(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 784 489**

(51) Int. CI.:

C07D 213/30 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.06.2014 PCT/KR2014/005688**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14209034**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.06.2014 E 14818620 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019 EP 3013796**

(54) Título: **Derivados de biarilo como agonistas de GPR120**

(30) Prioridad:

27.06.2013 KR 20130074927

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.09.2020

(73) Titular/es:

LG CHEM, LTD. (100.0%)
128, Yeoui-daero, Yeongdeungpo-gu
Seoul 07336, KR

(72) Inventor/es:

KIM, YOUNG KWAN;
PARK, SANG YUN;
JOO, HYUN WOO y
CHOI, EUN SIL

(74) Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de biarilo como agonistas de GPR120

Campo técnico

La presente invención se refiere a nuevos derivados de biarilo como agonistas de GPR120, a un método para preparar los mismos, a una composición farmacéutica que comprende los mismos como principios activos y al uso de la misma. En el presente documento, un agonista de GPR120 significa un compuesto que puede usarse eficazmente para prevenir o tratar diabetes, complicaciones de diabetes, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis, osteoporosis o inflamación, formentando el GLP-1 en el tubo digestivo y la acción antiinflamatoria.

Antecedentes de la técnica

La diabetes se divide en dos tipos, es decir diabetes tipo 1 dependiente de la insulina y diabetes tipo 2 independiente de la insulina (resistente al tratamiento con insulina) que se encuentra en el 90% o más de los pacientes diabéticos.

Se sabe que los agonistas de GPR120, que se destacan por el posible tratamiento de la 2 diabetes tipo 2, tienen (1) un efecto antidiabético provocado por las acciones de aumentar la hormona incretina en células intestinales, (2) una acción antiinflamatoria en macrófagos y (3) una acción de mejora en la resistencia al tratamiento con insulina en lipocitos. También se conocen como un posible tratamiento de la diabetes tipo 1 debido a la mejora en la proliferación de células pancreáticas por la acción antiinflamatoria.

El receptor 120 acoplado a proteínas G (GPR120) se expresa ampliamente en los intestinos, los pulmones, el tejido adiposo y los macrófagos que inducen la inflamación, y se activa por ácidos grasos libres (FFA, por sus siglas en inglés) de cadena larga. El GPR120 estimula la secreción de péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) por FFA. Se sabe que el GLP-1, una hormona incretina, estimula la secreción de insulina en el páncreas de manera dependiente de la glucemia, y también tiene el efecto de mejora de la resistencia al tratamiento con insulina, la proliferación de células β, inapetencia y aumento de saciedad. Recientemente, se sabe que el GPR120 se relaciona con la mejora de resistencia a la insulina y el efecto antiinflamatorio y, por tanto, se considera como una diana para desarrollar un fármaco para mejorar eficazmente la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y la obesidad que implica una inflamación crónica de nivel bajo. Además, en experimentos con animales de diabetes tipo 1, se notifican agonistas de GPR120 que mejoran la secreción de insulina por la acción de proliferación de células β.

Dado que los agonistas de GPR120 también tienen una acción antiinflamatoria, se notifica que son un posible tratamiento de enfermedades relacionadas con inflamación, por ejemplo, esteatohepatitis, artritis reumatoide, etc.

Teniendo en cuenta lo anterior, las investigaciones sobre agonistas de GPR120 están activamente en progreso. En los compuestos representativos presentados como agonistas de GPR120, se conectan dos grupos arilo con una estructura de puente central, y el rasgo característico es que uno de los dos grupos arilo se sustituye con ácido carboxílico. Los compuestos agonistas de GPR120 se divulgan en los documentos WO2011/159297, WO2010/080537, WO2010/104195, WO2010/048207, WO2009/147990, WO2008/066131, WO2008/103500 y WO2008/139879.

Divulgación de la invención

Problema técnico

El objeto de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de biarilo como agonistas de GPR120.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método para preparar los derivados de biarilo.

Todavía otro objeto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para la prevención y el tratamiento de diabetes, complicaciones de diabetes, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis, osteoporosis o inflamación, que comprende como principios activos los derivados de biarilo, y un método para preparar la composición.

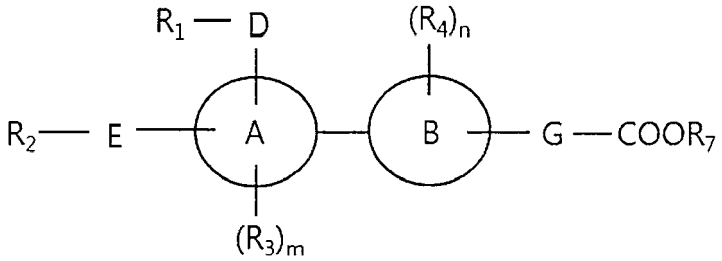
Todavía otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica para su uso en la prevención y el tratamiento de diabetes, complicaciones de diabetes, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis, osteoporosis o inflamación, cuya composición comprende los derivados de biarilo como principios activos.

Solución al problema

Por tanto, la presente divulgación trata sobre derivados de biarilo de fórmula 1, o sales farmacéuticamente

aceptables o isómeros de los mismos:

[Fórmula 1]



en la que,

A y B representan independientemente fenilo o piridina,

uno cualquiera de R_1-D- y R_2-E- puede no existir, D y E representan independientemente carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre, o representan una unión directa, y uno cualquiera de R_1 y R_2 puede no existir, o R_1 y R_2 representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_{10}, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, heterocicloalquilo C_3-C_{10}, alquil C_1-C_6-cicloalquilo C_3-C_{10}, alquil C_1-C_6-heterocicloalquilo C_3-C_{10}, arilo, alquilarilo C_1-C_6, heteroarilo o alquil C_1-C_6-heteroarilo C_5-C_6 opcionalmente sustituidos, y cuando D y E representan nitrógeno o carbono, R_1 y R_2 pueden representar dos o tres alquilos C_1-C_6, cicloalquilos C_3-C_{10}, alquenilos C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_6-cicloalquilos C_3-C_{10}, arilos o alquilarilos C_1-C_6 opcionalmente sustituidos que pueden ser el mismo o diferente,

G representa -J-$(CR_5R_6)_p$, en la que J representa oxígeno o azufre, R_5 y R_6 representan independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxilo o amina, y R_5 y R_6 que se sustituyen en el mismo o diferente carbono pueden conectarse para formar un cicloalquilo o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido,

R_3 y R_4 pueden no existir independientemente en función del número de m o n, o representan independientemente hidrógeno, halógeno o alquilo C_1-C_6 o alcoxilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido,

R_7 representa hidrógeno, alquilo o cicloalquilo,

m y n representan independientemente un número entero de 0 a 5, y

p representa un número entero de 1 a 6.

Los compuestos de fórmula 1 pueden formar sales farmacéuticamente aceptables, que incluyen sales de adición de ácido que se forman a partir de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico y ácido yodhídrico; ácidos orgánicos tales como ácido tartático, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido salicílico; o ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico, que forman sales de adición de ácido no tóxicas que incluyen aniones farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, las sales de ácido carboxílico farmacéuticamente aceptables incluyen las sales con metal alcalino o metal alcalinotérreo tal como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio; sales con aminoácido tal como lisina, arginina y guanidina; sales orgánicas tales como diciclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, dietanolamina, colina y trietilamina. Los compuestos de fórmula 1 según la presente invención pueden convertirse en sus sales mediante métodos convencionales.

Además, dado que los compuestos de fórmula 1 pueden tener un centro de carbono asimétrico y un eje o plano asimétrico, pueden existir como isómero E o Z, isómero R o S, mezclas racémicas o mezclas de diaestereoisómeros y cada diastereómero.

En el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término “los compuestos de fórmula 1” se usa para referirse a todos los compuestos de fórmula 1, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables e isómeros de los mismos.

Los términos usados en el presente documento se definen de la siguiente manera.

Halógeno o halo significa flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I).

Alquilo significa hidrocarburos lineales o ramificados, y es preferiblemente alquilo C_1-C_6. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, *terc*-butilo, acetileno, vinilo, trifluorometilo y similares.

Cicloalquilo significa hidrocarburos de anillo individuales o condensados parcial o completamente saturados, y es preferiblemente cicloalquilo C_3-C_{10}, Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo y similares.

Arilo significa hidrocarburos aromáticos, preferiblemente arilo C_5-C_{10}, e incluye, pero no se limita a, fenilo, naftilo y similares.

Heteroarilo significa hidrocarburos aromáticos que forman un anillo individual o condensado que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y es preferiblemente heteroarilo C_3-C_9. Los ejemplos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxadiazolilo, isoxadiazolilo, tetrazolilo, triazolilo, indolilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, tiofenilo, benzotiazol, bencimidazol, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, tiazolopiridilo y similares.

Heterociclilo significa hidrocarburos parcial o completamente saturados que forman un anillo individual o condensado que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y es preferiblemente heterociclilo C_3-C_{10}. Los ejemplos de heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofurano y similares.

Arilalquilo y heteroarilalquilo significan grupos que se forman por la combinación de arilo con alquilo o heteroarilo con alquilo mencionados anteriormente. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, tiofenmetilo, pirimidinmetilo y similares.

La amina, el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, arilalquilo y heteroarilalquilo mencionados anteriormente pueden sustituirse con al menos un grupo seleccionado de los siguientes grupos: alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, heterociclilalquilo, oxo, ciano, halo, nitro, -OR, -OC(O)R, -OC(O)OR, -SR, -S(O)R, -$S(O)_2$R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(S)R, -C(O)NRR, -NR_2, -NRCHO, -NRC(O)R, -NRC(O)NRR, -C(S)NRR, -NRC(S)R y -NRC(S)NRR, en los que R se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo y heteroarilalquilo, y cuando se sustituyen dos R, pueden conectarse para formar un cicloalquilo o heterociclilo.

La presente invención se define en las reivindicaciones y se refiere a los siguientes compuestos:

ácido 4-[4-(6-fenoxi-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-fenoxi-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[2-cloro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[2-fluoro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclopentilsulfanil-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2-metoxi-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-4-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-[6-(ciclopentoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-[3-(ciclopentoxi)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-pirrolidin-1-il-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-(2-sec-butilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-[3-(ciclopentoxi)fenil]-2,3-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[6-(1-piperidil)-2-piridil]fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-(6-anilino-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[6-(N-metilanilino)-2-piridil]fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-[6-(ciclopentilamino)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-[6-(ciclopropilmetilsulfanil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclobutilsulfanil-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-propilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-propoxi-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2-metil-fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2-(trifluorometil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido 4-[[5-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2-piridil]oxi]pentanoico;

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(3-metil-butilsulfanil)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico;

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(2-fluoro-etoxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico;

ácido 2-[1-[[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]metil]ciclopropil]acético;

ácido 2-[1-[[4-[3-(ciclobutoxi)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]metil]ciclopropil]acético;

ácido 4-[[6-[3-(ciclobutoxi)fenil]-3-piridil]oxi]butírico;

ácido 4-[[6-[3-(ciclopentoxi)fenil]-3-piridil]oxi]butírico;

ácido 4-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-[4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-(3,5-difluoro-2'-fenoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fenoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopropilmetilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopropilmetilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-(3,5-difluoro-2'-isopropoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclobutoxi-3,5-difluoro-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopropilmetoxi-3,5-difluoro-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-(2'-isopropoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopropilmetoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-2-metil-butírico;

ácido 2-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoximetil]-ciclopropanocarboxílico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,5-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclobutilsulfanil-piridin-2-il)-2,5-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-*terc*-butilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 6-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-3-piridil)fenoxi]hexanoico;

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[6-(2-metil-propenil)-piridin-2-il]-fenoxi}-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isobutil-piridin-2-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-3,5-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico;

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-3-piridil)fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopentilamino)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopropilmetilamino)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[6-(ciclopropilmetilamino)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(isopropilamino)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopropilamino)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[6-(isopropilamino)-2-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[3-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(propilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopropilmetilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(isopropilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopentilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopropilmetilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(propilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(isopropilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclobutilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclobutilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[3-(ciclopropilmetilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[3-(isopropilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilfenil)fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[3-(ciclobutilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[3-(propilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[5-cloro-2-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopentilamino)-5-fluoro-fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-(3-ciclopentilfenil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[3-(ciclopentilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopentilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[6-(ciclopentilmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclobutilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[3-(ciclobutilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[6-(ciclobutilmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilfenil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-(6-ciclopentil-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isobutil-3-piridil)fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopentilmetil)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-pirrol-1-il-3-piridil)fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(4-metilpirazol-1-il)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-morfolino-3-piridil)fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidropiran-4-ilmetilamino)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(1-piperidil)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido (4S)-4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido (4R)-4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido (4R)-4-[4-[3-(ciclobutoxi)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido (4R)-4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido (4R)-4-[2,6-difluoro-4-(3-fenoxifenil)fenoxi]pentanoico;

ácido 4-(3'-ciclobutoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido [1-(3,5-difluoro-3'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanilmetil)-ciclopropil]-acético;

ácido 4-(3'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(3'-fenoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3'-ciclopentiloxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3'-propoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclobutoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclopentiloxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-isopropoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-propoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(3'-ciclobutoxi-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3,5-difluoro-3'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-propoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-propoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropilsulfanil-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-propilsulfanil-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2-fluoro-4-(6-isopropoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclobutoxi-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclopentiloxi-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclobutilsulfanil-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclobutilsulfanil-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentilamino-3-fluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentilamino-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[2'-(ciclopropilmetil-amino)-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2-fluoro-4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(3,5-difluoro-2'-isopropilamino-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3,5-difluoro-2'-propilamino-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclobutilsulfanil-piridin-2-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilamino-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2-fluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2-fluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2-fluoro-4-(2-isopropilamino-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentilamino-3,5'-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentilamino-5'-fluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-5'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-4'-metoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-5'-fluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,5'-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,5,5'-trifluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3-fluoro-4'-metoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-4'-metoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3-fluoro-2'-isopropoxi-4'-metoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2-fluoro-4-(2-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(3,5'-difluoro-2'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-6-metil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(3,3'-difluoro-2'-isopropoxi-5'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3,3'-difluoro-5'-metil-2'-propoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3-fluoro-2',4'-dipropoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(6'-ciclopentiloxi-3,2'-difluoro-3'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,3'-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,3'-difluoro-5'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 5-[4-(2-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclopropoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-pentanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 4-[4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 4-[4-[2-(2-dimetilaminoetiloxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclopropilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butanoico;

ácido 4-[4-(2-etilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butanoico;

ácido 4-[4-(2-butilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butanoico;

ácido 4-(2'-ciclopentilamino-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(3-fenoxifenil)fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-pentanoico;

ácido 4-[4-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(5-metilisoxazol-3-il)oxi-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-[2-(aziridin-1-il)etoxi]-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(3-furilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(2-furilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopropoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-(4-{2-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclopentiloxi]-piridin-3-il}-2,6-difluoro-fenoxi)-butírico;

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclohexiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isobutoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-piridin-3-il]-2,6-difluoro-fenoxi}-butírico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-3-piridil)fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-3-piridil)fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-2-piridil)fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-tetrahidrofuran-3-iloxi-3-piridil)fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-tetrahidropiran-4-iloxi-3-piridil)fenoxi]pentanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 4-{2-fluoro-4-[2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-fenilsulfanil}-butírico;

ácido 4-{2-fluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-piridin-3-il]-fenilsulfanil}-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-fenilsulfanil}-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilamino-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilamino-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-piridin-3-il]-2,6-difluoro-fenilsulfanil}-butírico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 6-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-hexanoico;

ácido 7-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-heptanoico;

ácido 5-[2-fluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenoxi]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenoxi]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2-fluoro-fenoxi]-pentanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-aliloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-but-2-iniloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 6-[4-[2-(ciclobutoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico;

ácido 6-[4-[2-(ciclobutilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico;

ácido 6-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico;

ácido 6-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico;

ácido 6-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico;

ácido 6-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-hexanoico;

ácido 6-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-hexanoico;

ácido 6-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-hexanoico; y

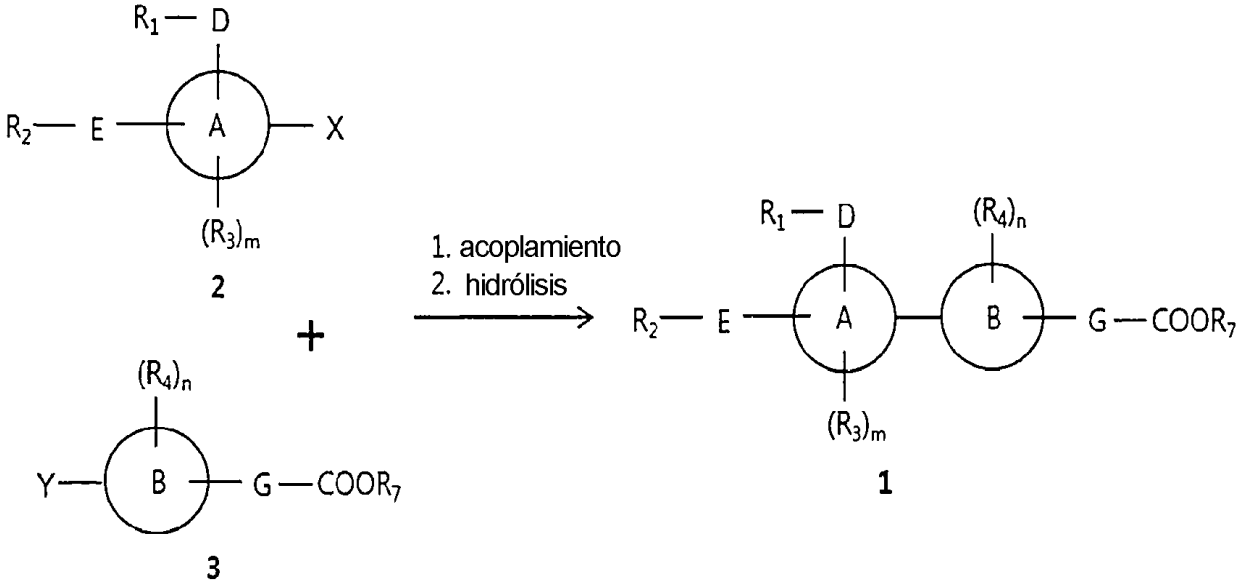
ácido 6-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-hexanoico.

Los términos y las abreviaturas usados en el presente documento mantienen sus significados originales a menos que se indique lo contrario.

La presente invención también proporciona un método para preparar estos compuestos. A continuación en el presente documento, se explica el método para preparar los compuestos de fórmula 1 basándose en reacciones a modo de ejemplo con el fin de ilustrar la presente invención. Sin embargo, un experto en la técnica podría preparar los compuestos de fórmula 1 mediante diversos métodos basándose en la estructura de la fórmula 1. Es decir, los compuestos de fórmula 1 pueden prepararse mediante los métodos descritos en el presente documento o combinando diversos métodos divulgados en la técnica anterior. Por consiguiente, un método para preparar los compuestos de fórmula 1 no se limita a los siguientes métodos.

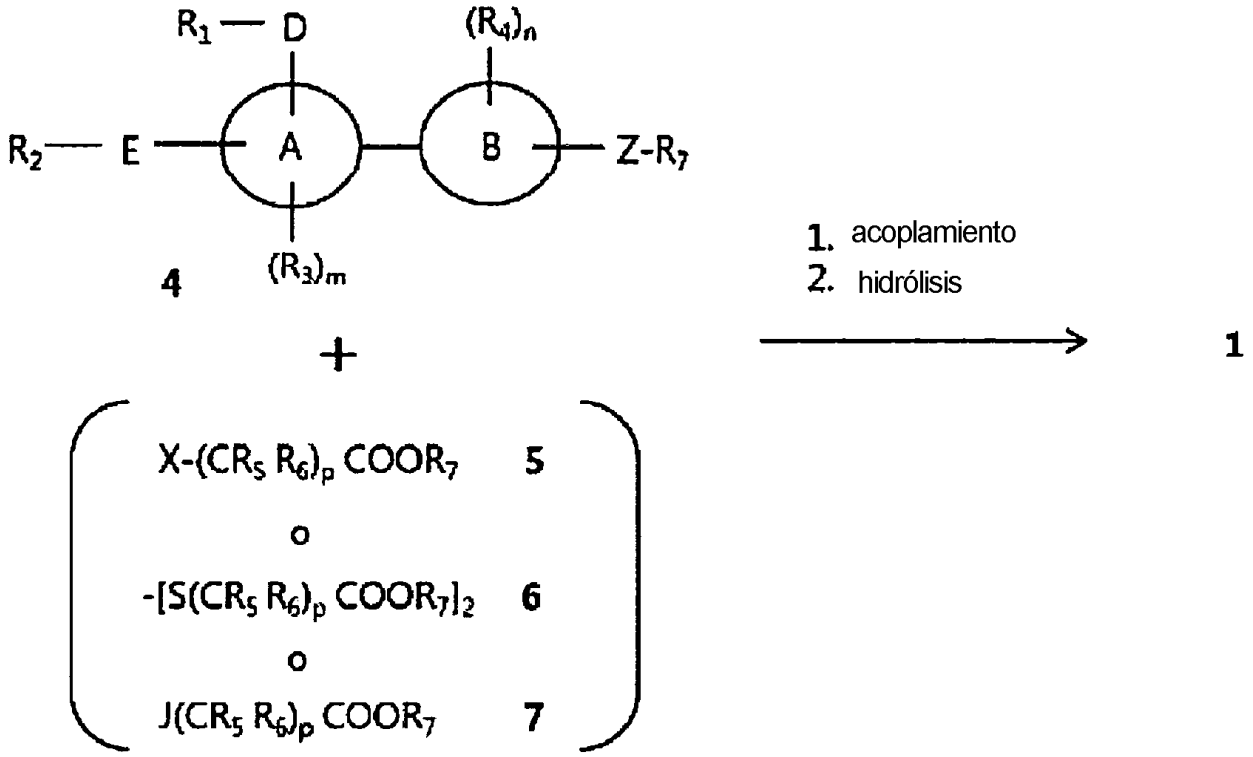
Tal como se representa en el siguiente esquema de reacción 1, los compuestos de fórmula 1 pueden producirse por una reacción de acoplamiento C-C del compuesto 2 y el compuesto 3 en presencia de un catalizador de metal convencional y, si es necesario, hidrólisis adicional.

