m), 1,49 (2H, m), 1,02 (3H, t).

Ví dụ thử nghiệm 1: Đo hoạt tính của chất chủ vận GPR120 (thử nghiệm trên cơ sở tế bào)

Các tế bào CHO-K1 biểu hiện Ga16 và hGPR120 được phân tán vào mỗi giếng của đĩa có 96 giếng (3×10^4 tế bào/100ul/giếng) và tiếp theo được ủ trong CO_2 5%, tủ ẩm 37°C trong 18 giờ. Mỗi lỗ được xử lý bằng 100ul dung dịch thuốc nhuộm canxi (Molecular Devices) bao gồm DMSO 2% và tiếp theo được ủ trong CO_2 5%, tủ ẩm 37°C trong 1 giờ. Chất chủ vận GPR120 đã pha loãng theo chuỗi được điều chế đến nồng độ là DMSO 0,5% trong đĩa có 96 giếng. Mỗi lỗ này được xử lý bằng 50ul hợp chất chủ vận bằng cách sử dụng Plexstation II, và tiếp theo sự phát huỳnh quang được đo ở Ex 485nm, Em 525nm.

Sự phát huỳnh quang gia tăng nhờ chất chủ vận GPR120 đã pha loãng theo chuỗi được tính dưới dạng giá trị phần trăm tương đối (%) dựa vào sự phát huỳnh quang được đại diện bằng việc xử lý chỉ bằng DMSO 1%. EC_{50} dùng để chỉ nồng độ của chất chủ vận có mức phát huỳnh quang tối đa gia tăng 50% nhờ xử lý bằng chất chủ vận. Việc tính toán giá trị đo được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm thống kê (Prizm).

Tác dụng chủ vận của các hợp chất của Ví dụ thu được bằng thử nghiệm nêu trên được chỉ ra trong Bảng 1 dưới đây với đơn vị EC_{50} (μM). Hoạt tính được biểu thị dựa trên tiêu chí sau:

A = $>20 \mu\text{M}$, B = $20 \sim 2 \mu\text{M}$, C = $2 \sim 0,2 \mu\text{M}$, D = $<0,2 \mu\text{M}$

Như được thể hiện trong Bảng này, hầu hết các hợp chất theo sáng chế đều có tác dụng chủ vận GPR120 cực tốt (EC_{50}), thấp hơn 0,2 μ M.

Bảng 1

Ví dụ	EC50	Ví dụ	EC50	Ví dụ	EC50	Ví dụ	EC50
1	C	2	D	3	D	4	C
5	C	6	D	7	B	8	A
9	0,097	10	D	11	0,050	12	D
13	C	14	C	15	C	16	C
17	C	18	0,144	19	0,040	20	D
21	D	22	0,030	23	D	24	D
25	D	26	D	27	D	28	D
29	D	30	A	31	C	32	A
33	C	34	0,253	35	C	36	C
37	D	38	C	39	D	40	0,085
41	C	42	1,421	43	C	44	D
45	0,057	46	C	47	D	48	D
49	C	50	0,031	51	D	52	C
53	D	54	D	55	D	56	C
57	C	58	C	59	D	60	D
61	C	62	C	63	B	64	D
65	D	66	0,088	67	C	68	C
69	0,147	70	0,036	71	B	72	C
73	C	74	C	75	C	76	C
77	A	78	C	79	D	80	D
81	D	82	D	83	C	84	0,043
85	C	86	C	87	C	88	C
89	D	90	D	91	D	92	D
93	0,064	94	C	95	C	96	D
97	D	98	C	99	D	100	D
101	D	102	D	103	D	104	D
105	D	106	B	107	C	108	D
109	C	110	A	111	A	112	A
113	0,281	114	D	115	0,052	116	D
117	0,029	118	D	119	0,019	120	0,028
121	D	122	D	123	D	124	C
125	D	126	D	127	D	128	D
129	C	130	D	131	C	132	D