[Esquema de reacción 1]



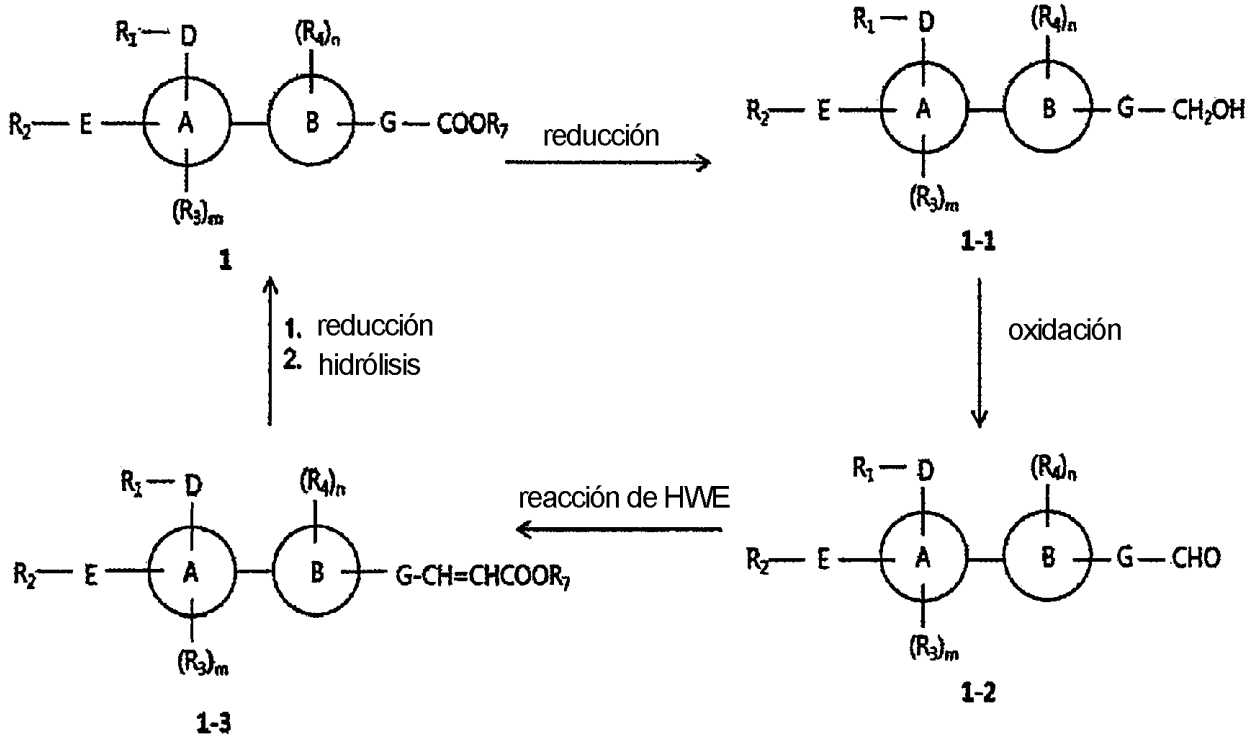
Además, los compuestos de fórmula 1 pueden producirse por una reacción de acoplamiento del compuesto 4 y el compuesto 5, el compuesto 6 o el compuesto 7 en presencia de reactivos de acoplamiento o base convencionales y, si es necesario, hidrólisis adicional, tal como se representa en el siguiente esquema de reacción 2. En el esquema de reacción 2, Z-R_7 y J de los compuestos 4 y 7 representan independientemente halógeno, OH, SH u O-alquilo. Cuando Z-R_7 es O-alquilo, se convierte en OH mediante reacción de desalquilación antes de someterse a la reacción de acoplamiento.

[Esquema de reacción 2]



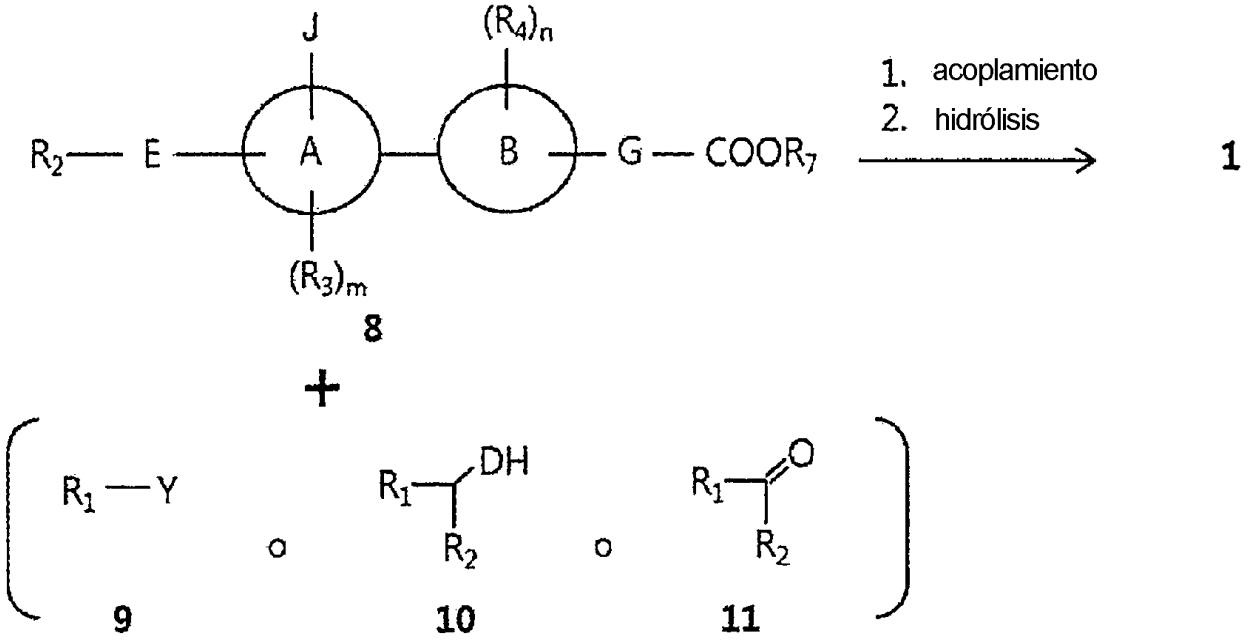
Los compuestos de fórmula 1 que tienen diversos sustituyentes también pueden producirse a través de una serie de etapas de reacción, tal como se representa en el siguiente esquema de reacción 3. Específicamente, los compuestos de fórmula 1 pueden reducirse para dar el compuesto 1-1 usando agentes reductores convencionales, y el compuesto 1-1 puede oxidarse para dar compuestos de aldehído (compuesto 1-2) usando agentes oxidantes. El compuesto 1-3 puede producirse usando una reacción de olefinación convencional tal como la reacción de HWE (Horner-Wadsworth-Emmons). El compuesto 1-3 puede convertirse mediante reducción e hidrólisis en los compuestos de fórmula 1 que tienen diversos sustituyentes.

[Esquema de reacción 3]



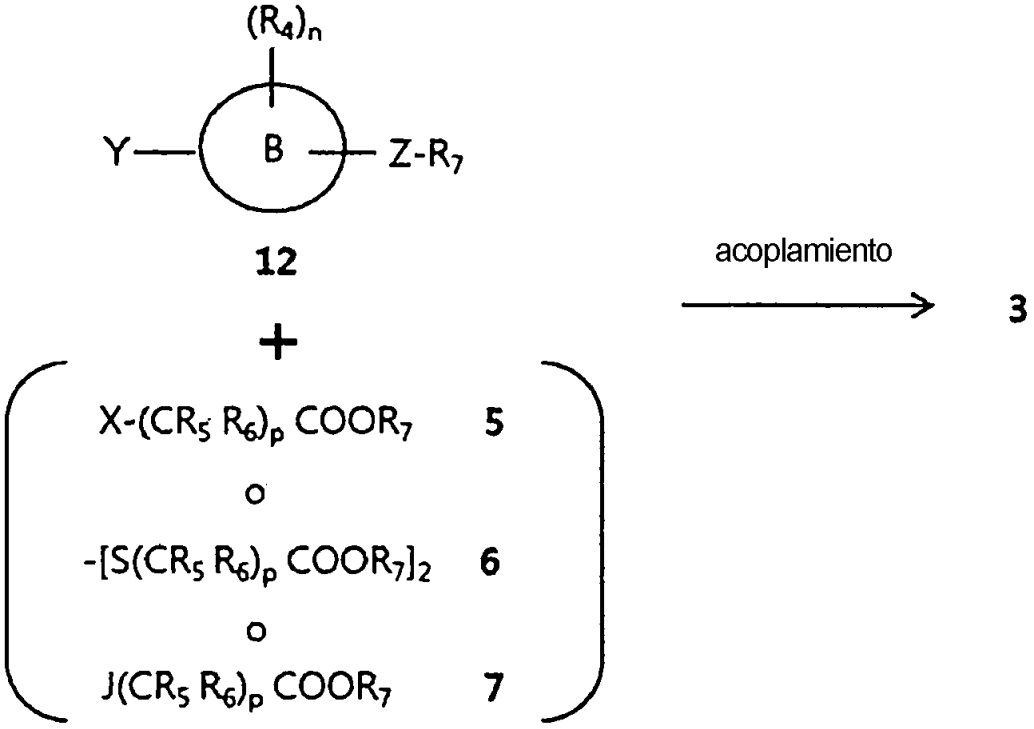
Los compuestos de fórmula 1 pueden producirse haciendo reaccionar el compuesto 8 sustituido con radical J con el compuesto 9 o el compuesto 10 en presencia de base, catalizadores de metal o reactivos de acoplamiento convencionales, tal como se representa en el siguiente esquema de reacción 4. En el esquema de reacción 4, J e Y representan independientemente halógeno, OH, SH o NH_2. Cuando J es amina, puede llevarse a cabo una "reacción de aminación reductora" entre el compuesto 8 y el compuesto 11.

[Esquema de reacción 4]



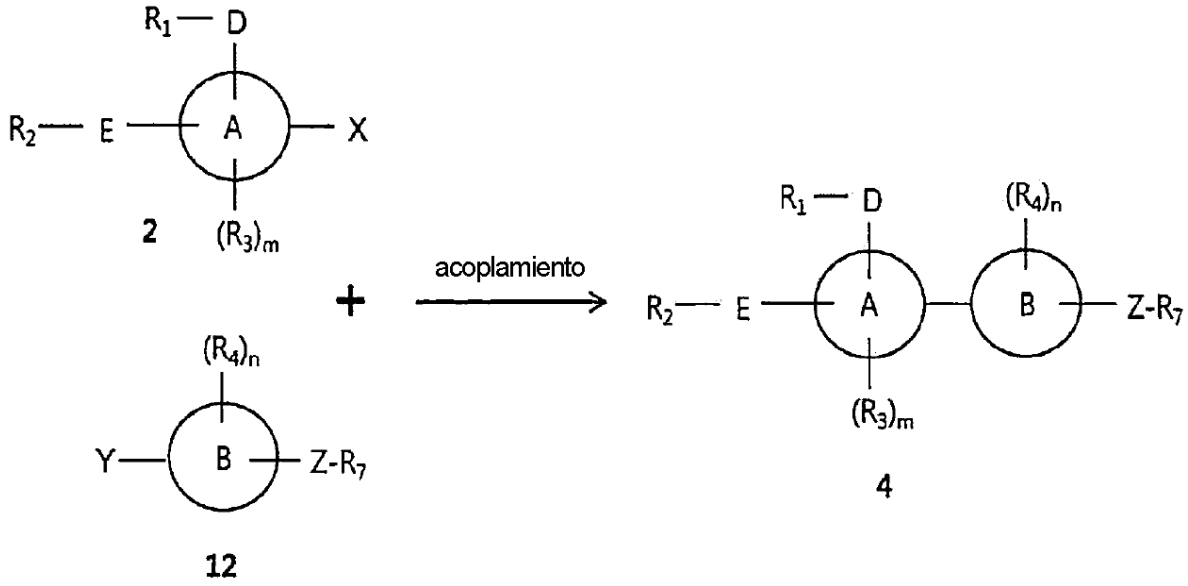
En el esquema de reacción 1 anterior, el compuesto 3 puede producirse por una reacción de acoplamiento del compuesto 12 y el compuesto 5, el compuesto 6 o el compuesto 7 en presencia de base o reactivos de acoplamiento convencionales, tal como se representa en el siguiente esquema de reacción 5. En el esquema de reacción 5, J y Z-R_7 son tal como se definen en el esquema de reacción 2 anterior.

[Esquema de reacción 5]



En el esquema de reacción 2 anterior, el compuesto 4 puede producirse por reacción de acoplamiento del compuesto 2 y el compuesto 12 en presencia de reactivos de acoplamiento convencionales tales como catalizadores de metal, tal como se representa el siguiente esquema de reacción 6.

[Esquema de reacción 6]



En los esquemas de reacción 1 a 6 anteriores,

X representa halógeno, ácido borónico o $-OSO_2CF_3$,

Y representa ácido borónico, halógeno o éster del ácido borónico, y

A, B, D, E, G, R_1, R_2, R_3, R_4, R_7, m, n y p son tal como se describen en la definición de los compuestos de fórmula 1.

En la reacción anterior, puede usarse un metal de transición tal como paladio (Pd) como catalizador de metal convencional. Las reacciones anteriores pueden llevarse a cabo en disolventes convencionales que no tienen ningún efecto adverso sobre las reacciones. Los disolventes preferibles incluyen, pero no se limitan a, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol, agua, 1,2-dicloroetano, dimetilsulfóxido, etil éter, metil *terc*-butil éter, cloruro de metileno, cloroformo y mezclas de los mismos.

En las reacciones anteriores, los compuestos sin explicar son compuestos conocidos o compuestos que pueden obtenerse fácilmente a partir de compuestos conocidos mediante métodos conocidos o métodos similares.

Los compuestos de fórmula 1 obtenidos mediante los métodos anteriores pueden separarse o purificarse de los productos de reacción mediantes métodos convencionales tales como recristalización, ionosféresis, cromatografía en columna de gel de sílice o cromatografía de intercambio iónico.

Tal como se describió anteriormente, los compuestos según la presente invención, materiales de partida o productos intermedios para la preparación de los mismos pueden prepararse mediante una variedad de métodos.

Los compuestos según la presente invención tienen el efecto de agonistas de GPR120. Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como agonistas de GPR120 que comprende los compuestos de la invención y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos como principio activo. También se tratan diversos tipos de profármacos, que se convierten en los compuestos de fórmula 1 *in vivo*.

Las enfermedades a modo de ejemplo que pueden prevenirse o tratarse mediante la composición farmacéutica según la presente invención como agonistas de GPR120 incluyen, pero no se limitan a, trastornos metabólicos tales como diabetes, complicaciones de diabetes, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis, osteoporosis e inflamación.

Además, la presente invención proporciona un método para preparar la composición para prevenir o tratar trastornos metabólicos tales como diabetes, complicaciones de diabetes, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis, osteoporosis o inflamación, que comprende la etapa de mezclar el compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo y un portador farmacéuticamente aceptable.

Según la presente invención, la “composición farmacéutica” o la “composición para reducir la glucemia” puede incluir otros componentes tales como portadores, diluyentes, excipientes, etc., además del principio activo de la presente invención. Por consiguiente, la composición farmacéutica puede incluir portadores, diluyentes, excipientes farmacéuticamente aceptables o combinaciones de los mismos según sea necesario. La composición farmacéutica facilita la administración de compuestos en el cuerpo. Diversos métodos para administrar los compuestos incluyen, pero no se limitan a, administración oral, por inyección, por aerosol, parenteral y local.

En el presente documento, “portadores” significa compuestos que facilitan la adición de compuestos en la célula o el tejido. Por ejemplo, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un portador convencional que facilita la administración de muchos compuestos orgánicos en células o tejidos vivos.

En el presente documento, “diluyentes” significa compuestos que no sólo estabilizan una forma biológicamente activa sino que se diluyen en el disolvente disolviendo los compuestos. Se usan sales disueltas en tampón como diluyentes en este campo. Un tampón convencionalmente usado es una solución salina tamponada con fosfato que imita la forma salina en el líquido corporal. Dado que una disolución de tampón puede controlar el pH de la disolución a baja concentración, los diluyentes de tampón apenas modifican la actividad biológica de los compuestos.

En el presente documento, “farmacéuticamente aceptable” significa tal propiedad que no altera ni la actividad biológica ni la propiedad física de los compuestos.

Los compuestos según la presente invención pueden formularse como diversas formas de dosificación administradas farmacéuticamente. En la preparación de la composición farmacéutica de la presente invención, un principio activo, específicamente el compuesto según la invención, se mezcla con portadores farmacéuticamente aceptables seleccionados en función de la forma de dosificación que va a prepararse. Por ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse como inyecciones, preparaciones orales y similares, según sea necesario.

Los compuestos de la invención pueden formularse mediante métodos convencionales usando portadores y excipientes farmacéuticos conocidos, e insertados en envases unitarios o de múltiples unidades. Las formulaciones pueden ser una disolución, suspensión o emulsión en aceite o un disolvente acuoso, e incluyen agentes de dispersión, agentes de suspensión o agentes estabilizantes convencionales. Además, los compuestos pueden ser, por ejemplo, una forma en polvo seco que se disuelve en agua esterilizada libre de pirógenos antes de su uso. Los compuestos de la presente invención pueden formularse en supositorios usando una base de supositorio convencional tal como manteca de cacao u otros glicéridos. Las formas sólidas para administración oral incluyen

cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. Se prefieren cápsulas y comprimidos. Los comprimidos y las píldoras tienen preferiblemente un recubrimiento entérico. Las formas sólidas se fabrican mezclando los compuestos de la presente invención con al menos un portador seleccionado de diluyentes inertes tales como sacarosa, lactosa o almidón, lubricantes tales como estearato de magnesio, agentes disgregantes, aglutinantes y similares.

Los compuestos según la presente invención pueden administrarse en combinación con otros fármacos, por ejemplo, otros antidiabéticos, según se requiera.

La dosis de los compuestos según la presente invención se determina por prescripción médica en función del peso corporal, la edad y el estado de la enfermedad del paciente. Una dosis típica para adultos está en el intervalo de aproximadamente 0,3 a 500 mg por día según la frecuencia e intensidad de administración. Una dosis diaria típica de administración intramuscular o intravenosa para adultos está en el intervalo de aproximadamente 1 a 300 mg por día que puede administrarse en dosificaciones unitarias divididas. Algunos pacientes necesitan una dosis diaria mayor.

La presente invención también proporciona compuestos para su uso en un método para prevenir o tratar enfermedades usando una cantidad eficaz del compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como principio activo de agonistas de GPR120. Las enfermedades representativas que van a tratarse mediante agonistas de GPR120 incluyen, pero no se limitan a, trastornos metabólicos tales como diabetes, complicaciones de diabetes, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis, osteoporosis, inflamación y similares mencionados anteriormente. En el presente documento, el término “tratamiento” se usa para referirse a impedir, retrasar o mejorar el progreso de enfermedades en un sujeto que muestra síntomas de enfermedades. El término “prevención” se usa para referirse a impedir, retrasar o mejorar el signo de enfermedades en un sujeto en riesgo de mostrar síntomas de enfermedades, incluso si no muestra los síntomas.

Efectos ventajosos de la invención

Los derivados de biarilo según la presente invención fomentan la formación de GLP-1 en el tubo digestivo y mejora la resistencia a la insulina en el hígado o en el músculo debido a la acción antiinflamatoria en macrófagos, lipocitos, etc., y, por consiguiente, puede usarse eficazmente para prevenir o tratar trastornos metabólicos tales como diabetes, complicaciones de diabetes, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis, osteoporosis o inflamación.

Modo para la invención

La presente invención se explica en más detalle mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos sólo pretenden ilustrar la presente invención, y el alcance de la presente invención no se limita por los mismos.