133	C	134	D	135	0,348	136	D
137	D	138	D	139	D	140	D
141	D	142	D	143	C	144	D
145	D	146	D	147	D	148	D
149	D	150	0,043	151	0,043	152	D
153	D	154	D	155	D	156	D
157	0,037	158	D	159	D	160	D
161	D	162	D	163	D	164	D
165	D	166	D	167	0,034	168	D
169	D	170	D	171	D	172	D
173	C	174	C	175	D	176	D
177	C	178	0,066	179	C	180	C
181	C	182	0,208	183	C	184	C
185	D	186	D	187	D	188	D
189	C	190	D	191	D	192	B
193	C	194	A	195	C	196	D
197	C	198	D	199	D	200	C
201	D	202	D	203	A	204	D
205	C	206	D	207	D	208	D
209	D	210	D	211	0,024	212	A
213	D	214	D	215	C	216	A
217	B	218	A	219	0,335	220	C
221	A	222	B	223	1,99	224	0,018
225	C	226	A	227	B	228	D
229	D	230	D	231	C	232	D
233	D	234	D	235	D	236	D
237	D	238	D	239	D	240	C
241	C	242	D	243	D	244	C
245	C	246	D	247	D	248	D
249	D	250	C	251	C	252	D
253	C	254	D	255	C	256	0,052
257	D	258	D	259	D	260	D
261	D	262	D	263	B	264	C
265	D	266	D	267	D	268	C
269	C	270	B	271	C	272	D
273	C	274	D	275	C	276	C
277	C	278	C	279	C		

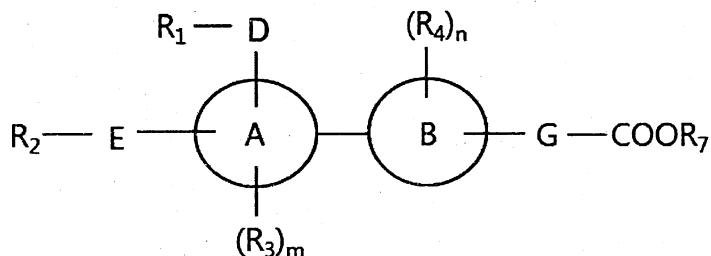
Hiệu quả của sáng chế

Dẫn xuất biaryl có công thức 1 theo sáng chế thúc đẩy sự tạo thành GLP-1 trong đường dạ dày-ruột non và cải thiện tính kháng insulin trong gan hoặc trong cơ do tác dụng kháng viêm trong đại thực bào, các tế bào mỡ, v.v., và do đó có thể được sử dụng một cách có hiệu quả để ngăn ngừa hoặc điều trị các rối loạn về trao đổi chất như bệnh tiểu đường, các biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ, chứng loãng xương hoặc bệnh viêm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dẫn xuất biaryl có công thức 1, hoặc các muối được dụng hoặc các chất đồng phân của nó:

[Công thức 1]



trong đó:

A và B độc lập là phenyl hoặc pyridin, với điều kiện khi B là phenyl, -G-COOR₇ được thế ở vị trí para của phenyl, và khi B là pyridin, -G-COOR₇ được thế ở vị trí 3 của pyridin,

trong đó R₂-E có thể tùy ý không tồn tại,

D và E độc lập là nguyên tử cacbon, nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh, hoặc là liên kết trực tiếp, và

R₁ là halogen; C₁-C₆-alkyl tùy ý được thế bằng halogen, C₃-C₁₀-xycloalkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylamino, C₃-C₁₀-heteroxycloalkyl hoặc C₁-C₆-alkyl-C₃-C₁₀-heteroxycloalkyl; C₃-C₁₀-xycloalkyl tùy ý được thế bằng C₃-C₁₀-alkylsilanyloxy hoặc hydroxy; C₂-C₆-alkenyl; C₂-C₆-alkynyl; C₃-C₁₀-heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆-alkylamino hoặc halogen; C₁-C₆-alkyl-C₃-C₁₀-xycloalkyl; C₁-C₆-alkyl-C₃-C₁₀-heteroxycloalkyl; aryl; C₁-C₆-alkylaryl; heteroaryl không được thế hoặc C₁-C₆-alkyl-C₅-C₆-heteroaryl,

R₂ là hydrogen; halogen; C₁-C₆-alkyl tùy ý được thế bằng halogen, C₃-C₁₀-xycloalkyl, C₁-C₆-alkoxy, C₁-C₆-alkylamino, C₃-C₁₀-heteroxycloalkyl hoặc C₁-C₆-alkyl-C₃-C₁₀-heteroxycloalkyl; C₃-C₁₀-xycloalkyl tùy ý được thế bằng C₃-C₁₀-alkylsilanyloxy hoặc hydroxy; C₂-C₆-alkenyl; C₂-C₆-alkynyl; C₃-C₁₀-heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng C₁-C₆-alkylamino hoặc halogen; C₁-C₆-alkyl-C₃-C₁₀-xycloalkyl; C₁-C₆-alkyl-C₃-C₁₀-heteroxycloalkyl; aryl; C₁-C₆-alkylaryl; heteroaryl không được thế hoặc C₁-C₆-alkyl-C₅-C₆-heteroaryl, và

khi D và E là nguyên tử nitơ hoặc cacbon, R₁ và R₂ có thể là hai hoặc ba

C₁-C₆-alkyl tùy ý được thế bằng C₃-C₁₀-xycloalkyl hoặc C₃-C₁₀-heteroxycloalkyl; C₃-C₁₀-xycloalkyl; C₂-C₆-alkenyl; C₂-C₆-alkynyl; C₁-C₆-alkyl-C₃-C₁₀-xycloalkyl; aryl hoặc C₁-C₆-alkylaryl có thể là giống nhau hoặc khác nhau,

G là -J-(CR₅R₆)_p, trong đó J là nguyên tử oxy hoặc lưu huỳnh, R₅ và R₆ độc lập là hydro, halogen, alkyl, xycloalkyl, hydroxyl hoặc amin, và R₅ và R₆ được thế ở nguyên tử cacbon giống nhau hoặc khác nhau có thể được nối để tạo ra xycloalkyl,

R₃ và R₄ không độc lập có mặt mà tùy thuộc vào số lượng m hoặc n, hoặc độc lập là hydro, halogen, hoặc C₁-C₆-alkyl hoặc C₁-C₆-alkoxy tùy ý được thế,

R₇ là hydro, alkyl hoặc xycloalkyl,

m và n độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5,

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 2 đến 6, và

trong đó chất đồng phân được chọn ít nhất từ một nhóm bao gồm chất đồng phân E, chất đồng phân Z, chất đồng phân R, chất đồng phân S, hỗn hợp raxemic và hỗn hợp đồng phân không đối quang.

2. Dẫn xuất biaryl, hoặc các muối được dụng hoặc các chất đồng phân của nó, trong đó dẫn xuất này được chọn từ các hợp chất sau:

- axit 4-[4-(6-phenoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[2,6-điflo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[2,6-điflo-4-(6-phenoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[2-clo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[2-flo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-(6-xyclopentylsulfanyl-2-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2-metoxi-phenoxy]-butyric;
- axit 4-[2,6-điflo-4-(2-isopropylsulfanyl-4-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-[6-(xyclopentoxi)-2-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-đimetyl-phenoxy]-butyric;
- axit 4-[4-[3-(xyclopentoxi)phenyl]-2,6-điflo-phenoxy]butyric;
- axit 4-[2,6-điflo-4-(6-pyrolidin-1-yl-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-(2-sec-butylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric;
- axit 4-[4-[3-(xyclopentoxi)phenyl]-2,3-điflo-phenoxy]butyric;
- axit 4-[2,6-điflo-4-[6-(1-piperidyl)-2-pyridyl]phenoxy]butyric;
- axit 4-[4-(6-anilino-2-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]butyric;
- axit 4-[2,6-điflo-4-[6-(N-metylanilino)-2-pyridyl]phenoxy]butyric;

axit 4-[4-[6-(xyclopentylamino)-2-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butyric;
 axit 4-[4-[6-(xyclopropylmethylsulfanyl)-2-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclobutylsulfanyl-2-pyridyl)-2,6-diflo-phenoxy]butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(6-propylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(6-isopropoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(6-propoxy-2-pyridyl)phenoxy]butyric;
 axit 4-[4-[6-(xyclopropylmethoxy)-2-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butyric;
 axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butyric;
 axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2-methyl-phenoxy]butyric;
 axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2-(trifluoromethyl)phenoxy]butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-diflo-phenoxy]pentanoic;
 axit 4-[4-[6-(xyclobutoxy)-2-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]pentanoic;
 axit 4-[[5-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2-pyridyl]oxy]pentanoic;
 axit 4-{2,6-diflo-4-[2-(3-methyl-butylsulfanyl)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-butyric;
 axit 4-{2,6-diflo-4-[2-(2-fluoroethoxy)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-butyric;
 axit 2-[1-[[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-diflo-phenoxy]methyl]xyclopropyl]acetic;
 axit 2-[1-[[4-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]methyl]xyclopropyl]-acetic;
 axit 4-[[6-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-3-pyridyl]oxy]butyric;
 axit 4-[[6-[3-(xyclopentoxymethyl)phenyl]-3-pyridyl]oxy]butyric;
 axit 4-(2'-phenoxy-biphenyl-4-yl)-butyric;
 axit 4-[4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;
 axit 4-(3,5-difluoro-2'-phenoxy-biphenyl-4-yl)-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[2,6-difluoro-4-(2-phenoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylmethoxy-pyridin-3-yl)-2,6-difluoro-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-difluoro-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopropylmethoxy-pyridin-3-yl)-2,6-difluoro-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopropylmethylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-difluoro-phenoxy]-butyric;

axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopropylmethylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;
 axit 4-(3,5-diflo-2'-isopropoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric;
 axit 4-(2'-xyclobutoxy-3,5-diflo-biphenyl-4-yloxy)-butyric;
 axit 4-(2'-xyclopropylmethoxy-3,5-diflo-biphenyl-4-yloxy)-butyric;
 axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,5-diflo-biphenyl-4-yloxy)-butyric;
 axit 4-(2'-xyclopentyloxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric;
 axit 4-(2'-isopropoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric;
 axit 4-(2'-xyclopropylmethoxy-biphenyl-4-yloxy)-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-2-methyl-
 butyric;
 axit 2-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy-methyl]-
 xyclopropanecarboxylic;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,5-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclobutylsulfanyl-pyridin-2-yl)-2,5-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-tert-butylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 6-[2,6-diflo-4-(2-propylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]hexanoic;
 axit 4-{2,6-diflo-4-[6-(2-methyl-propenyl)-pyridin-2-yl]-phenoxy}-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(6-isobutyl-pyridin-2-yl)-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-3,5-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-{2,6-diflo-4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-
 butyric;
 axit 4-{2,6-diflo-4-[2-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-
 butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-{2,6-diflo-4-[2-(2-methoxy-etoxy)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-pyrrolidin-1-yl-3-pyridyl)phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopentylamino)-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopropylmethylamino)-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[6-(xyclopropylmethylamino)-2-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(isopropylamino)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopropylamino)-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[6-(isopropylamino)-2-pyridyl]phenoxy]butanoic;

axit 4-[4-[2-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[3-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(propylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopropylmethylamino)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(isopropylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopentylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopropylmethylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(propylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(isopropylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclobutylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclobutylamino)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[3-(xyclopropylmethylamino)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[3-(isopropylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(3-pyrrolidin-1-ylphenyl)phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[3-(xyclobutylamino)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[3-(propylamino)phenyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[5-clo-2-(xyclopentylamino)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopentylamino)-5-flo-phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-(3-xyclopentylphenyl)-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[3-(xyclopentylmethyl)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopentylmethyl)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[6-(xyclopentylmethyl)-2-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclobutylmethyl)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[3-(xyclobutylmethyl)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[6-(xyclobutylmethyl)-2-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylphenyl)-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-(6-xyclopentyl-2-pyridyl)-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-isobutyl-3-pyridyl)phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-(2-xyclopentyl-3-pyridyl)-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-(xyclopentylmethyl)-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-pyrrol-1-yl-3-pyridyl)phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(4-methylpyrazol-1-yl)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-morpholino-3-pyridyl)phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(tetrahydropyran-4-ylmethylamino)-3-pyridyl]phenoxy]-
 butanoic;

axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(1-piperidyl)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit (4S)-4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-diflo-phenoxy]pentanoic;
 axit (4R)-4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-diflo-phenoxy]pentanoic;
 axit (4R)-4-[4-[3-(xyclobutoxy)phenyl]-2,6-diflo-phenoxy]pentanoic;
 axit (4R)-4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-diflo-phenoxy]pentanoic;
 axit (4R)-4-[2,6-diflo-4-(3-phenoxyphenyl)phenoxy]pentanoic;
 axit 4-(3'-xyclobutoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(3'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit [1-(3,5-diflo-3'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanylmethyl)-xyclopropyl]-axetic;
 axit 4-(3'-xyclopentylloxy-3,5-diflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylloxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopropylmethoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-(3'-phenoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(3'-xyclopentylloxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(3'-propoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclobutoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclopentylloxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-propoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclopentylsulfanyl-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-(3'-xyclobutoxy-3,5-diflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(3,5-diflo-3'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(6-propoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(6-isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-propoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(6-isopropylsulfanyl-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(6-propylsulfanyl-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-butyric;

axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2-flo-4-(6-isopropoxy-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclobutoxy-pyridin-2-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclopentyloxy-pyridin-2-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-butyric;
 4-[4-(6-xyclobutylsulfanyl-pyridin-2-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclopropylmethoxy-pyridin-2-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 4-[4-(6-xyclobutylsulfanyl-pyridin-2-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclopentylsulfanyl-pyridin-2-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-(2'-xyclopentylamino-3-flo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(2'-xyclopentylamino-3,5-diflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-[2'-(xyclopropylmethyl-amino)-3,5-diflo-biphenyl-4-ylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2-flo-4-(2-isopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-(3,5-diflo-2'-isopropylamino-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(3,5-diflo-2'-propylamino-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopropylmethoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(6-xyclobutylsulfanyl-pyridin-2-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylamino-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2-flo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2-flo-4-(2-pyrolidin-1-yl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-[2-flo-4-(2-isopropylamino-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-(2'-xyclopentylamino-3,5'-diflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;

axit 4-(2'-xyclopentylamino-5'-flo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(2'-xyclopentyloxy-5'-metyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(2'-xyclopentyloxy-4'-metoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(2'-xyclopentyloxy-5'-flo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,5'-diflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,5,5'-triflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3-flo-4'-metoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,5-diflo-4'-metoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(3-flo-2'-isopropoxy-4'-metoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[2-flo-4-(2-isopropoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-(3,5'-diflo-2'-isopropoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-6-metyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-(3,3'-diflo-2'-isopropoxy-5'-metyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(3,3'-diflo-5'-metyl-2'-propoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(3-flo-2',4'-dipropoxy-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(6'-xyclopentyloxy-3,2'-diflo-3'-metyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,3'-diflo-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-(2'-xyclopentyloxy-3,3'-diflo-5'-metyl-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 5-[4-(2-xyclobutylmetoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclopropoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-pentanoic;
 axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic;
 axit 4-[4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic;
 axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 pentanoic;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 pentanoic;
 axit 4-[4-[2-(2-dimethylaminoethyloxy)-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butanoic;
 axit 4-[4-(2-xyclopropylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butanoic;

axit 4-[4-(2-ethylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butanoic;
 axit 4-[4-(2-butylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butanoic;
 axit 4-(2'-xyclopentylamino-biphenyl-4-ylsulfanyl)-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentyloxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-
 butyric;
 axit 4-[4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(3-phenoxyphenyl)phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[6-[3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl]-2-pyridyl]-2,6-diflo-
 phenoxy]butanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-pentanoic;
 axit 4-[4-[2-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(5-methylisoxazol-3-yl)oxy-3-pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[4-[2-[2-(aziridin-1-yl)ethoxy]-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(3-furylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(2-furylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-[(3-metyloxetan-3-yl)metoxy]-3-pyridyl]phenoxy]-
 butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]-
 butanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-[2-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)-3-pyridyl]phenoxy]-
 butanoic;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylmetoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopropoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-(4-{2-[3-(tert-butyl-dimetyl-silanyloxy)-xyclopentyloxy]-pyridin-3-
 yl}-2,6-diflo-phenoxy)-butyric;
 axit 4-{2,6-diflo-4-[2-(3-hydroxy-xyclopentyloxy)-pyridin-3-yl]-phenoxy}-
 butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclohexyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylmetoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-isobutoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;
 axit 4-{4-[2-(2,2-dimethylpropoxy)-pyridin-3-yl]-2,6-diflo-phenoxy}-butyric;
 axit 5-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenoxy]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-diflo-phenoxy]pentanoic;

axit 5-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-diflo-phenoxy]pentanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(2-isopropylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]pentanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(2-propylsulfanyl-3-pyridyl)phenoxy]pentanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(6-isopropylsulfanyl-2-pyridyl)phenoxy]pentanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(6-isopropoxy-2-pyridyl)phenoxy]pentanoic;
 axit 5-[4-[2-(xyclopropylmethoxy)-3-pyridyl]-2,6-diflo-phenoxy]pentanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(2-tetrahydrofuran-3-yloxy-3-pyridyl)phenoxy]pentanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(2-tetrahydropyran-4-yloxy-3-pyridyl)phenoxy]pentanoic;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic;
 axit 4-{2-flo-4-[2-(tetrahydro-pyran-4-yloxy)-pyridin-3-yl]-phenylsulfanyl}-
 butyric;
 axit 4-{2-flo-4-[2-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-phenylsulfanyl}-
 butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylmethoxy-pyridin-3-yl)-2-flo-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-{2,6-diflo-4-[2-(2,2,2-triflo-etoxy)-pyridin-3-yl]-phenylsulfanyl}-
 butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclobutylmethoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[4-(2-xyclopentylamino-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 butyric;
 axit 4-[2,6-diflo-4-(2-isopropylamino-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-butyric;
 axit 4-{4-[2-(xyclopropylmethyl-amino)-pyridin-3-yl]-2,6-diflo-phenyl-
 sulfanyl}-butyric;
 axit 5-[4-(2-xyclopentylloxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 pentanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclopentylloxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-
 pentanoic;
 axit 5-[2,6-diflo-4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-pentanoic;
 axit 5-[4-(2-xyclobutylmethoxy-pyridin-3-yl)-2,6-diflo-phenylsulfanyl]-