A continuación en el presente documento, M significa concentración molar y N significa concentración normal. Además, las abreviaturas usadas en las siguientes preparaciones y los ejemplos son las siguientes:

BBr_3: tribromuro de boro

BINAP: 2,2’-bis(difenilfosfino)-1,1’-binaftilo

Br_2: bromo

CH_3CN: acetonitrilo

Cs_2CO_3: carbonato de cesio

DCM: diclorometano

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

DPPF: 1,1’-bis(difenilfosfino)ferroceno

EtOAc: acetato de etilo

EtOH: etanol

Et_2O: dietil éter

HCl: ácido clorhídrico

Hex: n-hexano

K_2CO_3: carbonato de potasio

LAH: hidruro de litio y aluminio

MeOH: metanol

$MgSO_4$: sulfato de magnesio

$NaBH_4$: borohidruro de sodio

NaCl: cloruro de sodio

Na_2CO_3: carbonato de sodio

NaH: hidruro de sodio

NaOH: hidróxido de sodio

NBS: N-bromosuccinimida

Pd/C: paladio/carbono

$PdCl_2$(dppf)-DCM: dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano

$PdCl_2(PPh_3)_2$: dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II)

$Pd_2(dba)_3$: tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)

$Pd(PPh_3)_4$: tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0)

$SOCl_2$: cloruro de tionilo

SPhos: 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo

TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio hidratado

TEA: trietilamina

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

XPhos: 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Ejemplo de preparación 1: éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico

Etapa A: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Se disolvieron 4-clorofenol (2 g, 15,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,92 g, 23,3 mmol), acetato de potasio (4,58 g, 46,6 mmol) y Xphos (0,3 g, 0,62 mmol) en 30 ml de 1,4-dioxano, y se cargó la mezcla con gas N_2 durante 5 minutos. Se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,14 g, 0,15 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 1 hora a 110ºC. Se filtró la mezcla a través de Celite y luego se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (3,4 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,71 (2H, d), 6,82 (2H, d), 5,00 (1H, s), 1,33 (12H, s)

Etapa B: éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico

Se disolvió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol obtenido de la etapa A (0,32 g, 1,4 mmol) en 5 ml de DMF. Se añadieron K_2CO_3 (0,39 g, 2,8 mmol) y éster etílico del ácido 4-butírico (0,22 ml, 1,54 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 1 hora a 60ºC. Se retiraron los sólidos y se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,38 g, 82%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 2: éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico

Etapa A: 4-bromo-2,6-difluoro-fenol

Se disolvió 2,6-difluorofenol (1,02 g, 7,8 mmol) en 15 ml de DMF, y se añadió NBS (1,40 g, 7,84 mmol) a 0ºC a la misma. Se agitó la mezcla de reacción durante 24 horas a temperatura ambiente y se concentró. Se añadieron 50 ml de agua a la misma, y se extrajo la mezcla con Et_2O. Se secó el extracto con $MgSO_4$ para obtener el compuesto del título (1,41 g, 86%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,08 (2H, m), 5,42 (1H, s a)

Etapa B: 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Se disolvieron 4-bromo-2,6-difluoro-fenol obtenido de la etapa A (1,414 g, 6,76 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,8 g, 7,09 mmol), acetato de potasio (2,66 g, 27 mmol) y DPPF (0,19 g, 0,34 mmol) en 23 ml de 1,4-dioxano, y se cargó la mezcla con gas N_2 durante 5 minutos. Se añadió $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,27 g, 0,34 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 3 horas a 80ºC. Se filtró la mezcla a través de Celite y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1,366 g, 79%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,33 (2H, m), 5,25 (1H, s), 1,32 (12H, s)

Etapa C: éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico

Se disolvieron 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol obtenido de la etapa B (1,87 g, 7,3 mmol), Cs_2CO_3 (4,76 g, 14,6 mmol) y éster etílico del ácido 4-bromo-butírico (1,42 g, 7,3 mmol) en 24 ml de DMF. Se agitó la mezcla durante 24 horas a temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos, y se purificó el filtrado mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1,66 g, 61%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 3: éster etílico del ácido 4-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico

Etapa A: 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Se disolvieron 4-bromo-2-clorofenol (2,0 g, 9,6 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,81 g, 11 mmol), acetato de potasio (3,78 g, 38,5 mmol) y DPPF (0,27 g, 0,49 mmol) en 32 ml de 1,4-dioxano. Se cargó la mezcla con gas N_2 durante 5 minutos. Se añadió $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,4 g, 0,49 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 3 horas a reflujo. Se filtró la mezcla a través de Celite y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1,91 g, 77%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,77 (1H, s), 7,62 (1H, dd), 7,00 (1H, d), 5,73 (1H, s), 1,36 (12H, s)

Etapa B: éster etílico del ácido 4-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico

Se disolvieron 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol obtenido de la etapa A (0,43 g, 1,7 mmol), éster etílico del ácido 4-bromo-butírico (0,25 ml, 1,7 mmol) y Cs_2CO_3 (0,66 g, 2 mmol) en 5 ml de DMF. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,47 g, 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 4: éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico

Etapa A: 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Se disolvieron 4-bromo-2-fluorofenol (1,9 g, 9,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,9 g, 11,4 mmol), acetato de potasio (3,90 g, 39,7 mmol) y DPPF (0,27 g, 0,49 mmol) en 32 ml de 1,4-dioxano. Se cargó la mezcla con gas N_2 durante 5 minutos. Se añadió $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,4 g, 0,49 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 4 horas a reflujo. Se filtró la mezcla a través de Celite y luego se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el

compuesto del título (2,2 g, 93%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,49 (2H, m), 6,98 (1H, t), 5,31 (1H, s a), 1,33 (12H, s)

Etapa B: éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico

Se disolvieron 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol obtenido de la etapa A (0,56 g, 2,3 mmol), éster etílico del ácido 4-bromo-butírico (0,34 ml, 2,3 mmol) y Cs_2CO_3 (0,92 g, 2,8 mmol) en 8 ml de DMF. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,52 g, 63%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 5: 2-cloro-6-ciclopentilsulfanil-piridina

Se disolvieron 2,6-dicloropiridina (3,08 g, 20,7 mmol) y Cs_2CO_3 (6,8 g, 20,7 mmol) en 40 ml de DMF. Se añadió ciclopentiltiol (2,17 ml, 20,7 mmol) a la misma y se agitó la mezcla durante 16 horas a 80ºC. Se filtraron los sólidos y se concentró el filtrado para obtener el compuesto del título (4,24 g, 95%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 6: éster etílico del ácido 4-[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico

Se hicieron reaccionar 4-bromo-2-metoxi-fenol (0,41 g, 2,02 mmol) y éster etílico del ácido 4-bromo-butírico (0,39 g, 2,02 mmol) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 4 para obtener éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-butírico (0,55 g, 86%).

Se hicieron reaccionar éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2-metoxi-fenoxi)-butírico (130 mg, 0,41 mmol) y bis(pinacolato)diboro (125 mg, 0,49 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 4 para obtener el compuesto del título (80 mg, 54%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 7: éster etílico del ácido 4-[4-(2-cloro-4-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butírico

Se añadieron 2 ml de THF y 0,5 ml de agua a éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico obtenido del ejemplo de preparación 2 (0,1 g, 0,27 mmol), 2-cloro-4-yodopiridina (0,078 g, 0,32 mmol) y K_2CO_3 (0,112 g, 0,81 mmol). Se cargó la mezcla con gas N_2 durante 5 minutos. Se añadió $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,011 g, 0,013 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 16 horas a 80ºC. Se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc. Se secó el extracto con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,084 g, 87%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 8: 2-cloro-6-(ciclopentoxi)piridina

Se disolvieron 6-cloro-2-piridinol (1,95 g, 15 mmol) y K_2CO_3 (4,16 g, 30 mmol) en 50 ml de DMF. Se añadió bromuro de ciclopentilo (1,94 ml, 18 mmol) a la misma y se agitó la mezcla durante 24 horas a 80ºC. Se retiraron los sólidos y se concentró el filtrado para obtener el compuesto del título (2,92 g, 98%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 9: 1-bromo-3-(ciclopentoxi)benceno

Se añadieron 44 ml de CH_3CN a 3-bromofenol (2,31 g, 13,3 mmol) y K_2CO_3 (1,84 g, 13,3 mmol), y se agitó la mezcla durante 1 hora a reflujo. Se añadió bromociclopentano (1,43 ml, 13,3 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a reflujo. Se filtró la mezcla a través de Celite y luego se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1,5 g, 46%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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),

Ejemplo de preparación 10: 2-cloro-6-pirrolidin-1-il-piridina

Se disolvieron 2,6-dicloropiridina (2,08 g, 14 mmol) y pirrolidina (1,0 g, 14 mmol), Cs_2CO_3 (4,58 g, 14 mmol) en 28 ml de DMF y se agitó la mezcla durante 16 horas a 80ºC. Se filtró la mezcla a través de Celite, se concentró a presión reducida y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se secó el extracto con $MgSO_4$ para obtener el compuesto del título (2,31 g, 90%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,32 (1H, t), 6,49 (1H, d), 6,20 (1H, d), 3,43 (4H, m), 1,99 (4H, m)

Ejemplo de preparación 11: éster etílico del ácido 4-[2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico

Se hicieron reaccionar 4-bromo-2,6-dimetil-fenol (1,0 g, 4,97 mmol) y éster etílico del ácido 4-bromo-butírico (0,97 g, 4,97 mmol) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 4 para obtener éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-butírico (1,4 g, 89%).

Se hicieron reaccionar éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2,6-dimetil-fenoxi)-butírico (200 mg, 0,63 mmol) y bis(pinacolato)diboro (193 mg, 0,76 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 4 para obtener el compuesto del título (60 mg, 26%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 12: éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenoxi)butírico

Se disolvió 4-bromo-2,3-difluorofenol (0,45 g, 2 mmol) en 10 ml de DMF y se enfrió la disolución hasta 0ºC. Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,11 g, 2,6 mmol) a la misma y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió éster etílico del ácido 4-bromobutírico (0,37 ml, 2,4 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida, se le añadió disolución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica separada con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,533 g, 76%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 13: éster etílico del ácido 4-[2,3-difluoro-4-(3-hidroxifenil)fenoxi]butírico

Se disolvieron éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2,3-difluoro-fenoxi)butírico obtenido del ejemplo de preparación 12 (0,108 g, 0,33 mmol) y ácido 3-hidroxifenilborónico (0,059 g, 0,43 mmol) en 1,7 ml de 1,4-dioxano y disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,5 ml, 1 mmol). Se cargó la mezcla durante 5 minutos con gas N_2. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,019 g, 0,016 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a reflujo. Se extrajo la fase orgánica con EtOAc y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener compuesto del título (0,089 g, 79%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,29 (1H, t), 7,06 (2H, m), 6,98 (1H, d), 6,84 (1H, dd), 6,78 (1H, m), 5,15 (1H, s a), 4,16 (4H, m), 2,56 (2H, t), 2,17 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Ejemplo de preparación 14: 2-cloro-6-(1-piperidil)piridina

Se disolvieron 2,6-dicloropiridina (2,0 g, 13,5 mmol), piperidina (1,33 ml, 13,5 mmol) y Cs_2CO_3 (4,4 g, 13,5 mmol) en 27 ml de DMF, y se agitó la mezcla durante 16 horas a 80ºC. Se filtró la mezcla a través de Celite, se concentró a presión reducida y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc y se purificó el extracto mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1,91 g, 72%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,34 (1H, t), 6,52 (1H, d), 6,47 (1H, d), 3,52 (4H, m), 1,64 (6H, m)

Ejemplo de preparación 15: 6-cloro-N-fenil-piridin-2-amina

Se disolvieron 2,6-dicloropiridina (2,0 g, 13,5 mmol), anilina (1,23 ml, 13,5 mmol), BINAP (0,33 g, 0,53 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (1,82 g, 18,9 mmol) en 27 ml de tolueno. Se cargó la mezcla con gas N_2 durante 5 minutos. Se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,25 g, 0,27 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 3 horas a 80ºC. Se filtró la mezcla a través de Celite y luego se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1,32 g, 48%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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, s a)

Ejemplo de preparación 16: 6-cloro-N-ciclopentil-piridin-2-amina

Se disolvió 2,6-dicloropiridina (2 g, 13,5 mmol) en 14 ml de piridina, y se añadió ciclopentilamina (4 ml, 40,5 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla de reacción durante 24 horas a reflujo. Se concentró la mezcla a presión reducida y luego se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1,2 g, 44%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,34 (1H, t), 6,54 (1H, d), 6,25 (1H, d), 4,69 (1H, s a), 3,91 (1H, m), 2,01 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,47 (2H, m)

Ejemplo de preparación 17: 2-*terc*-butilsulfanil-6-cloro-piridina

Se disolvieron 2,6-dicloropiridina (2,0 g, 13,5 mmol) y Cs_2CO_3 (8,8 g, 27 mmol) en 27 ml de DMF. Se añadió 2-metil-2-propanotiol (1,68 ml, 14,8 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 16 horas a 80ºC. Se retiraron los sólidos y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el compuesto del título (2,4 g, 88%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,42 (1H, t), 7,15 (1H, d), 7,04 (1H, d), 1,56 (9H, s)

Ejemplo de preparación 18: 2-cloro-6-(ciclopropilmetilsulfanil)piridina

Etapa A: 6-cloropiridin-2-tiol

Se disolvió 2-*terc*-butilsulfanil-6-cloro-piridina obtenida del ejemplo de preparación 17 (1,98 g, 9,8 mmol) en 50 ml de cloruro de acetilo. Se añadieron lentamente 0,05 ml (0,098 mmol) de Br_2 disuelto en respectivos 2,5 ml de cloruro de acetilo y ácido acético a la misma. Se agitó la mezcla durante 4 horas a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,787 g, 55%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,57 (2H, m), 7,15 (1H, m)

Etapa B: 2-cloro-6-(ciclopropilmetilsulfanil)piridina

Se disolvió 6-cloropiridin-2-tiol obtenido de la etapa A (0,2 g, 1,3 mmol) en 4,6 ml de DMF. Se añadieron Cs_2CO_3 (0,9 g, 2,6 mmol) y (bromometil)ciclopropano (0,16 ml, 1,6 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente y durante 30 minutos adicionales a 70ºC. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,206 g, 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 19: 2-cloro-6-ciclobutilsulfanil-piridina

Se disolvió 6-cloropiridin-2-tiol obtenido de la etapa A del ejemplo de preparación 18 (0,2 g, 1,3 mmol) en 4,6 ml de DMF. Se añadieron Cs_2CO_3 (0,9 g, 2,6 mmol) y bromociclobutano (0,16 ml, 1,6 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente y durante 4 horas adicionales a 70ºC. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,16 g, 58%).

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

Ejemplo de preparación 20: 2-cloro-6-propilsulfanil-piridina

Se disolvió 6-cloropiridin-2-tiol obtenido de la etapa A del ejemplo de preparación 18 (0,2 g, 1,3 mmol) en 4,6 ml de DMF. Se añadieron Cs_2CO_3 (0,9 g, 2,6 mmol) y yodopropano (0,16 ml, 1,6 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente y durante 30 minutos adicionales a 70ºC. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,18 g, 70%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 21: 2-cloro-6-isopropoxi-piridina

Se disolvió isopropanol (0,97 g, 16,1 mmol) en 45 ml de THF y se enfrió la disolución hasta 0ºC. Se añadió NaH (55% en aceite mineral, 0,7 g, 16 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió 2,6-dicloropiridina (2,0 g, 13,5 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a reflujo. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se le añadió agua (20 ml) y luego se extrajo con EtOAc. Se secó la fase

orgánica separada con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1,917 g, 82%).

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

Ejemplo de preparación 22: 2-cloro-6-propoxi-piridina

Se añadieron 30 ml de DMF a 6-cloro-2-piridol (2,0 g, 15 mmol), 1-yodopropano (2,75 g, 16 mmol) y K_2CO_3 (4,27 g, 30 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a 80ºC. Se concentró la mezcla a presión reducida, se le añadió agua y luego se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica separada con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1,146 g, 43%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 23: 2-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-piridina

Se añadieron 15 ml de DMF a 6-cloro-2-piridol (1,0 g, 7,7 mmol), K_2CO_3 (2,13 g, 15,4 mmol) y (bromometil)ciclopropano (1,1 g, 8,1 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a 80ºC. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,65 g, 45%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 24: 2-cloro-6-(ciclobutoxi)-piridina

Se añadieron 5 ml de DMF a 6-cloro-2-piridol (0,2 g, 1,5 mmol), bromociclobutano (0,26 g, 1,8 mmol) y K_2CO_3 (0,43 g, 3 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a 80ºC. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,28 g, 98%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 25: éster etílico del ácido 4-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico

Etapa A: 4-bromo-2-metil-fenol

Se añadió lentamente disolución acuosa de HBr al 48% (4,8 ml) disuelta en 4,8 ml de DMSO a o-cresol (1,04 g, 9,6 mmol) disuelto en 9,6 ml de acético ácido. Se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente y luego se añadió lentamente disolución acuosa de $NaHCO_3$. Se extrajo la mezcla con Et_2O y se secó el extracto con $MgSO_4$ para obtener el compuesto del título (1,82 g, 99%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 9,62 (1H, s a), 7,22 (1H, d), 7,12 (1H, dd), 6,72 (1H, d), 2,09 (3H, s)

Etapa B: 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

Se añadieron 4,6 ml de 1,4-dioxano a 4-bromo-2-metil-fenol obtenido de la etapa A (0,26 g, 1,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,39 g, 1,5 mmol) y acetato de potasio (0,41 g, 4,1 mmol). Se cargó la mezcla con gas N_2 durante 5 minutos. Se añadió $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,057 g, 0,07 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 16 horas a reflujo. Se retiraron los sólidos y se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,228 g, 70%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 9,70 (1H, s a), 7,37 (1H, d), 7,32 (1H, dd), 6,75 (1H, d), 2,09 (3H, s), 1,25 (12H, s)

Etapa C: éster etílico del ácido 4-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico

Se disolvió 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol obtenido de la etapa B (0,228 g, 0,97 mmol) en 3,2 ml de DMF. Se añadieron Cs_2CO_3 (0,8 g, 2,43 mmol) y éster etílico del ácido 4-bromo-butírico (0,15 ml, 1,06 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Se retiraron los sólidos y se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,268 g, 79%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 26: éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-

(trifluorometil)fenoxi]butírico

Etapa A: 4-bromo-2-(trifluorometil)fenol

Se disolvió 2-hidroxibenzotrifluoruro (1,0 g, 6,2 mmol) en 20 ml de cloroformo. Se añadió lentamente Br_2 (0,98 g, 6,2 mmol) a la misma y se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa de tiosulfato de sodio a la misma y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica separada con $MgSO_4$ para obtener el compuesto del título (0,97 g, 65%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 10,93 (1H, s a), 7,63 (2H, m), 6,99 (1H, dd)

Etapa B: 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenol

Se añadieron 13 ml de 1,4-dioxano a 4-bromo-2-(trifluorometil)fenol obtenido de la etapa A (0,97 g, 4 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,13 g, 4,4 mmol), acetato de potasio (1,18 g, 12 mmol) y DPPF (0,11 g, 0,2 mmol). Se cargó la mezcla con gas N_2 durante 5 minutos. Se añadió $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,164 g, 0,2 mmol) a la misma y se agitó la mezcla durante 1 hora a reflujo. Se filtró la mezcla a través de Celite para retirar los sólidos, y luego se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,76 g, 65%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 11,02 (1H, s a), 7,72 (2H, m), 7,02 (1H, dd), 1,27 (12H, s)

Etapa C: éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi]butírico

Se disolvió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenol obtenido de la etapa B (0,36 g, 1,26 mmol) en 4,2 ml de DMF. Se añadieron Cs_2CO_3 (0,81 g, 2,52 mmol) y éster etílico del ácido 4-bromo-butírico (0,2 ml, 1,38 mmol) a la misma y se agitó la mezcla durante 16 horas a temperatura ambiente. Se retiraron los sólidos y se purificó la mezcla mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,374 g, 74%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 27: éster metílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoico

Etapa A: ácido 4-hidroxipentanoico

Se disolvió r-valerolactona (0,97 g, 9,68 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano. Se añadió disolución acuosa de NaOH 1 N (10,6 ml, 10,6 mmol) a la misma y se agitó la mezcla durante 1 hora. Usando disolución acuosa de HCl 1 N, se ajustó el pH de la mezcla de reacción a 5 y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ para obtener el compuesto del título (0,88 g, 74%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,89 (1H, m), 2,51 (2H, t), 1,82 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,24 (3H, d)

Etapa B: éster metílico del ácido 4-hidroxipentanoico

Se disolvió ácido 4-hidroxipentanoico obtenido de la etapa A (0,62 g, 5,25 mmol) en 17 ml de THF, y se añadió lentamente diazometano (0,25 M en Et_2O, 31 ml, 7,88 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, y luego se concentró a presión reducida. Se purificó el concentrado mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,42 g, 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa C: éster metílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoico

Se disolvieron éster metílico del ácido 4-hidroxipentanoico obtenido de la etapa B (0,05 g, 0,39 mmol), 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol obtenido de la etapa B del ejemplo de preparación 2 (0,1 g, 0,39 mmol) y trifenilfosfina (0,1 g, 0,39 mmol) en 4 ml de THF, y se enfrió lentamente la mezcla hasta 0ºC. Se añadió lentamente azodicarboxilato de diisopropilo (0,077 ml, 0,39 mmol) a la misma y se agitó la mezcla de reacción durante 18 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener compuesto del título (0,1 g, 70%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 28: éster metílico del ácido 4-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-

piridil]oxi]pentanoico

Etapa A: éster metílico del ácido 4-[(5-bromo-2-piridil)oxi]pentanoico

Se disolvieron 5-bromo-2(1H)-piridona (0,05 g, 0,29 mmol), éster metílico del ácido 4-hidroxipentanoico (0,047 g, 0,29 mmol) y trifenilfosfina (0,075 g, 0,29 mmol) en 3 ml de THF. Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,056 ml, 0,29 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,051 g, 62%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa B: éster metílico del ácido metil-4-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]pentanoico

Se disolvieron éster metílico del ácido 4-[(5-bromo-2-piridil)oxi]pentanoico obtenido de la etapa A (0,05 g, 0,17 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,048 g, 0,19 mmol) y acetato de potasio (0,067 g, 0,68 mmol) en 1 ml de 1,4-dioxano, y se cargó la mezcla con gas N_2 durante 5 minutos. Se añadió $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,007 g, 0,009 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a 80ºC. Se filtró la mezcla a través de Celite y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,038 g, 65%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 29: éster metílico del ácido 2-(4-bromo-fenilsulfanil)-propiónico

Se hicieron reaccionar 4-bromo-bencenotiol (0,5 g, 2,64 mmol), NaH (60% en aceite mineral, 0,11 g, 2,64 mmol) y 2-bromopropionato de metilo (0,32 ml, 2,91 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 12 para obtener el compuesto del título (0,58 g, 80%).

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

Ejemplo de preparación 30: 2-[1-[[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoximetil]ciclopropil]acetonitrilo

Etapa A: [1-(hidroximetil)ciclopropil]metanol

Se disolvió LAH (0,28 g, 7,52 mmol) en 10 ml de THF, y se enfrió la disolución hasta -18ºC. Se añadió lentamente 1,1-ciclopropanodicarboxilato de dietilo (1,0 g, 5,37 mmol) en 7 ml de THF a la misma, y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 0,3 ml de agua y 0,3 ml de disolución acuosa de NaOH 4 M a la misma. Se filtró la mezcla con Celite y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,2 g, 35%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 3,62 (4H, s), 2,35 (2H, s a), 0,53 (4H, s)

Etapa B: [1-[(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)metil]ciclopropil]metanol

Se disolvieron [1-(hidroximetil)ciclopropil]metanol obtenido de la etapa A (0,2 g, 1,96 mmol), 4-bromo-2,6-difluoro-fenol (0,314 g, 1,5 mmol) y trifenilfosfina (0,393 g, 1,5 mmol) en 24 ml de THF. Se añadió azocarboxilato de diisopropilo (0,3 ml, 1,5 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,307 g, 70%).

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

Etapa C: metanosulfonato de [1-[(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)metil]ciclopropil]metilo

Se disolvió [1-[(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)metil]ciclopropil]metanol obtenido de la etapa B (0,3 g, 1 mmol) en 5 ml de DCM, y se enfrió la disolución hasta 0ºC. Se añadieron secuencialmente cloruro de metanosulfonilo (0,09 ml, 1,12 mmol) y TEA (0,21 ml, 1,5 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a 0ºC durante 40 minutos. Se añadieron 5 ml de agua a la misma, y se extrajo la mezcla con DCM para obtener el compuesto del título (0,4 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa D: 2-[1-1[(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)metil]ciclopropil]acetonitrilo

Se disolvió metanosulfonato de [1-[(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)metil]ciclopropil]metilo obtenido de la etapa C (0,4 g, 1 mmol) en 5 ml de DMF. Se añadió cianuro de sodio (0,054 g, 1,1 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción a 60ºC durante 16 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se purificó el extracto mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,205 g, 63%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,09 (2H, m), 3,98 (2H, s), 2,72 (2H, s), 0,75 (2H, m), 0,70 (2H, m)

Etapa E: 2-[1-[[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]ciclopropil]acetonitrilo

Se disolvieron 2-[1-[(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)metil]ciclopropil]acetonitrilo obtenido de la etapa D (0,2 g, 0,67 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,172 g, 0,67 mmol), acetato de potasio (0,266 g, 2,71 mmol) y DPPF (0,019 g, 0,033 mmol) en 4 ml de 1,4-dioxano. Se cargó la mezcla durante 5 minutos con N_2 gas. Se añadió $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,027 g, 0,033 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a 80ºC durante 2 horas. Se filtró la mezcla a través de Celite y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,185 g, 79%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 31: éster etílico del ácido 4-[[6-(3-hidroxifenil)-3-piridil]oxi]butírico

Etapa A: éster etílico del ácido 4-[(6-bromo-3-piridil)oxi]butírico

Se disolvió 2-bromo-5-hidroxipiridina (1,07 g, 6,18 mmol) en 20 ml de DMF. Se añadieron K_2CO_3 (1,7 g, 12,4 mmol) y éster etílico del ácido 4-bromo-butírico (1,2 g, 6,18 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida. Se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con EtOAc para obtener el compuesto del título (1,67 g, 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa B: éster etílico del ácido 4-[[6-(3-hidroxifenil)-3-piridil]oxi]butírico

Se disolvieron éster etílico del ácido 4-[(6-bromo-3-piridil)oxi]butírico obtenido de la etapa A (0,3 g, 1 mmol) y ácido 3-hidroxifenilborónico (0,172 g, 1,25 mmol) en 3 ml de 1,2-dimetoxietano y Na_2CO_3 (disolución acuosa 2 M, 1,6 ml, 3,2 mmol). Se cargó la mezcla con gas N_2 durante 5 minutos. Se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,036 g, 0,052 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción a 80ºC durante 3 horas. Se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,129 g, 41%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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, s a), 4,16 (2H, q), 4,10 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,16 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Ejemplo de preparación 32: 2'-fenoxi-bifenil-4-ol

Se disolvieron ácido 2-fenoxifenilborónico (0,033 g, 0,15 mmol) y 4-yodofenol (0,034 g, 0,15 mmol) en 3 ml de H_2O, y se cargó la mezcla con gas N_2 durante 5 minutos. Se añadieron Pd/C (cantidad catalítica) y K_2CO_3 (0,064 g, 0,46 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió HCl 1 N a la misma y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica separada con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/4) para obtener el compuesto del título (0,022 g, 55%).

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

Ejemplo de preparación 33: 4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenol

Etapa A: 3-cloro-2-isopropilsulfanil-piridina

A isopropiltiol (0,102 g, 1,351 mmol) disuelto en DMF seca (2 ml), se le añadió lentamente gota a gota NaH (60%) (0,07 g, 1,75 mmol) a 0ºC. Se agitó la mezcla durante 30 minutos, se añadió al matraz cargado con 2,3-dicloropiridina (0,53 g, 3,58 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de añadirse disolución acuosa de NH_4Cl a la misma, se separó la fase orgánica extrayendo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/4) para obtener el compuesto del título (0,062 g, 24%).

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

Etapa B: 2-isopropilsulfanil-3-(4-metoxi-fenil)-piridina

Se disolvieron 3-cloro-2-isopropilsulfanil-piridina obtenida de la etapa A (0,02 g, 0,10 mmol) y ácido (4-metoxi-fenil)-borónico (0,024 g, 0,15 mmol) en DMF. Se cargó la mezcla durante 5 minutos con N_2 gas. Se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (cantidad catalítica) y SPhos (cantidad catalítica) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción a 80ºC durante 16 horas. Después de añadirse disolución acuosa de NaCl a la misma, se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica separada con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/4) para obtener el compuesto del título (0,01 g, 37%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa C: 4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenol

Se disolvió 2-isopropilsulfanil-3-(4-metoxi-fenil)-piridina obtenida de la etapa B (0,02 g, 0,07 mmol) en DCM (3 ml), y se enfrió la disolución hasta -78ºC. Se añadió lentamente BBr_3 (1,0 M en DCM, 0,116 ml, 0,11 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se enfrió la mezcla hasta -20ºC. Se añadió metanol al residuo para diluir. Se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/3) para obtener el compuesto del título (15 mg, 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 34: 3,5-difluoro-2'-fenoxi-bifenil-4-ol

Etapa A: 3,5-difluoro-4-metoxi-2'-fenoxi-bifenilo

Se disolvieron ácido 2-fenoxifenilborónico (0,045 g, 0,21 mmol) y 5-bromo-1,3-difluoro-2-metoxi-benceno (0,031 g, 0,14 mmol) en alcohol isopropílico/agua (1/1). Se añadieron Pd/C (cantidad catalítica) y $Na_3PO_4 \cdot 12\ H_2O$ (0,186 g, 0,49 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a 80ºC durante 1 hora. Se filtró la mezcla a través de Celite, y se extrajo con EtOAc para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/20) para obtener el compuesto del título (0,026 g, 40%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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), 4,00 (3H, s)

Etapa B: 3,5-difluoro-2'-fenoxi-bifenil-4-ol

Se hizo reaccionar 3,5-difluoro-4-metoxi-2'-fenoxi-bifenilo obtenido de la etapa A (0,026 g, 0,083 mmol) de la misma manera que en la etapa C del ejemplo de preparación 33 para obtener el compuesto del título (0,018 g, 72%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 35: 4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenol

Etapa A: 3-cloro-2-ciclopentilsulfanil-piridina

Se disolvió ciclopentiltiol (0,477 g 4,67 mmol) en DMF seca (2 ml) y se enfrió la disolución hasta 0ºC. Se añadió lentamente gota a gota NaH (60%) (0,24 g, 6,03 mmol) a la misma y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió la mezcla al matraz cargado con 2,3-dicloropiridina (0,69 g, 4,67 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadió disolución acuosa de NH_4Cl y se extrajo la mezcla con EtOAc para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/4) para obtener el compuesto del título (0,61 g, 61%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa B: 2-ciclopentilsulfanil-3-(4-metoxi-fenil)-piridina

Se hizo reaccionar 3-cloro-2-ciclopentilsulfanil-piridina obtenida de la etapa A (0,057 g, 0,266 mmol) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 33 para obtener el compuesto del título (0,046 g, 61%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa C: 4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenol

Se hizo reaccionar 2-ciclopentilsulfanil-3-(4-metoxi-fenil)-piridina obtenida de la etapa B (0,046 g, 0,161 mmol) de la misma manera que en la etapa C del ejemplo de preparación 33 para obtener el compuesto del título (0,024 g, 55%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 36: 3-yodo-2-fenoxi-piridina

Se disolvieron 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,054 g, 0,24 mmol) y Cs_2CO_3 (0,158 g, 0,266 mmol) y fenol (0,025 g, 0,266 mmol) en 2 ml de DMF. Se agitó la mezcla de reacción a 80ºC durante 16 horas. Se añadió disolución acuosa de NaCl a la misma y se extrajo la mezcla con EtOAc para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/7) para obtener el compuesto del título (0,058 g, 71%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 37: 3-yodo-2-isopropoxi-piridina

Se disolvió alcohol isopropílico (0,043 g, 717 mmol) en DMF seca (3 ml), y se añadió lentamente gota a gota NaH (60%) (0,03 g, 0,71 mmol) a 0ºC a la misma. Se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió la mezcla de reacción al matraz cargado con 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,10 g, 0,44 mmol), y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa de NH_4Cl a la misma, y se extrajo la mezcla con EtOAc para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica con MgSO4 anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/4) para obtener el compuesto del título (0,029 g, 24%).

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

Ejemplo de preparación 38: 2-ciclopentoxi-3-yodo-piridina

Se hicieron reaccionar ciclopentanol y 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,10 g, 0,44 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,091 g, 70%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 39: 2-ciclopentilsulfanil-3-yodo-piridina

Se disolvieron 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,065 g, 0,29 mmol), Cs_2CO_3 (0,19 g, 0,58 mmol) y ciclopentiltiol (0,03 g, 0,291 mmol) en 2 ml de DMF. Se agitó la mezcla de reacción a 80ºC durante 2 horas. Se añadió disolución acuosa de NaCl a la misma y se extrajo la mezcla con EtOAc para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/4) para obtener el compuesto del título (0,053 g, 65%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 40: 2-ciclopropilmetoxi-3-yodo-piridina

Se disolvió ciclopropil-metanol (0,089 g, 1,23 mmol) en DMF seca (2 ml), y se añadió lentamente gota a gota NaH (60%) (0,054g, 1,35 mmol) a 0ºC a la misma. Se agitó la mezcla durante 30 minutos, se añadió lentamente al matraz cargado con 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,137 g, 0,617 mmol) y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió de disolución acuosa NH_4Cl a la misma y se extrajo la mezcla con EtOAc para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/5) para obtener el compuesto del título (0,141 g, 83%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 41: 2-ciclopropilmetilsulfanil-3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-piridina

Etapa A: 3-yodo-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-piridina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,42 g, 1,8 mmol) y (4-metoxifenil)metanotiol (0,43 g, 2,8 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 12 para obtener el compuesto del título (0,56 g, 84%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa B: 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-piridina

Se hicieron reaccionar 3-yodo-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-piridina obtenida de la etapa A (0,1 g, 0,28 mmol) y 2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano obtenido del ejemplo de preparación 238 (0,11 g, 0,42 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,08 g, 77%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa C: 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-piridin-2-tiol

Se disolvió 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-piridina obtenida de la etapa B (0,033 g, 0,097 mmol) en TFA (2 ml). Se añadieron lentamente anisol (0,5 ml) y ácido tríflico (0,2 ml) a la misma, y se agitó la mezcla a 70ºC durante 1 hora. A 0ºC, se añadió lentamente disolución acuosa de bicarbonato de sodio a la misma y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$, se evaporó a presión reducida y se recristalizó con Et_2O para obtener el compuesto del título (0,033 g, 61%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ 7,72 (1H, m), 7,57 (1H, m), 7,42 (2H, m), 6,84 (1H, m), 3,96 (3H, s)

Etapa D: 2-ciclopropilmetilsulfanil-3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-piridina

Se disolvió 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-piridin-2-tiol obtenido de la etapa C (0,033 g, 0,13 mmol) en DMF seca (1,5 ml), y se añadió lentamente gota a gota NaH (60%) (0,01 g, 0,195 mmol) a 0ºC a la misma. Se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió lentamente bromometil-ciclopropano (0,021 g, 0,156 mmol) a 0ºC a la misma, y se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa de NH_4Cl a la misma, y se extrajo la mezcla con EtOAc para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$, se purificó con cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/5) para obtener el compuesto del título (0,032 g, 82%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 42: 2-ciclobutilsulfanil-3-(4-metoxi-fenil)-piridina

Etapa A: 2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-3-(4-metoxi-fenil)-piridina

Se hicieron reaccionar 3-yodo-2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-piridina obtenida de la etapa A del ejemplo de preparación 41 (0,1 g, 0,28 mmol) y ácido (4-metoxifenil)borónico (0,085 g, 0,56 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,075 g, 79%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa B: 3-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-tiol

Se hizo reaccionar 2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-3-(4-metoxi-fenil)-piridina obtenida de la etapa A (0,212 g, 0,628 mmol) de la misma manera que en la etapa C del ejemplo de preparación 41 para obtener el compuesto del título (0,109 g, 80%).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) 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)

Etapa C: 2-ciclobutilsulfanil-3-(4-metoxi-fenil)-piridina

Se hicieron reaccionar 3-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-tiol obtenido de la etapa B (0,212 g, 0,628 mmol), NaH (0,012 g, 0,294 mmol) y bromo-ciclobutano (0,024 g, 0,176 mmol) de la misma manera que en la etapa D del ejemplo de preparación 41 para obtener el compuesto del título (0,0094 g, 24%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 43: 2-ciclopropilmetilsulfanil-3-(4-metoxi-fenil)-piridina

Se hizo reaccionar 2-(4-metoxi-bencilsulfanil)-3-(4-metoxi-fenil)-piridina obtenida de la etapa A del ejemplo de preparación 42 (0,04 g, 0,184 mmol) de la misma manera que en las etapas C y D del ejemplo de preparación 41 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 44%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 44: 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina

Etapa A: ciclobutanotiol

Se disolvió magnesio (0,99 g, 40,74 mmol) en THF (20 ml). A 50ºC, se añadió lentamente bromuro de ciclobutilo (5,0 g, 37,03 mmol) en THF (5 ml) a la misma y se agitó la mezcla durante 2 horas a reflujo. A 0ºC, se añadió lentamente azufre (1,06 g, 33,33 mmol) y se agitó la mezcla a 50ºC durante 2 horas. A 0ºC, se añadió lentamente LAH (0,843 g, 22,22 mmol) a la misma y se agitó la mezcla durante 30 minutos a reflujo. A 0ºC, se usó disolución acuosa de cloruro de amonio (20 ml) y HCl 1 N (20 ml) para terminar la reacción. Se extrajo la mezcla con Et_2O (30 ml*3) para separar las fases orgánicas. Se secaron las fases orgánicas con $MgSO_4$ y se usaron para la siguiente reacción.

Etapa B: 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina

Se disolvieron ciclobutanotiol obtenido de la etapa A (0,069 g, 0,782 mmol) y 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,1 g, 0,43 mmol) en DMF (3 ml). Se añadió Cs_2CO_3 (0,26 g, 0,86 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla de reacción con calentamiento a 80ºC. Se añadió disolución acuosa de NaCl a la misma y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/4) para obtener el compuesto del título (0,115 g, 91%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 45: 3-(4-metoxi-fenil)-2-propilsulfanil-piridina

Se hicieron reaccionar 3-(4-metoxi-fenil)-piridin-2-tiol obtenido de la etapa B del ejemplo de preparación 42 (0,053 g, 0,243 mmol), NaH (0,02 g, 0,487 mmol) y 1-yodo-propano (0,049 g, 0,292 mmol) de la misma manera que en la etapa D del ejemplo de preparación 41 para obtener el compuesto del título (0,023 g, 36%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 46: 1-bromo-2-isopropoxi-benceno

Se hicieron reaccionar 2-bromo-fenol (0,373 g, 2,15 mmol) y 2-bromo-propano (0,291 g, 2,371 mmol) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,257 g, 55%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 47: 1-bromo-2-ciclobutoxi-benceno

Se hicieron reaccionar 2-bromo-fenol (0,235 g, 1,35 mmol) y bromo-ciclobutano (0,201 g, 1,49 mmol) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,061 g, 19%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 48: 1-bromo-2-ciclopropilmetoxi-benceno

Se hicieron reaccionar 2-bromo-fenol (0,235 g, 1,35 mmol) y bromometil-ciclopropano (0,201 g, 1,49 mmol) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,267 g, 86%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 49: 1-bromo-2-ciclopentoxi-benceno

Se hicieron reaccionar 2-bromo-fenol (0,366 g, 2,11 mmol) y bromo-ciclopentano (0,341 g, 2,32 mmol) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,369 g, 72%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 50: éster etílico del ácido 4-bromo-2-metil-butírico

Etapa A: éster etílico del ácido (E)-4-benciloxi-2-metil-2-butenoico

Se disolvió benciloxi-acetaldehído (0,95 g, 6,35 mmol) en benceno (21 ml) y, a temperatura ambiente, se añadió (1-etoxicarboniletiliden)trifenilfosforano (2,76 g, 7,63 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla a 70ºC durante 16 horas. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/4) para obtener el compuesto del título (1,31 g, 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa B: éster etílico del ácido 4-hidroxi-2-metil-butírico

Se disolvió éster etílico del ácido (E)-4-benciloxi-2-metil-2-butenoico obtenido de la etapa A (1,31 g, 5,97 mmol) en EtOAc/MeOH (8/2) (20 ml), y se añadió Pd al 10%/C (0,13 g) a la misma. Se agitó la mezcla durante 12 horas en atmósfera de H_2 a temperatura ambiente. Tras completarse la reacción, se filtró la mezcla mediante Celite, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/2) para obtener el compuesto del título (0,726 g, 98%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa C: éster etílico del ácido 4-bromo-2-metil-butírico

Se disolvió NBS (2,14 g, 12,05 mmol) en DCM (10 ml), y se añadió trifenilfosfina (2,94 g, 11,22 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla durante 10 minutos. Se añadieron piridina (0,38 g, 4,80 mmol) y luego éster etílico del ácido 4-hidroxi-2-metil-butírico (0,586 g, 4,00 mmol) obtenido de la etapa B a la misma. Se agitó la mezcla durante 16 horas. Tras completarse la reacción, se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/4) para obtener una pequeña cantidad del compuesto del título (0,061 g, 7,3%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 51: 4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenol

Se hicieron reaccionar 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,193 g, 0,66 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 y 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,254 g, 0,992 mmol) obtenido en la etapa B del ejemplo de preparación 2 de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 50 para obtener el compuesto del título (0,078 g, 40%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 52: éster etílico del ácido 2-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-ciclopropanocarboxílico

Etapa A: éster etílico del ácido (E/Z)-4-benciloxi-but-2-enoico

Se hicieron reaccionar benciloxi-acetaldehído (0,95 g, 6,35 mmol) y 2-(trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (1,36 g, 3,92 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 50 para obtener el compuesto del título (mezcla E/Z) (0,043 g, 40%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa B: éster etílico del ácido 2-benciloximetil-ciclopropanocarboxílico

Después de disolverse éster etílico del ácido (E/Z)-4-benciloxi-but-2-enoico (0,36 g, 1,63 mmol) obtenido en la etapa A en THF (5 ml), se añadió diazometano (30 ml, 8,23 mmol, Et_2O 0,25 M) a la misma. Después de enfriarse el reactante hasta 0-5ºC, se añadió lentamente acetato de paladio (II) (0,022 g, 0,098 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras terminarse la reacción, se añadió agua al reactante y luego se extrajo. Se concentró la fase orgánica a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/4) para obtener el compuesto del título (0,119 g, 31%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa C: éster etílico del ácido 2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico

Se hizo reaccionar éster etílico del ácido 2-benciloximetil-ciclopropanocarboxílico (0,119 g, 0,50 mmol) obtenido en la etapa B de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 50 para obtener el compuesto del título (0,067 g, 91%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa D: éster etílico del ácido 2-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-ciclopropanocarboxílico

Después de disolverse éster etílico del ácido 2-hidroximetil-ciclopropanocarboxílico (0,067 g, 0,46 mmol) obtenido en la etapa C, 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,118 g, 0,46 mmol) obtenido en la etapa B del ejemplo de preparación 2 y trifenilfosfina (0,121 g, 0,46 mmol) en THF (5 ml), se añadió azocarboxilato de diisopropilo a la misma, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró el reactante a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,084 g, 47%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 53: éster etílico del ácido 4-[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-butírico

Etapa A: 4-bromo-2,5-difluoro-fenol

Se disolvió 2,5-difluoro-fenol (0,70 g, 2,4 mmol) en cloroformo (18 ml), y se añadió gota a gota bromo (0,431 g, 5,4 mmol) disuelto en cloroformo (2 ml) a la misma a 0ºC. Se hizo reaccionar la mezcla durante 16 horas, y se terminó la reacción añadiendo disolución acuosa de NaS_2O_3. Se diluyó el reactante con agua, y se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó con $MgSO_4$ y se avanzó a la siguiente etapa.