pentanoic;

axit 5-[4-(2-xyclobutoxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-pentanoic;

axit 6-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-hexanoic;

axit 7-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-heptanoic;

axit 5-[2-flo-4-(2-isopropoxy-pyridin-3-yl)-phenoxy]-pentanoic;

axit 5-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenoxy]-pentanoic;

axit 5-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2-flo-phenoxy]-pentanoic;

axit 5-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2-flo-phenoxy]-pentanoic;

axit 4-[2,6-điflo-4-(2-metoxi-pyridin-3-yl)-phenoxy]-butyric;

axit 4-[4-(2-allyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric;

axit 4-[4-(2-but-2-ynyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenoxy]-butyric;

axit 6-[4-[2-(xyclobutoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic;

axit 6-[4-[2-(xyclobutylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic;

axit 6-[4-[2-(xyclopropylmetoxy)-3-pyridyl]-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic;

axit 6-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic;

axit 6-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-3-pyridyl)-2,6-điflo-phenoxy]hexanoic;

axit 6-[4-(2-xyclopentyloxy-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-hexanoic;

axit 6-[4-(2-xyclopentylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-hexanoic;

axit 6-[4-(2-xyclobutylsulfanyl-pyridin-3-yl)-2,6-điflo-phenylsulfanyl]-hexanoic; và

axit 6-[2,6-điflo-4-(2-propylsulfanyl-pyridin-3-yl)-phenylsulfanyl]-hexanoic, và trong đó chất đồng phân được chọn ít nhất từ một nhóm bao gồm chất đồng phân E, chất đồng phân Z, chất đồng phân R, chất đồng phân S, hỗn hợp raxemic và hỗn hợp đồng phân không đối quang.

3. Dược phẩm dùng làm chất chủ vận GPR120, chứa dẫn xuất biaryl, các muối được dụng hoặc các chất đồng phân của nó theo điểm 1 và chất mang được dụng.

4. Dược phẩm để điều trị bệnh tiểu đường, các biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ, chứng loãng xương hoặc bệnh viêm, chứa dẫn xuất biaryl, các muối được dụng hoặc các chất đồng phân của nó theo điểm 1 và chất mang được dụng.

5. Dược phẩm làm giảm lượng glucoza huyết, chứa dẫn xuất biaryl, các muối

được dụng hoặc các chất đồng phân của nó theo điểm 1 và chất mang được dụng.

6. Phương pháp bào chế được phẩm để điều trị bệnh tiểu đường, các biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ, chứng loãng xương hoặc bệnh viêm, bao gồm bước phối trộn dẫn xuất biaryl, các muối được dụng hoặc các chất đồng phân của nó theo điểm 1 với chất mang được dụng.

7. Được phẩm dùng làm chất chủ vận GPR120, chứa dẫn xuất biaryl, các muối được dụng hoặc các chất đồng phân của nó theo điểm 2 và chất mang được dụng.

8. Được phẩm để điều trị bệnh tiểu đường, các biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ, chứng loãng xương hoặc bệnh viêm, chứa dẫn xuất biaryl, các muối được dụng hoặc các chất đồng phân của nó theo điểm 2 và chất mang được dụng.

9. Được phẩm làm giảm lượng glucoza huyết, chứa dẫn xuất biaryl, các muối được dụng hoặc các chất đồng phân của nó theo điểm 2 và chất mang được dụng.

10. Phương pháp bào chế được phẩm để điều trị bệnh tiểu đường, các biến chứng của bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh gan nhiễm mỡ, chứng loãng xương hoặc bệnh viêm, bao gồm bước phối trộn dẫn xuất biaryl, các muối được dụng hoặc các chất đồng phân của nó theo điểm 2 với chất mang được dụng.