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

Etapa B: éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2,5-difluoro-fenoxi)-butírico

Se hizo reaccionar 4-bromo-2,5-difluoro-fenol (0,865 g, 4,13 mmol) obtenido en la etapa A de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 38 para obtener el compuesto del título (1,07 g, 79%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa C: éster etílico del ácido 4-[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]butírico

Se disolvieron éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2,5-difluoro-fenoxi)-butírico (1,07 g, 3,31 mmol) obtenido en la etapa B, bis(pinacolato)diboro (0,88 g, 3,47 mmol), acetato de potasio (1,30 g, 13,24 mmol) y DPPF (0,092 g, 0,16 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml), se cargó la mezcla con gas N_2 durante 5 minutos, luego se añadió $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,135 g, 0,16 mmol) a la misma. Se agitó el reactante a 80ºC durante 16 horas, y se filtró usado Celite, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,727 g, 59%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 54: éster etílico del ácido 4-[3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico

Se hicieron reaccionar 4-bromo-3,5-difluoro-fenol (1,1 g, 5,26 mmol) y éster etílico del ácido 4-bromo-butírico (1,03 g, 5,26 mmol) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 4 para obtener éster etílico del ácido 4-(4-bromo-3,5-difluoro-fenoxi)-butírico (0,90 g, 54%).

A continuación, se hicieron reaccionar éster etílico del ácido 4-(4-bromo-3,5-difluoro-fenoxi)-butírico (0,37 g, 1,15 mmol) y bis(pinacolato)diboro (0,35 g, 1,37 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 4 para obtener el compuesto del título (0,10 g, 24%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 55: 4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenol

Se hicieron reaccionar 2-ciclopentoxi-3-yodo-piridina (0,52 g, 1,8 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 38 y 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,46 g, 1,8 mmol) obtenido en la etapa B del ejemplo de preparación 2 de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,35 g, 67%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 56: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butírico

Se hizo reaccionar 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butanoato de etilo (1,7 g, 5,01 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 109 de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (1,5 g, 96%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 57: éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-formil-piridin-2-il)-fenoxi]-butírico

Se hicieron reaccionar 6-bromo-piridin-2-carbaldehído (0,50 g, 2,7 mmol) y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (1,0 g, 2,7 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,40 g, 43%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 58: 3-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridina

Se hicieron reaccionar tetrahidro-piran-4-ol (0,45 g, 4,44 mmol) y 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,66 g, 2,96 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,80 g, 89%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 59: 3-yodo-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-piridina

Se hicieron reaccionar tetrahidrofuran-3-ol (0,39 g, 4,44 mmol) y 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,66 g, 2,96 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,68 g, 80%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 60: 1-ciclobutoxi-3-yodo-benceno

Después de disolverse 3-yodofenol (0,5 g, 2,27 mmol) en CH_3CN (5 ml), se añadieron Cs_2CO_3 (2,22 g, 6,81 mmol) y bromociclobutano (0,21 ml, 2,27 mmol) a la misma. Se agitó la mezcla a 80-85ºC durante 10 horas, y se enfrió el reactante y se filtró usando Celite. Se concentró el residuo a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/10) para obtener el compuesto del título (0,45 g, 72%).

^{1}H-RMN (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)

Ejemplo de preparación 61: 2-ciclobutilmetoxi-3-yodo-piridina

Se hicieron reaccionar ciclobutil-metanol (0,37 g, 4,31 mmol) y 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,60 g, 2,69 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,75 g, 96%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 62: 2-ciclopropoxi-3-yodo-piridina

Se hicieron reaccionar ciclopropanol (0,20 g, 3,43 mmol) y 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,51 g, 2,29 mmol) de la misma

manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,30 g, 50%).

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

Ejemplo de preparación 63: 2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenol

Etapa A: 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-isopropilsulfanil-piridina

Se hicieron reaccionar 3-cloro-2-isopropilsulfanil-piridina (0,04 g, 0,213 mmol) obtenida en la etapa A del ejemplo de preparación 33 y 2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0,086 g, 0,139 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 238 de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 33 para obtener el compuesto del título (0,015 g, 24%).

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

Etapa B: 2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenol

Se hizo reaccionar 3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-2-isopropilsulfanil-piridina (0,015 g, 0,05 mmol) obtenida en la etapa A de la misma manera que en la etapa C del ejemplo de preparación 33 para obtener el compuesto del título (0,012 g, 85%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 64: N-ciclopentil-3-yodo-piridin-2-amina

Después de disolverse 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,3 g, 1,34 mmol), ciclopentilamina (0,34 g, 4 mmol) y diisopropiletilamina (0,46 ml, 2,68 mmol) en CH_3CN (3,3 ml), se agitó la mezcla a 110ºC durante 2 horas usando microondas. Se concentró el reactante a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,155 g, 40%).

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

Ejemplo de preparación 65: 6-cloro-N-(ciclopropilmetil)piridin-2-amina

Se disolvieron 2,6-dicloropiridina (0,15 g, 10 mmol), ciclopropilmetanoamina (1,3 ml, 15 mmol), (2-bifenil)di-*terc*-butilfosfina (0,15 g, 0,5 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (1,44 g, 15 mmol) en tolueno (50 ml), se añadió lentamente acetato de paladio (II) (0,11 g, 0,05 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a 80ºC durante 6 horas. Se concentró el reactante a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,21 g, 8,8%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 66: 3-yodo-N-isopropil-piridin-2-amina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,15 g, 0,67 mmol) y propano-2-amina (0,17 ml, 2 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 64 para obtener el compuesto del título (0,047 g, 27%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,06 (1H, m), 7,80 (1H, d), 6,28 (1H, m), 4,73 (1H, s a), 4,20 (1H, m), 1,25 (6H, d)

Ejemplo de preparación 67: N-ciclopropil-3-yodo-piridin-2-amina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,15 g, 0,67 mmol) y ciclopropanoamina (0,14 ml, 2 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 64 para obtener el compuesto del título (0,013 g, 8%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,17 (1H, m), 7,82 (1H, m), 6,37 (1H, m), 5,17 (1H, s a), 2,78 (1H, m), 0,86 (2H, m), 0,56 (2H, m)

Ejemplo de preparación 68: N-(6-bromo-2-piridil)carbamato de *terc*-butilo

Se disolvieron 6-bromo-piridin-2-ilamina (0,717 g, 4,14 mmol), TEA (0,75 ml, 5,39 mmol) y dimetilaminopiridina (0,1 g, 0,83 mmol) en DCM (6 ml), se añadió lentamente carbonato de *terc*-butoxicarbonilo-*terc*-butilo (1,08 g, 4,96 mmol) disuelto en DCM (1,4 ml) a la misma a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, y se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,648 g, 57%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,88 (1H, d), 7,50 (1H, t), 7,20 (1H, s a), 7,12 (1H, d), 1,51 (9H, s)

Ejemplo de preparación 69: N-(6-bromo-2-piridil)-N-isopropil-carbamato de *terc*-butilo

Después de disolverse N-(6-bromo-2-piridil)carbamato de *terc*-butilo (0,2 g, 0,73 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 68 en DMF (2,5 ml), se añadió lentamente NaH (60% en aceite mineral, 0,048 g, 1,1 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 2-bromopropano (0,14 ml, 1,46 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró el reactante a presión reducida, y se le añadió disolución acuosa de cloruro de amonio y luego se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,06 g, 26%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 70: N-ciclopentil-2-yodo-anilina

Después de disolverse 2-yodoanilina (0,39 g, 1,78 mmol) en dicloroetano (6 ml), se añadieron ciclopentanona (0,15 g, 1,78 mmol) y ácido acético (0,11 ml, 1,96 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,56 g, 2,67 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 5 horas. Se diluyó el reactante con agua y se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica y se secó con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,12 g, 23%).

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

Ejemplo de preparación 71: 3-bromo-N-ciclopentil-anilina

Se hicieron reaccionar 3-bromoanilina (0,306 g, 1,78 mmol) y ciclopentanona (0,15 g, 1,78 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 70 para obtener el compuesto del título (0,347 g, 81%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 72: 2-yodo-N-propil-anilina

Se hicieron reaccionar 2-yodoanilina (0,5 g, 2,3 mmol) y propanal (0,22 ml, 3,0 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 70 para obtener el compuesto del título (0,39 g, 60%).

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

Ejemplo de preparación 73: N-(ciclopropilmetil)-2-yodo-anilina

Se hicieron reaccionar 2-yodoanilina (0,5 g, 2,3 mmol) y ciclopropanocarbaldehído (0,2 ml, 2,76 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 70 para obtener el compuesto del título (0,5 g, 80%).

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

Ejemplo de preparación 74: 2-yodo-N-isopropil-anilina

Se hicieron reaccionar 2-yodoanilina (0,5 g, 2,3 mmol) y acetona (0,25 ml, 3,42 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 70 para obtener el compuesto del título (0,4 g, 66%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,69 (1H, d), 7,23 (1H, t), 6,60 (1H, d), 6,45 (1H, t), 4,03 (1H, s a), 3,70 (1H, m), 1,31 (6H, d)

Ejemplo de preparación 75: 2-bromo-N-ciclobutil-anilina

Después de disolverse 1,2-dibromobenceno (0,3 g, 1,27 mmol), ciclobutilamina (0,22 ml, 2,54 mmol), Cs_2CO_3 (0,83 g, 2,54 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,073 mg, 0,13 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml), se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,03 g, 0,03 mmol) a la misma y se agitó la mezcla a reflujo durante 16 horas. Se filtró el reactante usando Celite y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,136 g, 47%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,39 (1H, d), 7,15 (1H, t), 6,54 (2H, m), 4,42 (1H, s a), 3,92 (1H, m), 2,45 (2H, m), 1,87 (4H, m)

Ejemplo de preparación 76: 3-bromo-N-(ciclopropilmetil)anilina

Se hicieron reaccionar 3-bromoanilina (0,5 g, 2,9 mmol) y ciclopropanocabaldehído (0,26 ml, 3,48 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 70 para obtener el compuesto del título (0,413 g, 62%).

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

Ejemplo de preparación 77: 3-bromo-N-isopropil-anilina

Se hicieron reaccionar 3-bromoanilina (0,5 g, 2,9 mmol) y acetona (0,43 ml, 5,8 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 70 para obtener el compuesto del título (0,6 g, 96%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,00 (1H, t), 6,77 (1H, d), 6,70 (1H, m), 6,46 (1H, m), 3,60 (1H, m), 3,51 (1H, s a), 1,20 (6H, d)

Ejemplo de preparación 78: 1-(3-bromofenil)pirrolidina

Después de disolverse 1,3-dibromobenceno (1,0 g, 4,24 mmol), pirrolidina (0,43 ml, 5,0 mmol), *terc*-butóxido de sodio (1,14 g, 11,87 mmol) y BINAP (0,2 g, 0,32 mmol) en tolueno (17 ml), se añadió $Pd_2(dba)_3$ (0,097 g, 0,1 mmol) a la misma y se agitó la mezcla a reflujo durante 4 horas. Se filtró el reactante usando Celite y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,52 g, 54%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 79: 3-bromo-N-propil-anilina

Se hicieron reaccionar 3-bromoanilina (1,45 g, 8,42 mmol) y propanal (0,49 g, 8,42 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 70 para obtener el compuesto del título (0,22 g, 12%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 6,99 (1H, t), 6,78 (1H, d), 6,72 (1H, m), 6,50 (1H, m), 3,70 (1H, s a), 3,05 (2H, t), 1,66 (2H, m), 1,00 (3H, t)

Ejemplo de preparación 80: 3-bromo-N-ciclobutil-anilina

Se hicieron reaccionar 1,3-dibromobenceno (0,45 ml, 3,7 mmol) y ciclobutilamina (0,53 g, 7,45 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 75 para obtener el compuesto del título (0,028 g, 3%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 81: 2-bromo-4-cloro-N-ciclopentil-anilina

Se hicieron reaccionar 2-bromo-4-cloroanilina (0,508 g, 2,46 mmol) y ciclopentanona (0,207 g, 2,46 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 70 para obtener el compuesto del título (0,083 g, 12%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,39 (1H, m), 7,12 (1H, m), 6,57 (1H, m), 4,25 (1H, s a), 3,76 (1H, m), 2,03 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,50 (2H, m)

Ejemplo de preparación 82: N-ciclopentil-4-fluoro-2-yodo-anilina

Se hicieron reaccionar 4-fluoro-2-yodo-anilina (2,0 g, 18 mmol) y ciclopentanona (0,195 g, 2,32 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 70 para obtener el compuesto del título (0,19 g, 27%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,40 (1H, m), 6,95 (1H, m), 6,52 (1H, m), 3,93 (1H, s a), 3,75 (1H, m), 2,03 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,51 (2H, m)

Ejemplo de preparación 83: trifluorometanosulfonato de ciclopenten-1-ilo

Se disolvió ciclopentanona (0,3 g, 3,6 mmol) en THF (10 ml), y se enfrió la mezcla hasta -78ºC. Se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 3,3 ml, 3,3 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 50 minutos. Se añadió lentamente N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1,17 g, 3,27 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 16 horas. Se le añadió al reactante disolución acuosa de cloruro de amonio y luego se extrajo con Et_2O. Se separó la fase orgánica y se secó con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna, y se concentró a presión reducida a 20ºC para obtener el compuesto del título (0,196 g, 27%).

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

Ejemplo de preparación 84: 1-(ciclopenten-1-il)-3-nitro-benceno

Después de añadirse trifluorometanosulfonato de ciclopenten-1-ilo (0,525 g, 2,43 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 83 y ácido (3-nitrofenil)borónico (0,81 g, 4,86 mmol) con disolución acuosa de NaOH 1 N (7,29 ml, 7,29 mmol) y 1,4-dioxano (24 ml), se cargó la mezcla con gas N_2 durante 5 minutos, luego se añadieron $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,10 g, 0,12 mmol) y DPPF (0,067 g, 0,12 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a reflujo durante 16 horas. Se añadió agua al reactante y luego se extrajo con EtOAc, y se secó con $MgSO_4$. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,055 g, 12%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 85: 3-ciclopentilanilina

Se hizo reaccionar 1-(ciclopenten-1-il)-3-nitro-benceno (0,073 g, 0,39 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 84 de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 50 para obtener el compuesto del título (0,06 g, 95%).

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

Ejemplo de preparación 86: 1-ciclopentil-3-yodo-benceno

Después de disolverse 3-ciclopentilanilina (0,06 g, 0,37 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 85 en disolución acuosa de HCl 6 M (1,9 ml), se añadió lentamente nitrito de sodio (disolución acuosa 0,5 M, 1,2 ml, 0,6 mmol) a la misma a 0ºC. Se agitó la mezcla a 0ºC durante 10 minutos, y se le añadió lentamente yoduro de potasio (disolución acuosa 1,0 M, 0,9 ml, 0,9 mmol), y luego se agitó la mezcla durante 40 minutos. Después de añadirse disolución acuosa de bicarbonato de sodio a la misma para ajustar el pH de la disolución a 10, se extrajo el reactante con EtOAc, y se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ para obtener el compuesto del título (0,07 g, 70%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 87: 1-bromo-3-(ciclopentilmetil)benceno

Se añadió bromuro de ciclopentilmagnesio (2,0 M en Et_2O, 2,4 ml, 4,8 mmol) con yoduro de cobre(I) catalítico a 0ºC, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió lentamente 1-bromo-3-(bromometil)benceno (1,0 g, 4 mmol) disuelto en THF (10 ml) a la misma, y se agitó la mezcla durante 16 horas. Se le añadió al reactante disolución acuosa de dihidrogenofosfato de potasio y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,116 g, 12%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 88: 1-bromo-2-(ciclopentilmetil)benceno

Se hizo reaccionar 1-bromo-2-(bromometil)benceno (1,0 g, 4 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 87 para obtener el compuesto del título (0,24 g, 25%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 89: 2-bromo-6-(bromometil)piridina

Después de disolverse (6-bromo-2-piridil)metanol (0,768 g, 4,08 mmol) y trifenilfosfina (1,12 g, 4,28 mmol) en DCM (7 ml), se añadió tetrabromuro de carbono (1,48 g, 4,45 mmol) a la misma a 0ºC, y luego se agitó la mezcla durante 2 horas. Se concentró el reactante a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,527 g, 51%).

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

Ejemplo de preparación 90: 2-bromo-6-(dietoxifosforilmetil)piridina

Después de disolverse 2-bromo-6-(bromometil)piridina (0,527 g, 2,1 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 89 y fosfito de trietilo (0,36ml, 2,1 mmol) en tolueno (4 ml), se agitó la mezcla a reflujo durante 5 días, y luego se

concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,718 g, 99%).

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

Ejemplo de preparación 91: 2-bromo-6-(ciclopentilidenmetil)piridina

Después de disolverse 2-bromo-6-(dietoxifosforilmetil)piridina (0,24 g, 0,7 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 90 y ciclopentanona (0,058 mg, 0,7 mmol) en THF (3,5 ml), se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 0,84 ml, 0,84 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla durante 4 horas. Se le añadió agua al reactante y luego se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,115 g, 68%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 92: 1-bromo-2-(ciclobutilmetil)benceno

Se hicieron reaccionar 1-bromo-2-(bromometil)benceno (0,4 g, 1,6 mmol) y bromuro de ciclobutilmagnesio (1,0 M en THF) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 87 para obtener el compuesto del título (0,06 g, 17%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 93: 1-bromo-3-(ciclobutilmetil)benceno

Se hicieron reaccionar 1-bromo-3-(bromometil)benceno (0,4 g, 1,6 mmol) y bromuro de ciclobutilmagnesio (1,0 M en THF) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 87 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 8%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 94: 2-bromo-6-(ciclobutilidenmetil)piridina

Se hicieron reaccionar 2-bromo-6-(dietoxifosforilmetil)piridina (0,225 g, 0,73 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 90 y ciclobutanona (0,051 g, 0,73 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 91 para obtener el compuesto del título (0,1 g, 61%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 95: 1-(ciclopenten-1-il)-2-nitro-benceno

Se hicieron reaccionar trifluorometanosulfonato de ciclopenten-1-ilo (0,196 g, 0,9 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 83 y ácido (2-nitrofenil)borónico (0,226 g, 1,36 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,085 g, 50%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 96: 2-ciclopentilanilina

Se hizo reaccionar 1-(ciclopenten-1-il)-2-nitro-benceno (0,085 g, 0,45 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 95 de la misma manera que en el ejemplo de preparación 85 para obtener el compuesto del título (0,061 g, 84%).

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

Ejemplo de preparación 97: 1-ciclopentil-2-yodo-benceno

Se hizo reaccionar 2-ciclopentilanilina (0,061 g, 0,38 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 96 de la misma manera que en el ejemplo de preparación 85 para obtener el compuesto del título (0,067 g, 65%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 98: 2-bromo-6-ciclopentil-piridina

Después de disolverse 2,6-dibromopiridina (0,41 g, 1,73 mmol), yoduro de cobre(I) (0,078 g, 0,41 mmol) y $PdCl_2$(dppf)-DCM (0,167 g, 0,20 mmol) en THF (3,5 ml), se cargó la mezcla con gas N_2 durante 5 minutos. Se añadió lentamente el reactante con bromuro de ciclopentilzinc (0,5 M en THF, 4,1 ml, 2,05 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se le añadió al reactante Hex y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,175 g, 44%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 99: 3-benciloxi-2-metil-piridina

Después de añadirse 2-metilpiridin-3-ol (1,25 g, 11 mmol) con CH_3CN (32 ml) e hidróxido de tetrabutilamonio (disolución acuosa al 40% en peso, 2,97 g, 11 mmol), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró el reactante a presión reducida, y se le añadió bromometilbenceno (1,37 ml, 11 mmol) y CH_3CN (63 ml), y se agitó la mezcla a reflujo durante 4 horas. Se concentró el reactante a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1,94 g, 88%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 100: 3-benciloxipiridina-2-carbaldehído

Después de disolverse 3-benciloxi-2-metil-piridina (0,36 g, 1,8 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 99 en 1,4-dioxano (30 ml), se añadió dióxido de selenio (0,4 g, 3,6 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a reflujo durante 4 días. Se añadió el reactante con disolución acuosa de bicarbonato de sodio y luego se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,29 g, 75%).

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

Ejemplo de preparación 101: 3-benciloxi-2-(2-metilprop-1-enil)piridina

Se añadió yoduro de isopropiltrifenilfosfonio (0,7 g, 1,6 mmol) con THF (10 ml), y se enfrió hasta 0ºC. Después de añadirse lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 1,6 ml, 1,6 mmol) a la misma, se agitó la mezcla durante 10 minutos, y se añadió lentamente 3-benciloxipiridin-2-carbaldehído (0,29 g, 1,35 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 100 disuelto en THF (5 ml) a la misma. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, y se le añadió disolución acuosa de cloruro de amonio, y luego se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,03 g, 9%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 102: 2-isobutilpiridin-3-ol

Se hizo reaccionar 3-benciloxi-2-(2-metilprop-1-enil) piridina (0,03 g, 0,12 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 101 de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 50 para obtener el compuesto del título (0,023 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 103: trifluorometanosulfonato de (2-isobutil-3-piridilo)

Se añadió 2-isobutilpiridin-3-ol (0,023 g, 0,15 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 102 con DCM (0,8 ml), TEA (0,023 ml, 0,17 mmol) y N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (0,06 g, 0,17 mmol), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se le añadió agua al reactante, y se extrajo con DCM, y luego se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,017 g, 40%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 104: 3-benciloxi-2-bromo-piridina

Se hicieron reaccionar 2-bromo-3-piridol (10 g, 57 mmol) y bromometilbenceno (7,2 ml, 60 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 8 para obtener el compuesto del título (15 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 105: 3-benciloxi-2-ciclopentil-piridina

Se añadió 3-benciloxi-2-bromo-piridina (1,32 g, 5 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 104 con tolueno (10 ml), acetato de paladio (II) (0,17 g, 0,75 mmol) y SPhos (0,62 g, 1,5 mmol), y luego se enfrió hasta 0ºC. Se añadió lentamente el reactante con bromuro de ciclopentilzinc (0,5 M en THF, 15 ml, 7,5 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego se añadió el reactante con disolución acuosa de cloruro de amonio, y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,832 g, 65%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 106: trifluorometanosulfonato de (2-ciclopentil-3-piridilo)

Se hizo reaccionar 3-benciloxi-2-ciclopentil-piridina (0,5 g, 2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 105 de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 50 y el ejemplo de preparación 103 a su vez para obtener el compuesto del título (0,376 g, 66%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 107: 3-benciloxi-2-(ciclopentilidenmetil)piridina

Se hicieron reaccionar 3-benciloxipiridin-2-carbaldehído (0,3 g, 1,4 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 100 y bromuro de ciclopentiltrifenilfosfonio (0,87 g, 2,11 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 101 para obtener el compuesto del título (0,096 g, 26%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 108: trifluorometanosulfonato de [2-(ciclopentilmetil)-3-piridilo]

Se hizo reaccionar 3-benciloxi-2-(ciclopentilidenmetil)piridina (0,096 g, 0,36 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 107 de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 50 y el ejemplo de preparación 103 a su vez para obtener el compuesto del título (0,04 g, 36%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 109: 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butanoato de etilo

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,394 g, 1,77 mmol) y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,72 g, 1,94 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,55 g, 92%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 110: 4-(3-yodo-2-piridil)morfolina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,3 g, 1,34 mmol) y morfolina (0,35 g, 4 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 64 para obtener el compuesto del título (0,12 g, 28%).

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

Ejemplo de preparación 111: 3-yodo-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piridin-2-amina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,3 g, 1,34 mmol) y 4-aminometiltetrahidropirano (0,46 g, 4 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 64 para obtener el compuesto del título (0,24 g, 56%).

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

Ejemplo de preparación 112: (2R)-2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)propanoato de metilo

Se hicieron reaccionar 4-bromo-2,6-difluoro-fenol (2,57 g, 12,3 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo de

preparación 2 y (S)-lactato de metilo (1,28 g, 12,3 mmol) de la misma manera que en la etapa C del ejemplo de preparación 27 para obtener el compuesto del título (3,28 g, 90%).

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

Ejemplo de preparación 113: (2R)-2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)propan-1-ol

Se hizo reaccionar (2R)-2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)propanoato de metilo (3,28 g, 11,1 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 112 de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 30 para obtener el compuesto del título (2,80 g, 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,10 (2H, m), 4,33 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,70 (1H, m), 2,08 (1H, s a), 1,31 (3H, d)

Ejemplo de preparación 114: (2R)-2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)propanal

Se añadió DCM (75 ml) con cloruro de oxalilo (1,08 ml, 12,6 mmol), y se enfrió hasta -78ºC. Se añadió lentamente DMSO (1,93 ml, 27,3 mmol) disuelto en DCM (37 ml) a la misma, y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió lentamente la mezcla con (2R)-2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)propan-1-ol (2,80 g, 10,48 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 113 disuelto en DCM (37 ml) y TEA (7,0 ml, 50 mmol) a su vez. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, y se le añadió disolución acuosa de HCl 1 N, y luego se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (2,28 g, 58%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 9,85 (1H, s), 7,13 (2H, m), 4,51 (1H, m), 1,48 (3H, d)

Ejemplo de preparación 115: (Z,4R)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)pent-2-enoato de metilo

Se disolvió bis(2,2,2-trifluoroetil)(metoxicarbonilmetil)fosfonato (1,2 g, 3,77 mmol) en THF (30 ml), se enfrió hasta 0ºC, y se le añadió yoduro de sodio (0,67 g, 4,52 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4.0]undec-7-eno (0,62 ml, 4,15 mmol) a su vez. Después, se enfrió la mezcla hasta -78ºC en 10 minutos, se le añadió lentamente (2R)-2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)propanal (1,0 g, 3,77 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 114 disuelto en THF (8 ml). Se agitó el reactante a 0ºC durante 1 hora, se le añadió disolución acuosa de cloruro de amonio, y luego se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,7 g, 58%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,05 (2H, m), 6,37 (1H, m), 5,81 (2H, m), 3,68 (3H, s), 1,51 (3H, d)

Ejemplo de preparación 116: (4R)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)pentanoato de metilo

Se hizo reaccionar (Z,4R)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)pent-2-enoato de metilo (0,66 g, 2 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 115 de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 50 para obtener el compuesto del título (0,45 g, 70%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 117: (4R)-4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de metilo

Se hizo reaccionar (4R)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)pentanoato de metilo (0,45 g, 1,4 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 116 de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título (0,062 g, 13%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 118: (2S)-2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)propanoato de metilo

Se hicieron reaccionar 4-bromo-2,6-difluoro-fenol (1,0 g, 4,7 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo de preparación 2 y (R)-lactato de metilo (0,49 g, 4,7 mmol) de la misma manera que en la etapa C del ejemplo de preparación 27 para obtener el compuesto del título (1,17 g, 83%).

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

Ejemplo de preparación 119: (2S)-2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)propan-1-ol

Se hizo reaccionar (2S)-2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)propanoato de metilo (1,17 g, 4,0 mmol) obtenido en el

ejemplo de preparación 118 de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 30 para obtener el compuesto del título (0,9 g, 85%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,10 (2H, m), 4,33 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,70 (1H, m), 2,08 (1H, s a), 1,31 (3H, d)

Ejemplo de preparación 120: (2S)-2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)propanal

Se hizo reaccionar (2S)-2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)propan-1-ol (0,9 g, 3,3 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 119 de la misma manera que en el ejemplo de preparación 114 para obtener el compuesto del título (0,61 g, 68%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 9,85 (1H, s), 7,13 (2H, m), 4,51 (1H, m), 1,48 (3H, d)

Ejemplo de preparación 121: (E,4S)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)pent-2-enoato de etilo

Se hicieron reaccionar (2S)-2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)propanal (0,61 g, 2,3 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 120 y (trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (0,8 g, 2,3 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 50 para obtener el compuesto del título (0,69 g, 90%, E/Z = 2/1).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ (isómero 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)

(isómero 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)

Ejemplo de preparación 122: (4S)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)pentanoato de etilo

Se hizo reaccionar (E,4S)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)pent-2-enoato de etilo (0,49 g, 1,4 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 121 de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 50 para obtener el compuesto del título (0,326 g, 71%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 123: (4S)-4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de etilo

Se hizo reaccionar (4S)-4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenoxi)pentanoato de etilo (0,326 g, 1 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 122 de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título (0,237 g, 62%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 124: 1-(6-cloro-2-piridil)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina

Se hicieron reaccionar 2,6-dicloropiridina (1 g, 6,75 mmol) y N,N-dimetilpirrolidin-3-amina (0,77 g, 6,75 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 5 para obtener el compuesto del título (1,42 g, 90%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 125: 2-cloro-6-isopropilsulfanil-piridina

Se hicieron reaccionar 2,6-dicloropiridina (3,0 g, 20,3 mmol) y propan-2-tiol(1,88 ml, 20,3 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (3,63 g, 95%).

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

Ejemplo de preparación 126: 2-cloro-6-fenoxi-piridina

Se hicieron reaccionar 2,6-dicloropiridina (2,0 g, 13,5 mmol) y fenol (1,4 ml, 14,9 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (3,5 g, 84%).

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

Ejemplo de preparación 127: 2-bromo-5-metoxi-fenol

Después de disolverse 3-metoxi-fenol (1 g, 8,05 mmol) en CS_2 (4 ml), se añadió Br_2 (0,4 ml) a la misma, y se agitó la

mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió el reactante con disolución acuosa de $Na_2S_2O_3$ y luego se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó con $MgSO_4$, y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,05 g, 64%).

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

Ejemplo de preparación 128: 1-bromo-2-ciclopentiloxi-4-metoxi-benceno

Se hicieron reaccionar 2-bromo-5-metoxi-fenol (0,2 g, 0,98 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 127, bromo-ciclopentano (0,16 ml) y Cs_2CO_3 (0,96 g) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,26 g, 96%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 129: 2-bromo-1-ciclopentiloxi-4-fluoro-benceno

Se hicieron reaccionar 2-bromo-4-fluoro-fenol (0,3 g, 1,57 mmol), bromo-ciclopentano (0,25 ml) y Cs_2CO_3 (1,53 g) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,38 g, 93%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 130: 3-bromo-5-metil-piridin-2-ol

Se hicieron reaccionar 5-metil-piridin-2-ol (1 g, 9,16 mmol) y Br_2 (0,47 ml) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 127 para obtener el compuesto del título (1,7 g, 98%).

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

Ejemplo de preparación 131: 3-bromo-2-ciclopentiloxi-5-metil-piridina

Se hicieron reaccionar 3-bromo-5-metil-piridin-2-ol (0,5 g, 2,66 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 130, bromo-ciclopentano (0,43 ml) y Cs_2CO_3 (2,6 g) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,25 g, 37%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 132: 1-bromo-2-isopropoxi-4-metoxi-benceno

Se hicieron reaccionar 2-bromo-5-metoxi-fenol (0,2 g, 0,98 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 127, 2-bromo-propano (0,14 ml) y Cs_2CO_3 (0,96 g) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,23 g, 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 133: 3-bromo-2-isopropoxi-5-metil-piridina

Se hicieron reaccionar 3-bromo-5-metil-piridin-2-ol (0,3 g, 2,66 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 130, 2-bromo-propano (0,22 ml) y Cs_2CO_3 (1,56 g) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,09 g, 25%).

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

Ejemplo de preparación 134: 2-bromo-4-fluoro-1-isopropoxi-benceno

Se hicieron reaccionar 2-bromo-4-fluoro-fenol (0,3 g, 1,57 mmol), 2-bromo-propano (0,22 ml) y Cs_2CO_3 (1,53 g) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,33 g, 89%).

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

Ejemplo de preparación 135: 3-bromo-6-metil-piridin-2-ol

Se hicieron reaccionar 6-metil-piridin-2-ol (0,3 g, 2,7 mmol) y Br_2 (0,14 ml) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 127 para obtener el compuesto del título (0,09 g, 18%).

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

Ejemplo de preparación 136: 3-bromo-2-ciclopentiloxi-6-metil-piridina

Se hicieron reaccionar 3-bromo-6-metil-piridin-2-ol (0,09 g, 0,50 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 135, bromo-ciclopentano (0,08 ml) y Cs_2CO_3 (0,49 g) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,12 g, 93%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 137: 2-bromo-6-fluoro-4-metil-fenol

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-4-metil-fenol (0,4 g, 3,17 mmol) y Br_2 (0,16 ml) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 127 para obtener el compuesto del título (0,37 g, 56%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,07 (1H, s), 6,87 (1H, m), 5,32 (1H, s), 2,26 (3H, s).

Ejemplo de preparación 138: 1-bromo-3-fluoro-2-isopropoxi-5-metil-benceno

Se hicieron reaccionar 2-bromo-6-fluoro-4-metil-fenol (0,10 g, 0,49 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 137, 2-bromo-propano (0,07 ml) y Cs_2CO_3 (0,48 g) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,11 g, 88%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,12 (1H, s), 6,84 (1H, m), 4,45 (1H, m), 2,26 (3H, s), 1,34 (6H, d).

Ejemplo de preparación 139: 1-bromo-3-fluoro-5-metil-2-propoxi-benceno

Se hicieron reaccionar 2-bromo-6-fluoro-4-metil-fenol (0,10 g, 0,49 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 137, 1-bromo-propano (0,07 ml) y Cs_2CO_3 (0,48 g) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,10 g, 85%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 140: 1-bromo-2,4-dipropoxi-benceno

Se hicieron reaccionar 4-bromo-benceno-1,3-diol (0,1 g, 0,53 mmol), 1-bromo-propano (0,10 ml) y Cs_2CO_3 (0,52 g) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,13 g, 93%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 141: 2-bromo-3-fluoro-4-metil-fenol

Se hicieron reaccionar 3-fluoro-4-metil-fenol (0,3 g, 2,38 mmol) y Br_2 (0,12 ml) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 127 para obtener el compuesto del título (0,37 g, 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,03 (1H, m), 6,83 (1H, m), 5,35 (1H, s), 2,26 (3H, s).

Ejemplo de preparación 142: 2-bromo-1-ciclopentiloxi-3-fluoro-4-metil-benceno

Se hicieron reaccionar 2-bromo-3-fluoro-4-metil-fenol (0,10 g, 0,49 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 141, bromo-ciclopentano (0,08 ml) y Cs_2CO_3 (0,48 g) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,09 g, 67%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 143: 2-bromo-6-fluoro-fenol

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-fenol (0,32 g, 2,85 mmol) y Br_2 (0,14 ml) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 127 para obtener el compuesto del título (0,53 g, 97%).

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

Ejemplo de preparación 144: 1-bromo-2-ciclopentiloxi-3-fluoro-benceno

Se hicieron reaccionar 2-bromo-6-fluoro-fenol (0,10 g, 0,52 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 143, bromo-ciclopentano (0,08 ml) y Cs_2CO_3 (0,51 g) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,13 g, 96%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 145: 1-bromo-2-ciclopentiloxi-3-fluoro-5-metil-benceno

Se hicieron reaccionar 2-bromo-6-fluoro-4-metil-fenol (0,10 g, 0,49 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 137, bromo-ciclopentano (0,08 ml) y Cs_2CO_3 (0,48 g) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,12 g, 87%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 146: 6-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]hexanoato de etilo

Se añadieron 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1,11 g, 4,34 mmol) obtenido en la etapa B del ejemplo de preparación 2, 6-bromohexanoato de etilo (0,97 g, 4,34 mmol) y Cs_2CO_3 (2,83 g, 8,68 mmol) con CH_3CN (15 ml), y se agitó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se separó el residuo y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,4 g, 80%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 147: éster etílico del ácido 5-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentanoico

Se añadieron 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,50 g, 2,10 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo de preparación 4, 5-bromopentanoato de etilo (0,53 g, 2,52 mmol) y Cs_2CO_3 (1,37 g, 4,20 mmol) con CH_3CN (7 ml), y se agitó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se separó el residuo y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,40 g, 52%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 148: éster etílico del ácido 4-(4-bromo-fenilsulfanil)-butírico

Se hicieron reaccionar 4-bromo-bencenotiol (0,5 g, 2,64 mmol), NaH (60% en aceite mineral, 0,11 g, 2,64 mmol) y éster etílico del ácido 4-bromo-butírico (0,42 ml, 2,91 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 12 para obtener el compuesto del título (0,80 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 149: éster etílico del ácido 4-(3'-hidroxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico

Se hicieron reaccionar éster etílico del ácido 4-(4-bromo-fenilsulfanil)-butírico (0,92 g, 3,04 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 148, ácido 3-hidroxifenilborónico (0,42 g, 3,04 mmol), disolución de Na_2CO_3 2 M (3 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,18 g, 0,15 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,27 g, 28%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 150: éster metílico del ácido [1-(1-metoxicarbonilmetil-ciclopropilmetildisulfanilmetil)-ciclopropil]-acético

Después de disolverse éster metílico del ácido (1-mercaptometil-ciclopropil)-acético (1 g, 6,2 mmol) en metanol (20 ml), se añadió I_2 (0,79 g, 3,1 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua al reactante y luego se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,80 g, 40%).

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

Ejemplo de preparación 151: éster metílico del ácido [1-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilsulfanilmetil)-ciclopropil]-acético

Se cargaron éster metílico del ácido [1-(1-metoxicarbonilmetil-ciclopropilmetildisulfanilmetil)-ciclopropil]-acético (0,40 g, 1,25 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 150 y 4-bromo-2,6-difluoro-fenilamina (0,2 g, 0,96 mmol) con gas N_2 a 75ºC. Se añadió lentamente gota a gota nitrito de isopentilo (0,33 ml, 2,50 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a 75ºC durante 1 hora. Se concentró el reactante a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,10 g, 29%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 152: éster metílico del ácido [1-(3,5-difluoro-3'-hidroxi-bifenil-4-ilsulfanilmetil)-ciclopropil]-acético

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido [1-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilsulfanilmetil)-ciclopropil]-acético (0,10 g, 0,28 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 151, ácido 3-hidroxifenilborónico (0,04 g, 0,28 mmol), disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,3 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,02 g, 0,01 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 19%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 153: éster metílico del ácido metoxicarbonilmetildisulfanil-acético

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido mercapto-acético (1 g, 9,4 mmol) y I_2 (1,19 g, 4,7 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 150 para obtener el compuesto del título (0,50 g, 25%).

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

Ejemplo de preparación 154: éster metílico del ácido (4-bromo-2,6-difluoro-fenilsulfanil)-acético

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido metoxicarbonilmetildisulfanil-acético (0,9 g, 4,28 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 153, 4-bromo-2,6-difluoro-fenilamina (0,5 g, 2,40 mmol) y nitrito de isopentilo (0,84 ml, 6,25 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 151 para obtener el compuesto del título (0,30 g, 42%).

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

Ejemplo de preparación 155: éster metílico del ácido (3,5-difluoro-3'-hidroxi-bifenil-4-ilsulfanil)-acético

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido (4-bromo-2,6-difluoro-fenilsulfanil)-acético (0,12 g, 0,40 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 154, ácido 3-hidroxifenilborónico (0,06 g, 0,40 mmol), disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,4 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,02 g, 0,02 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,04 g, 30%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 156: éster metílico del ácido (3'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-acético

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido (3,5-difluoro-3'-hidroxi-bifenil-4-ilsulfanil)-acético (0,037 g, 0,12 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 155, bromo-ciclopentano (0,02 ml) y Cs_2CO_3 (0,12 g, 0,36 mmol) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,035 g, 77%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 157: 2-(3'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-etanol

Después de disolverse éster metílico del ácido (3'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-acético (0,034 g, 0,09 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 156 en THF (1 ml), se añadió $LiBH_4$ (0,09 g, 0,18 mmol) a la misma a 0ºC, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua al reactante y luego se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,027 g, 87%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 158: 4-(2-cloro-etilsulfanil)-3'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-bifenilo

Después de disolverse 2-(3'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-etanol (0,027 g, 0,08 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 157 en CH_3CN (1 ml), se añadió $SOCl_2$ (0,01 ml, 0,15 mmol) a la misma a 0ºC, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró el reactante a presión reducida para obtener el compuesto del título (0,028 g, 98%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 159: éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico

Se hicieron reaccionar éster etílico del ácido 4-(4-bromo-fenilsulfanil)-butírico (0,83 g, 2,7 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 148, bis(pinacolato)diboro (0,76 g, 3,0 mmol), acetato de potasio (0,67 g, 6,8 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,20 g, 0,27 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título (0,73 g, 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 160: éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-butírico

Se hicieron reaccionar (4-metoxi-fenil)-metanotiol (0,5 g, 3,24 mmol), NaH (60% en aceite mineral, 0,13 g, 3,24 mmol) y éster etílico del ácido 4-bromobutírico (0,51 ml, 3,57 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 12 para obtener el compuesto del título (0,70 g, 80%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 161: éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico

Después de disolverse éster etílico del ácido 4-(4-metoxi-bencilsulfanil)-butírico (0,7 g, 2,61 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 160 en TFA (5 ml), se añadieron anisol (1,5 ml) y ácido trifluorometanosulfónico (0,5 ml) a la misma, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió el reactante con disolución acuosa de $NaHCO_3$ y luego se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,37 g, 95%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 4,13 (2H, q), 3,11 (2H, t), 2,41 (2H, t), 1,99 (2H, m), 1,26 (3H, t).

Ejemplo de preparación 162: 3',4',5'-trifluoro-bifenil-3-ol

Se hicieron reaccionar 5-bromo-1,2,3-trifluoro-benceno (0,20 g, 0,95 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (0,13 g, 0,95 mmol), disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,9 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,055 g, 0,05 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,18 g, 83%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 163: 3'-ciclobutoxi-3,4,5-trifluoro-bifenilo

Se hicieron reaccionar 3',4',5'-trifluoro-bifenil-3-ol (0,05 g, 0,22 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 162, bromo-ciclobutano (0,03 ml) y Cs_2CO_3 (0,22 g) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,04 g, 64%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 164: 3,4,5-trifluoro-3'-isopropoxi-bifenilo

Se hicieron reaccionar 3',4',5'-trifluoro-bifenil-3-ol (0,05 g, 0,22 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 162, 2-bromo-propano (0,03 ml) y Cs_2CO_3 (0,22 g) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,06 g, 100%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 165: 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano

Se hicieron reaccionar 5-bromo-1,2,3-trifluoro-benceno (0,50 g, 2,37 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,66 g, 2,61 mmol), acetato de potasio (0,58 g, 5,92 mmol) y trans-diclorobis(trifenilfosfino)paladio (II) (0,17 g, 0,24 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título (0,24 g, 39%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,36 (2H, m), 1,35 (12H, s).

Ejemplo de preparación 166: 2-propoxi-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina

Se hicieron reaccionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (0,03 g, 0,12 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 165, 2-bromo-6-propoxi-piridina (0,027, 0,13 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 227, disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,2 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,007 g, 0,006 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,023 g, 74%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 167: 2-isopropoxi-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina

Se hicieron reaccionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (0,054 g, 0,21 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 165, 2-bromo-6-isopropoxi-piridina (0,050 g, 0,23 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 228, disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,3 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,012 g, 0,01 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 32%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,63 (3H, m), 7,22 (1H, d), 6,67 (1H, d), 5,44 (1H, m), 1,40 (6H, d).

Ejemplo de preparación 168: 4-bromo-2,6-difluoro-bencenotiol

Etapa A: cloruro de 4-bromo-2,6-difluoro-bencenosulfonilo

Después de disolverse $CuCl_2$ (0,77 g, 5,77 mmol) en agua (200 ml), se añadió $SOCl_2$ (29 ml, 0,40 mol) a la misma a 0ºC, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se disolvió 4-bromo-2,6-difluoroanilina (20 g, 0,096 mol) en HCl (240 ml) y agua (900 ml), y se añadió una disolución de $NaNO_2$ (7 g, 0,10 mol) disuelto en agua (200 ml) a la misma a 0ºC. Se añadió la mezcla con una disolución de cloruro de tionilo preparada, y se hizo reaccionar durante 1 hora para obtener el compuesto del título en estado sólido (24 g, 85%).

Etapa B: 4-bromo-2,6-difluoro-bencenotiol

Después de disolverse cloruro de 4-bromo-2,6-difluoro-bencenosulfonilo (24 g, 0,08 mol) obtenido en la etapa A en THF (270 ml), se añadió PPh_3 (75 g, 0,28 mol) a la misma. A continuación, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, se le añadió agua, y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua al reactante y luego se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (15 g, 83%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,10 (2H, d), 3,58 (1H, s).

Ejemplo de preparación 169: éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilsulfanil)-butírico

Se hicieron reaccionar 4-bromo-2,6-difluoro-bencenotiol (15 g, 0,066 mol) obtenido en el ejemplo de preparación 168, NaH (60% en aceite mineral, 2,6 g, 0,066 mol) y éster etílico del ácido 4-bromo-butírico (10 ml, 0,073 mol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 12 para obtener el compuesto del título (18,56 g, 82%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 170: éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico

Se hicieron reaccionar éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilsulfanil)-butírico (11,6 g, 0,034 mol) obtenido en el ejemplo de preparación 169, bis(pinacolato)diboro (9,5 g, 0,038 mol), acetato de potasio (8,4 g, 0,085 mol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (2,5 g, 0,003 mol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título (10,6 g, 80%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 171: 2-propoxi-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina

Se hicieron reaccionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (0,05 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 165, 3-yodo-2-propoxi-piridina (0,056 g, 0,21 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 202, disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,3 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,011 g, 0,01 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 43%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 172: 2-isopropilsulfanil-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina

Se hicieron reaccionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (0,050 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 165, 2-bromo-6-isopropilsulfanil-piridina (0,049 g, 0,21 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 201, disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,3 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,011 g, 0,01 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,035 g, 64%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 173: 2-propilsulfanil-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina

Se hicieron reaccionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (0,050 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 165, 2-bromo-6-propilsulfanil-piridina (0,049 g, 0,21 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 229, disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,3 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,011 g, 0,01 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 57%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 174: 2-ciclobutilsulfanil-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina

Se hicieron reaccionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (0,050 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 165, 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,062 g, 0,21 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44, disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,3 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,011 g, 0,01 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,056 g, 98%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 175: 2-ciclobutoxi-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina

Se hicieron reaccionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (0,050 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 165, 2-ciclobutoxi-3-yodo-piridina (0,059 g, 0,21 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 200, disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,3 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,011 g, 0,01 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,01 g, 18%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 176: 2-ciclopentilsulfanil-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina

Se hicieron reaccionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (0,050 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 165, 2-ciclopentilsulfanil-3-yodo-piridina (0,065 g, 0,21 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 39, disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,3 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,011 g, 0,01 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 33%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 177: cloruro de 4-bromo-2-fluoro-bencenosulfonilo

Se hizo reaccionar 4-bromo-2-fluoro-anilina (1 g, 5,26 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 168 para obtener el compuesto del título (0,49 g, 34%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,85 (1H, m), 7,55 (2H, m).

Ejemplo de preparación 178: 4-bromo-2-fluoro-bencenotiol

Se hizo reaccionar cloruro de 4-bromo-2-fluoro-bencenosulfonilo (0,49 g, 1,79 mmol) obtenido en el ejemplo de

preparación 177 de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 168 para obtener el compuesto del título (0,37 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,23 (1H, m), 7,16 (2H, m), 3,57 (1H, s).

Ejemplo de preparación 179: éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2-fluoro-fenilsulfanil)-butírico

Se hicieron reaccionar 4-bromo-2-fluoro-bencenotiol (0,37 g, 1,81 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 178, NaH (60% en aceite mineral, 0,07 g, 1,81 mmol) y éster etílico del ácido 4-bromo-butírico (0,28 ml, 1,99 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 12 para obtener el compuesto del título (0,43 g, 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 180: éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico

Se hicieron reaccionar éster etílico del ácido 4-(4-bromo-2-fluoro-fenilsulfanil)-butírico (0,43 g, 1,36 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 179, bis(pinacolato)diboro (0,34 g, 1,50 mmol), acetato de potasio (0,33 g, 3,4 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,10 g, 0,14 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título (0,27 g, 53%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 181: 2-ciclobutoxi-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina

Se hicieron reaccionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (0,050 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 165, 2-bromo-6-(ciclobutoxi)-piridina (0,044 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 230, disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,3 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,011 g, 0,01 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 49%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 182: 2-ciclopentiloxi-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina

Se hicieron reaccionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (0,050 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 165, 2-bromo-6-(ciclopentoxi)piridina (0,047 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 231, disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,3 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,011 g, 0,01 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,035 g, 62%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 183: 2-ciclopropilmetoxi-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina

Se hicieron reaccionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (0,04 g, 0,15 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 165, 2-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridina (0,035 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 232, disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,2 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,01 g, 0,01 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,034 g, 80%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 184: 2-ciclobutilsulfanil-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina

Se hicieron reaccionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (0,050 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 165, 2-bromo-6-ciclobutilsulfanil-piridina (0,047 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 233, disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,3 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,011 g, 0,01 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 52%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 185: 2-ciclopentilsulfanil-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina

Se hicieron reaccionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(3,4,5-trifluoro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (0,050 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 165, 2-bromo-6-ciclopentilsulfanil-piridina (0,050 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 234, disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M (0,3 ml) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,011 g, 0,01 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,042 g, 71%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 186: éster etílico del ácido 4-(2'-hidroxi-5'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico

Se hicieron reaccionar éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,1 g, 0,28 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 2-bromo-4-metil-fenol (0,038 ml, 0,31 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 21%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 187: éster etílico del ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-5'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico

Se hicieron reaccionar éster etílico del ácido 4-(2'-hidroxi-5'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico (0,02 g, 0,06 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 186, bromo-ciclopentano (0,01 ml) y Cs_2CO_3 (0,06 g, 0,18 mmol) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 83%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 188: éster metílico del ácido 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-propiónico

Etapa A: éster metílico del ácido 2-(4-bromo-fenilsulfanil)-propiónico

Se hicieron reaccionar 4-bromo-bencenotiol (0,5 g, 2,64 mmol), NaH (60% en aceite mineral, 0,11 g, 2,64 mmol) y 2-bromopropionato de metilo (0,32 ml, 2,91 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 12 para obtener el compuesto del título (0,58 g, 80%).

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

Etapa B: éster metílico del ácido 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-propiónico

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido 2-(4-bromo-fenilsulfanil)-propiónico (0,62 g, 2,2 mmol) obtenido en la etapa A, bis(pinacolato)diboro (0,63 g, 2,4 mmol), acetato de potasio (0,55 g, 5,6 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,16 g, 0,22 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título (0,30 g, 42%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 189: éster metílico del ácido 2-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-propiónico

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-propiónico (0,15 g, 0,46 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 188 y 2-ciclopentoxi-3-yodo-piridina (0,16 g, 0,56 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 38 de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,045 g, 27%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 190: éster etílico del ácido (E)-4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pent-2-enoico

Después de disolverse éster metílico del ácido 2-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-propiónico (0,07 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 189 en DCM (1 ml), se añadió DIBAL-H (1,5 M en tolueno, 0,15 ml, 0,21 mol) a la misma a -78ºC. A continuación, se añadió una disolución preparada disolviendo NaH (60% en aceite mineral, 0,009 g, 0,23 mmol) y fosfonoacetato de trietilo (0,053 g, 0,23 mmol) en DCM (1 ml) con agitación durante 30 minutos a la misma, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió el reactante con disolución acuosa de tartrato de potasio y sodio, y luego se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica y se secó con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del

título (0,023 g, 29%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 191: éster etílico del ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico

Después de disolverse éster etílico del ácido (E)-4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pent-2-enoico (0,023 g, 0,06 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 190 en etanol (0,8 ml) y THF (0,3 ml), se añadió cloruro de cobalto (cobalto (II)·6 H_2O (0,016 g, 0,07 mmol) a la misma. A continuación, se añadió $NaBH_4$ (0,005 g, 0,14 mol) a la misma a 0ºC, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua al reactante y luego se extrajo con Et_2O. Se separó la fase orgánica y se secó con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,01 g, 43%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 192: éster metílico del ácido 2-[4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-propiónico

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-propiónico (0,15 g, 0,46 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 188 y 3-yodo-2-isopropoxi-piridina (0,15 g, 0,56 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 37 de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,043 g, 27%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 193: éster etílico del ácido (E)-4-[4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pent-2-enoico

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido 2-[4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-propiónico (0,054 g, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 192, DIBAL-H (1,5 M en tolueno, 0,12 ml, 0,18 mol), NaH (60% en aceite mineral, 0,008 g, 0,19 mmol) y fosfonoacetato de trietilo (0,044 g, 0,19 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 190 para obtener el compuesto del título (0,025 g, 41%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 194: éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilsulfanil)-propiónico

Se hicieron reaccionar 4-bromo-2,6-difluoro-bencenotiol (0,45 g, 2,0 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 168, NaH (60% en aceite mineral, 0,08 g, 2,0 mmol) y 2-bromopropionato de metilo (0,24 ml, 2,2 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 12 para obtener el compuesto del título (0,52 g, 83%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,14 (2H, d), 3,72 (1H, q), 3,69 (3H, s), 1,45 (3H, d).

Ejemplo de preparación 195: éster metílico del ácido 2-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-propiónico

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido 2-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilsulfanil)-propiónico (0,52 g, 1,67 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 194, bis(pinacolato)diboro (0,47 g, 1,84 mmol), acetato de potasio (0,41 g, 4,18 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,12 g, 0,17 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título (0,27 g, 45%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,32 (2H, d), 3,80 (1H, q), 3,64 (3H, s), 1,46 (3H, d), 1,33 (12H, s).

Ejemplo de preparación 196: éster metílico del ácido 2-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-propiónico

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido 2-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-propiónico (0,1 g, 0,28 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 195 y 2-ciclopentoxi-3-yodo-piridina (0,12 g, 0,42 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 38 de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,052 g, 47%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 197: éster etílico del ácido (E)-4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pent-2-enoico

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido 2-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-propiónico (0,052 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 196, DIBAL-H (1,5 M en tolueno, 0,10 ml, 0,14 mol), NaH (60% en aceite mineral, 0,006 g, 0,16 mmol) y fosfonoacetato de trietilo (0,035 g, 0,16 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 190 para obtener el compuesto del título (0,041 g, 71%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 198: éster metílico del ácido 2-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-propiónico

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido 2-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-propiónico (0,1 g, 0,28 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 195 y 2-ciclopentilsulfanil-3-yodo-piridina (0,13 g, 0,42 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 39 de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,064 g, 56%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 199: éster etílico del ácido (E)-4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pent-2-enoico

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido 2-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-propiónico (0,064 g, 0,15 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 196, DIBAL-H (1,5 M en tolueno, 0,11 ml, 0,17 mol), NaH (60% en aceite mineral, 0,008 g, 0,19 mmol) y fosfonoacetato de trietilo (0,042 g, 0,19 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 190 para obtener el compuesto del título (0,039 g, 55%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 200: 2-ciclobutoxi-3-yodo-piridina

Se hicieron reaccionar ciclobutanol (0,064 g, 1,34 mmol) y 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,2 g, 0,89 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,16 g, 66%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 201: 2-bromo-6-isopropilsulfanil-piridina

Después de disolverse 2,6-dibromopiridina (0,2 g, 0,84 mmol) y Cs_2CO_3 (0,41 g, 1,27 mmol) en DMF (4 ml), se añadió propano-2-tiol (0,08 ml, 0,84 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió agua al reactante y luego se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,17 g, 89%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,28 (1H, t), 7,11 (1H, d), 7,08 (1H, d), 3,98 (1H, m), 1,41 (6H, d).

Ejemplo de preparación 202: 3-yodo-2-propoxi-piridina

Se hicieron reaccionar propanol (0,1 ml, 1,34 mmol) y 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,2 g, 0,89 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,11 g, 46%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 203: 3-yodo-2-propilsulfanil-piridina

Después de añadirse 2-fluoro-3-yodo-piridina (2,08 g, 9,3 mmol) y propano-1-tiol (0,89 ml, 9,8 mmol) con CH_3CN (31 ml) y Cs_2CO_3 (3,33 g, 10,2 mmol), se agitó la mezcla a reflujo durante 5 horas. Se enfrió el reactante hasta temperatura ambiente y se separó, y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (1,58 g, 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 204: 3-yodo-2-pirrolidin-1-il-piridina

Después de disolverse 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,3 g, 1,34 mmol) en DMF (5 ml), se añadieron TEA (0,19 ml, 1,34 mmol) y pirrolidina (0,17 ml, 2,02 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a 60ºC durante 4 horas. Se añadió agua al reactante y luego se extrajo con EtOAc. Se separó la fase orgánica y se secó con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,36 g, 98%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,11 (1H, m), 7,97 (1H, m), 6,39 (1H, m), 3,65 (4H, m), 1,92 (4H, m).

Ejemplo de preparación 205: 3-[(3-yodo-2-piridil)oxi]-5-metil-isoxazol

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,3 g, 1,34 mmol) y 5-metilisoxazol-3-ol (0,147 g, 1,47 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 a 80ºC para obtener el compuesto del título (0,15 g, 37%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,17 (2H, m), 6,87 (1H, m), 6,03 (1H, s), 2,44 (3H, s)

Ejemplo de preparación 206: 2-[(3-yodo-2-piridil)oxi]-N,N-dimetil-etanamina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,3 g, 1,34 mmol) y 2-(dimetilamino)etanol (0,131 g, 1,47 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 a 80ºC para obtener el compuesto del título (0,29 g, 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 207: 2-[2-(aziridin-1-il)etoxi]-3-yodo-piridina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,3 g, 1,34 mmol) y 2-(aziridin-1-il)etanol (0,117 g, 1,34 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 a 80ºC para obtener el compuesto del título (0,19 g, 49%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 208: 2-(3-furilmetoxi)-3-yodo-piridina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,3 g, 1,34 mmol) y 3-furilmetanol (0,132 g, 1,34 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 a 80ºC para obtener el compuesto del título (0,36 g, 89%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 209: 2-(2-furilmetoxi)-3-yodo-piridina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,3 g, 1,34 mmol) y 2-furilmetanol (0,132 g, 1,34 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 a 80ºC para obtener el compuesto del título (0,334 g, 83%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 210: 3-yodo-2-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]piridina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,3 g, 1,34 mmol) y (3-metiloxetan-3-il)metanol (0,137 g, 1,34 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 a 80ºC para obtener el compuesto del título (0,30 g, 74%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 211: 3-yodo-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)piridina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,3 g, 1,34 mmol) y tetrahidrofuran-3-ilmetanol (0,137 g, 1,34 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 a 80ºC para obtener el compuesto del título (0,30 g, 74%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 212: 3-yodo-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)piridina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,3 g, 1,34 mmol) y tetrahidrofuran-2-ilmetanol (0,137 g, 1,34 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 a 80ºC para obtener el compuesto del título (0,31 g, 76%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 213: 2-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclopentiloxi]-3-yodo-piridina

Se hicieron reaccionar 3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclopentanol (0,44 g, 2,02 mmol) y 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,30 g, 1,35 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,39 g, 69%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 214: éster metílico del ácido 2-[4-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-propiónico

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-propiónico (0,52 g, 1,62 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 188 y 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,54 g, 2,43 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,27 g, 57%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 215: éster etílico del ácido (E)-4-[4-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pent-2-enoico

Se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-[4-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-propiónico (0,27 g, 0,92 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 214 de la misma manera que en el ejemplo de preparación 190 para obtener el compuesto del título (0,17 g, 54%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 216: éster etílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico

Después de disolverse éster etílico del ácido (E)-4-[4-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pent-2-enoico (0,17 g, 0,5 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 215 en 1,2-dimetoxietano (5 ml), se añadió p-toluenosulfonhidrazida (0,65 g, 3,51 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a reflujo durante 5 minutos. A continuación, se añadió una disolución acuosa de NaOAc 1,4 M (3,6 ml) a la misma, y se agitó la mezcla a reflujo durante 18 horas. Se diluyó el reactante con agua y luego se extrajo con DCM. Se separó la fase orgánica y se secó con $MgSO_4$, y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,1 g, 59%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 217: éster etílico del ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico

Se hicieron reaccionar éster etílico del ácido 4-[4-(2-fluoro-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico (0,03 g, 0,09 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 216, ciclopentiltiol (0,01 ml, 0,09 mmol) y Cs_2CO_3 (0,044 g, 0,13 mmol) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,004 g, 10%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 218: éster metílico del ácido 2-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-propiónico

Se hicieron reaccionar éster metílico del ácido 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-propiónico (0,07 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 188 y 3-yodo-2-isopropoxi-piridina (0,077 g, 0,29 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 37 de la misma manera que en el ejemplo de preparación 13 para obtener el compuesto del título (0,05 g, 71%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 219: éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico

Se hizo reaccionar éster metílico del ácido 2-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-propiónico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 218 de la misma manera que en el ejemplo de preparación 190 y el ejemplo de preparación 191 a su vez para obtener el compuesto del título (0,015 g, 26%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 220: 3-yodo-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina

Se hicieron reaccionar 2,2,2-trifluoroetanol (0,098 ml, 1,34 mmol) y 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,2 g, 0,89 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,22 g, 81%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,08 (2H, m), 6,74 (1H, m), 4,78 (2H, m).

Ejemplo de preparación 221: éster etílico del ácido 5-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilsulfanil)-pentanoico

Se hicieron reaccionar 4-bromo-2,6-difluoro-bencenotiol (0,5 g, 2,22 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 168, NaH (60% en aceite mineral, 0,1 g, 2,44 mmol) y 5-bromopentanoato de etilo (0,387 ml, 2,44 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 12 para obtener el compuesto del título (0,7 g, 89%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 222: éster etílico del ácido 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-pentanoico

Se hicieron reaccionar éster etílico del ácido 5-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilsulfanil)-pentanoico (0,7 g, 1,99 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 221, bis(pinacolato)diboro (0,56 g, 2,19 mmol), acetato de potasio (0,49 g, 4,99 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,15 g, 0,20 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título (0,42 g, 53%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 223: éster etílico del ácido 5-(4-bromo-fenilsulfanil)-pentanoico

Se hicieron reaccionar 4-bromo-bencenotiol (0,5 g, 2,64 mmol), NaH (60% en aceite mineral, 0,12 g, 2,91 mmol) y 5-bromopentanoato de etilo (0,46 ml, 2,91 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 12 para obtener el compuesto del título (0,78 g, 93%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 224: éster etílico del ácido 5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-pentanoico

Se hicieron reaccionar éster etílico del ácido 5-(4-bromo-fenilsulfanil)-pentanoico (0,78 g, 2,46 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 223, bis(pinacolato)diboro (0,69 g, 2,70 mmol), acetato de potasio (0,6 g, 6,15 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,18 g, 0,25 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título (0,73 g, 81%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 225: 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de etilo

Después de añadirse 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (2,23 g, 8,7 mmol) obtenido en la etapa B del ejemplo de preparación 2, 5-bromopentanoato de etilo (1,82 g, 8,7 mmol) y Cs_2CO_3 (5,67 g, 17,4 mmol) con CH_3CN (29 ml), se agitó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se separó el reactante y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (2,40 g, 72%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 226: 3-yodo-2-isopropilsulfanil-piridina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,3 g, 1,34 mmol), Cs_2CO_3 (0,66 g, 1,34 mmol) y propano-2-tiol

(0,125 ml, 1,34 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 201 para obtener el compuesto del título (0,21 g, 56%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,40 (1H, m), 7,92 (1H, m), 6,69 (1H, m), 3,95 (1H, m), 1,39 (6H, d)

Ejemplo de preparación 227: 2-bromo-6-propoxi-piridina

Se hicieron reaccionar propanol (0,07 ml, 0,92 mmol) y 2,6-dibromopiridina (0,2 g, 0,84 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,067 g, 36%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 228: 2-bromo-6-isopropoxi-piridina

Se hicieron reaccionar propan-2-ol (0,065 ml, 0,84 mmol) y 2,6-dibromopiridina (0,2 g, 0,84 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,027 g, 14%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,37 (1H, t), 7,00 (1H, d), 6,60 (1H, d), 5,27 (1H, m), 1,33 (6H, d)

Ejemplo de preparación 229: 2-bromo-6-propilsulfanil-piridina

Se hicieron reaccionar 2,6-dibromopiridina (0,2 g, 0,84 mmol), Cs_2CO_3 (0,412 g, 1,27 mmol) y propanotiol (0,076 ml, 0,84 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 201 para obtener el compuesto del título (0,184 g, 93%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,27 (1H, t), 7,11 (2H, m), 3,13 (2H, t), 1,74 (2H, m), 1,04 (3H, t)

Ejemplo de preparación 230: 2-bromo-6-(ciclobutoxi)-piridina

Se hicieron reaccionar ciclobutanol (0,06 ml, 0,84 mmol) y 2,6-dibromopiridina (0,2 g, 0,84 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,06 g, 31%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 231: 2-bromo-6-(ciclopentoxi)piridina

Se hicieron reaccionar ciclopentanol (0,077 ml, 0,84 mmol) y 2,6-dibromopiridina (0,2 g, 0,84 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,09 g, 44%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 232: 2-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)-piridina

Se hicieron reaccionar ciclopropilmetanol (0,068 ml, 0,84 mmol) y 2,6-dibromopiridina (0,2 g, 0,84 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,1 g, 53%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 233: 2-bromo-6-ciclobutilsulfanil-piridina

Se hicieron reaccionar ciclobutiltiol (0,074 g, 0,84 mmol) y 2,6-dibromopiridina (0,2 g, 0,84 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,047 g, 22%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 234: 2-bromo-6-ciclopentilsulfanil-piridina

Se hicieron reaccionar ciclopentanotiol (0,09 ml, 0,84 mmol) y 2,6-dibromopiridina (0,2 g, 0,84 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (0,2 g, 92%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 235: ciclopropilmetil-(3-yodo-piridin-2-il)-amina

Después de disolverse 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,3 g, 1,34 mmol) en DMF (4 ml), se añadieron ciclopropanometilamina (0,173 ml, 2,02 mmol) y trietilamina (0,186 ml, 1,34 mmol) a la misma, y se agitó la mezcla a 110ºC durante 18 horas. Se concentró el reactante a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,09 g, 24%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,05 (1H, d), 7,80 (1H, d), 6,29 (1H, m), 5,01 (1H, s a), 3,26 (2H, t), 1,12 (1H, m), 0,54 (2H, m), 0,27 (2H, m)

Ejemplo de preparación 236: éster etílico del ácido 6-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilsulfanil)-hexanoico

Se hicieron reaccionar 4-bromo-2,6-difluoro-bencenotiol (0,455 g, 2,02 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 168, NaH (60% en aceite mineral, 0,09 g, 2,22 mmol) y éster etílico del ácido 6-bromo-hexanoico (0,496 g, 2,22 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 12 para obtener el compuesto del título (0,7 g, 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 237: éster etílico del ácido 6-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-hexanoico

Se hicieron reaccionar éster etílico del ácido 6-(4-bromo-2,6-difluoro-fenilsulfanil)-hexanoico (0,7 g, 1,91 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 236, bis(pinacolato)diboro (0,53 g, 2,10 mmol), acetato de potasio (0,467 g, 4,76 mmol) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,14 g, 0,19 mmol) de la misma manera que en la etapa A del ejemplo de preparación 1 para obtener el compuesto del título (0,4 g, 50%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo de preparación 238: 2-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Se hizo reaccionar 5-bromo-1,3-difluoro-2-metoxi-benceno (1,04 g, 4,66 mmol) de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 2 para obtener el compuesto del título (0,85 g, 68%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,32 (2H, m), 4,03 (3H, s), 1,33 (12H, s)

Ejemplo de preparación 239: 2-ciclopropilsulfanil-3-yodo-piridina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,1 g, 0,34 mmol), Cs_2CO_3 (0,335 g, 1,03 mmol) y ciclopropanotiol (0,02 ml, 0,51 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 39 para obtener el compuesto del título (0,06 g, 63%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo de preparación 240: 2-etilsulfanil-3-yodo-piridina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,475 g, 2,13 mmol), Cs_2CO_3 (3,47 g, 10,65 mmol) y etanotiol (0,239 ml, 3,19 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 39 para obtener el compuesto del título (0,512 g, 90%).

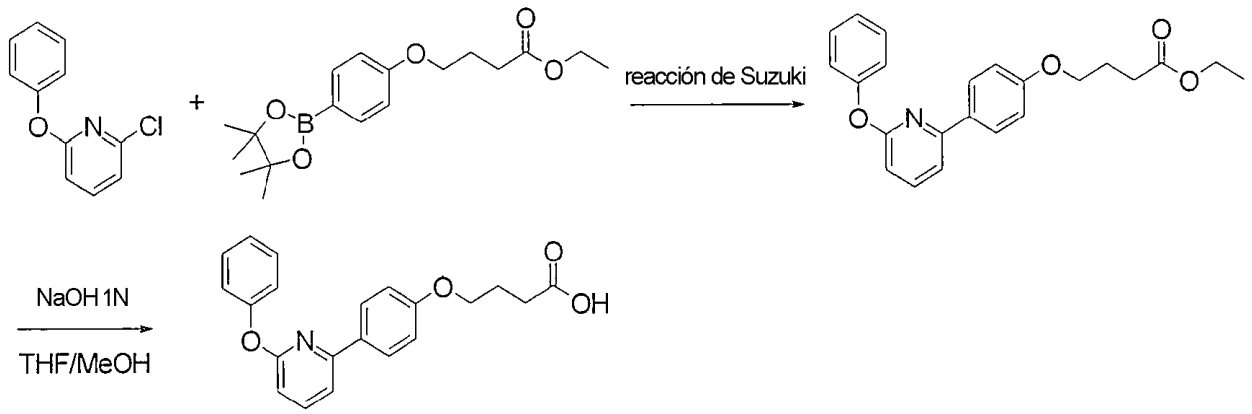
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,40 (1H, m), 7,92 (1H, m), 6,72 (1H, m), 3,16 (2H, q), 1,39 (3H, t)

Ejemplo de preparación 241: 2-butilsulfanil-3-yodo-piridina

Se hicieron reaccionar 2-fluoro-3-yodo-piridina (0,262 g, 1,17 mmol), Cs_2CO_3 (1,91 g, 5,87 mmol) y butanotiol (0,189 ml, 1,76 mmol) de la misma manera que en el ejemplo de preparación 39 para obtener el compuesto del título (0,228 g, 66%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 1: ácido 4-[4-(6-fenoxi-2-piridil)fenoxi]butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[4-(6-fenoxi-2-piridil)fenoxi]butírico

Se disolvieron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,04 g, 0,12 mmol) obtenido en la etapa B del ejemplo de preparación 1 y 2-cloro-6-fenoxi-piridina (0,025 g, 0,12 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 126 en 0,2 ml de disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M y 0,6 ml de 1,4-dioxano, y se cargó gas N_2 a la misma durante 5 minutos. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,014 g, 0,012 mmol) a la misma y se agitó el resultante a reflujo durante 1 hora. Después de terminar la reacción, se le añadió agua a la disolución de reacción y se extrajo con EtOAc para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,034 g, 75%).

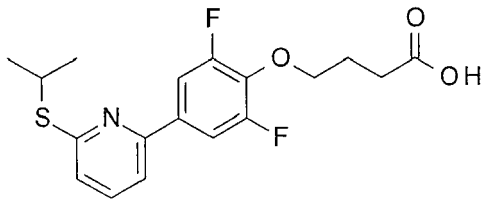
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,86 (2H, d), 7,68 (1H, t), 7,39 (3H, m), 7,21 (3H, m), 6,90 (2H, d), 6,70 (1H, d), 4,14 (2H, q), 4,04 (2H, t), 2,52 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-(6-fenoxi-2-piridil)fenoxi]butírico

Se disolvió éster etílico del ácido 4-[4-(6-fenoxi-2-piridil)fenoxi]butírico (0,034 g, 0,09 mmol) obtenido en la etapa A en 0,3 ml de cada uno de THF, MeOH y disolución acuosa de NaOH 1 N, y se agitó el resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de terminar la reacción, se eliminó el disolvente orgánico, y se ajustó el pH a 3 mediante el uso de disolución acuosa de HCl 1 N. Se secó el precipitado para obtener el compuesto del título (0,019 g, 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 2: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butírico

Se disolvieron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,06 g, 0,16 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 y 2-cloro-6-isopropilsulfanil-piridina (0,037 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 125 en 0,24 ml de disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M y 1,6 ml de 1,4-dioxano, y se cargó gas N_2 a la misma durante 5 minutos. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,018 g, 0,015 mmol) a la misma y se agitó el resultante a reflujo durante 16 horas. Después de terminar la reacción, se diluyó el resultante con agua, y se separó la fase orgánica mediante la extracción con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,05 g, 78%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

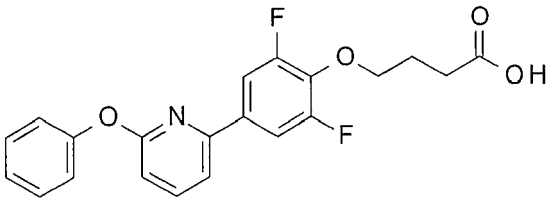
Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butírico

Se disolvió éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butírico (50 mg, 0,12 mmol)

obtenido en la etapa A en 0,4 ml de cada uno de NaOH 1 N, THF y EtOH, y se agitó el resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de terminar la reacción, se eliminó el disolvente orgánico, y se ajustó el pH a 3 mediante el uso de HCl 1 N. Se separó la fase orgánica y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,04 g, 85%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 3: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-fenoxi-2-piridil)fenoxi]butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-fenoxi-2-piridil)fenoxi]butírico

Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,032 g, 0,086 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 y 2-cloro-6-fenoxi-piridina (0,018 g, 0,087 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 126 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,026 g, 72%).

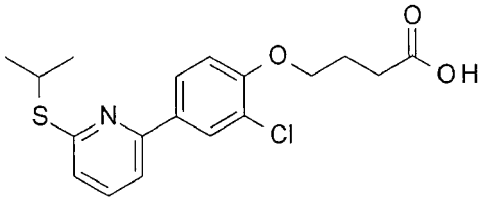
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,73 (1H, t), 7,44 (4H, m), 7,36 (1H, d), 7,24 (1H, t), 7,20 (2H, m), 6,81 (1H, d), 4,19 (2H, t), 4,13 (2H, q), 2,56 (2H, t), 2,08 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-fenoxi-2-piridil)fenoxi]butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-fenoxi-2-piridil)fenoxi]butírico (0,025 g, 0,06 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,018 g, 77%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

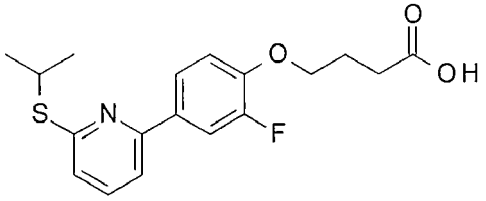
Ejemplo 4: ácido 4-[2-cloro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,052 g, 0,14 mmol) obtenido en la etapa B del ejemplo de preparación 3 y 2-cloro-6-isopropilsulfanil-piridina (0,026 g, 0,14 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 125 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,012 g, 23%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

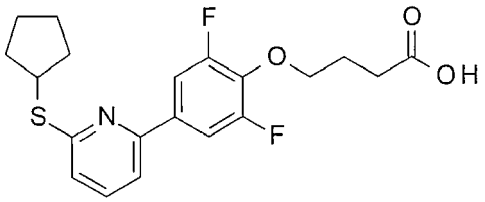
Ejemplo 5: ácido 4-[2-fluoro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,053 g, 0,15 mmol) obtenido en la etapa B del ejemplo de preparación 4 y 2-cloro-6-isopropilsulfanil-piridina (0,028 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 125 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,007 g, 13%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

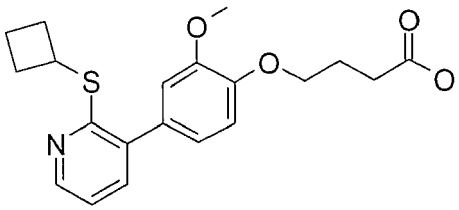
Ejemplo 6: ácido 4-[4-(6-ciclopentilsulfanil-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butírico



Se usaron 2-cloro-6-ciclopentilsulfanil-piridina (0,044 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 5 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,068 g, 0,18 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,008 g, 10%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

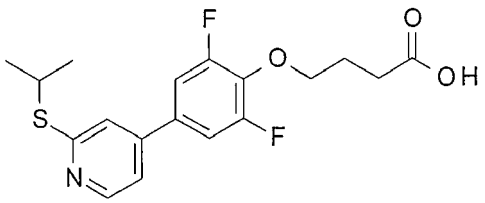
Ejemplo 7: ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2-metoxi-fenoxi]-butírico



Se hicieron reaccionar 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,060 g, 0,21 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 y éster etílico del ácido 4-[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,075 g, 0,21 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 6 de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,050 g, 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 8: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-4-piridil)fenoxi]butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-4-piridil)fenoxi]butírico

Se añadieron 0,7 ml de DMF a éster etílico del ácido 4-[4-(2-cloro-4-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butírico (0,025 g, 0,07 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 7, Cs_2CO_3 (0,046 g, 0,14 mmol) y 2-propanotiol (0,013 ml, 0,14 mmol), y se agitó el resultante a 80ºC durante 4 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,007 g, 25%).

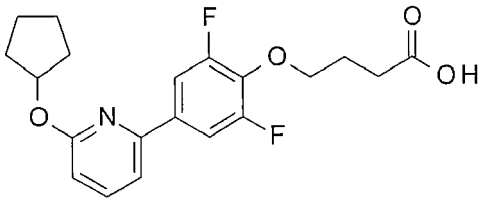
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,43 (1H, d), 7,46 (1H, d), 7,34 (1H, dd), 7,32 (1H, m), 7,18 (1H, m), 4,20 (2H, t), 4,17 (3H, m), 2,63 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,34 (6H, d), 1,28 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-4-piridil)fenoxi]butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-4-piridil)fenoxi]butírico (0,007 g, 0,018 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,004 g, 55%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 9: ácido 4-[4-[6-(ciclopentoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[4-[6-(ciclopentoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico

Se hicieron reaccionar 2-cloro-6-(ciclopentoxi)piridina (0,055 g, 0,27 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 8 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,068 g, 0,18 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,051 g, 68%).

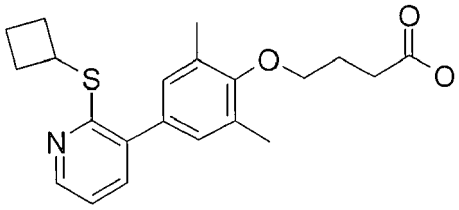
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,58 (3H, m), 7,18 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,50 (1H, m), 4,22 (2H, t), 4,16 (2H, m), 2,58 (2H, t), 2,12 (2H, m), 2,06 (2H, m), 1,82 (4H, m), 1,65 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-[6-(ciclopentoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-[4-[6-(ciclopentoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico (0,05 g, 0,12 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,023 g, 50%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

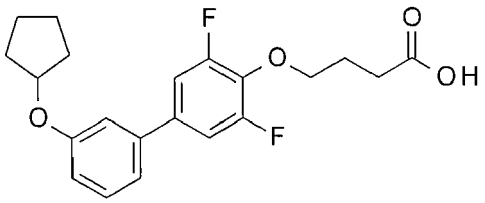
Ejemplo 10: ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-butírico



Se hicieron reaccionar 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,048 g, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 y éster etílico del ácido 4-[2,6-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,060 g, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 11 en de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,040 g, 61%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

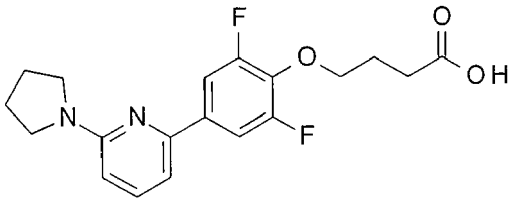
Ejemplo 11: ácido 4-[4-[3-(ciclopentoxi)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico



Se usaron 1-bromo-3-(ciclopentoxi)benceno (0,04 g, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 9 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,05 g, 0,13 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,01 g, 20%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

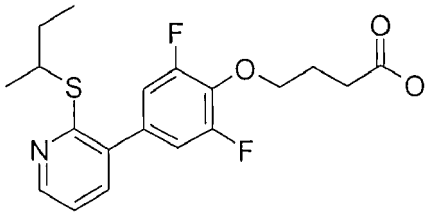
Ejemplo 12: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-pirrolidin-1-il-2-piridil)fenoxi]butírico



Se usaron 2-cloro-6-pirrolidin-1-il-piridina (0,028 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 10 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,051 g, 0,13 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,006 g, 13%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

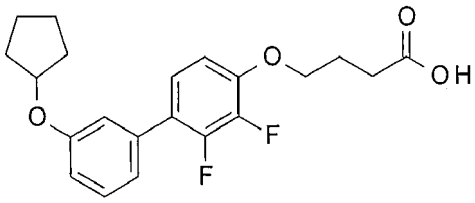
Ejemplo 13: ácido 4-[4-(2-sec-butilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico



Se usaron butan-2-tiol (27 mg, 0,29 mmol) y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butírico (100 mg, 0,29 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 109 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en el ejemplo de preparación 5 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (65 mg, 54%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 14: ácido 4-[4-[3-(ciclopentoxi)fenil]-2,3-difluoro-fenoxi]butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[4-[3-(ciclopentoxi)fenil]-2,3-difluoro-fenoxi]butírico

Se añadieron 1,5 ml de acetonitrilo a éster etílico del ácido 4-[2,3-difluoro-4-(3-hidroxifenil)fenoxi]butírico (0,089 g, 0,26 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 13, bromuro de ciclopentilo (0,034 g, 0,31 mmol) y K_2CO_3 (0,036 g, 0,26 mmol), y se agitó el resultante a reflujo durante 16 horas. Después de terminar la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,042 g, 39%).

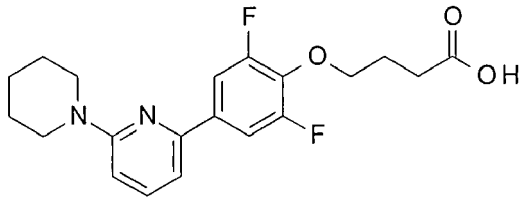
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,31 (1H, t), 7,10 (1H, m), 7,04 (1H, dd), 7,00 (1H, d), 6,88 (1H, dd), 6,78 (1H, m), 4,79 (1H, m), 4,15 (4H, m), 2,55 (2H, t), 2,16 (2H, m), 1,92 (4H, m), 1,80 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-[3-(ciclopentoxi)fenil]-2,3-difluoro-fenoxi]butírico

Se disolvió éster etílico del ácido 4-[4-[3-(ciclopentoxi)fenil]-2,3-difluoro-fenoxi]butírico (0,041 g, 0,1 mmol) obtenido en la etapa A en 0,5 ml de cada uno de EtOH y NaOH (disolución acuosa 1 M), y se agitó el resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de terminar la reacción, se añadió EtOAc a la misma, y se ajustó la fase acuosa a pH 4 mediante el uso de disolución acuosa de HCl 1 N. Se separó la fase orgánica y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,036 g, 96%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

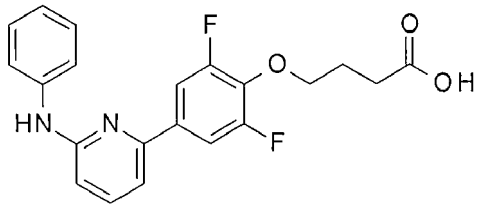
Ejemplo 15: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[6-(1-piperidil)-2-piridil]fenoxi]butírico



Se usaron 2-cloro-6-(1-piperidil)piridina (0,09 g, 0,45 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 14 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,154 g, 0,41 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,06 g, 39%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,56 (2H, m), 7,49 (1H, t), 6,92 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,22 (2H, t), 3,61 (4H, s a), 2,64 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,67 (6H, s a)

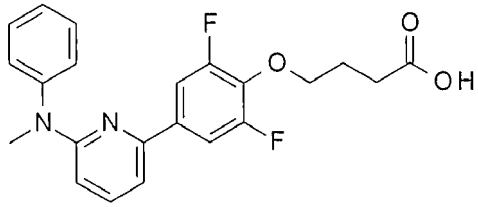
Ejemplo 16: ácido 4-[4-(6-anilino-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butírico



Se usaron 6-cloro-N-fenil-piridin-2-amina (0,09 g, 0,44 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 15 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,148 g, 0,4 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,037 g, 24%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,54 (3H, m), 7,37 (4H, m), 7,08 (2H, m), 6,83 (1H, s a), 6,82 (1H, d), 4,24 (2H, t), 2,66 (2H, t), 2,11 (2H, m)

Ejemplo 17: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[6-(N-metilanilino)-2-piridil]fenoxi]butírico



Etapa A: éster metílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-[6-(N-metilanilino)-2-piridil]fenoxi]butírico

Se disolvió ácido 4-[4-(6-anilino-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butírico (0,033 g, 0,085 mmol) obtenido en el ejemplo 16 en 1 ml de DMF, y se añadieron *terc*-butóxido de potasio (0,036 g, 0,34 mmol) y yodometano (0,02 ml, 0,34 mmol) a la misma. Se agitó el resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de terminar la reacción, se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,02 g, 57%).

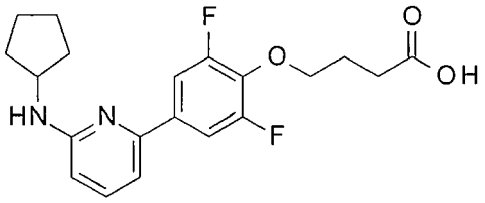
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,63 (2H, m), 7,42 (2H, m), 7,36 (1H, t), 7,30 (2H, m), 7,24 (1H, m), 6,98 (1H, d), 6,48 (1H, d), 4,22 (2H, t), 3,70 (3H, s), 3,57 (3H, s), 2,62 (2H, t), 2,11 (2H, m)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[6-(N-metilanilino)-2-piridil]fenoxi]butírico

Se usó éster metílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-[6-(N-metilanilino)-2-piridil]fenoxi]butírico (0,02 g, 0,048 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,013 g, 66%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 18: ácido 4-[4-[6-(ciclopentilamino)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[4-[6-(ciclopentilamino)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico

Se usaron 6-cloro-N-ciclopentil-piridin-2-amina (0,05 g, 0,25 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 16 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,06 g, 0,16 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 48%).

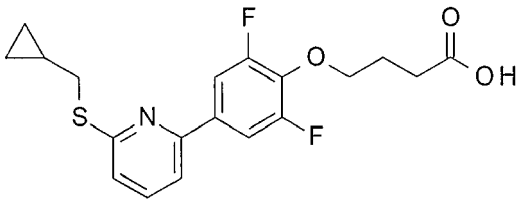
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (2H, m), 7,46 (1H, t), 6,90 (1H, d), 6,35 (1H, d), 4,65 (1H, d), 4,20 (2H, t), 4,15 (2H, q), 4,05 (1H, m), 2,58 (2H, t), 2,08 (4H, m), 1,76 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-[6-(ciclopentilamino)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-[4-[6-(ciclopentilamino)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico (0,03 g, 0,07 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,026 g, 93%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

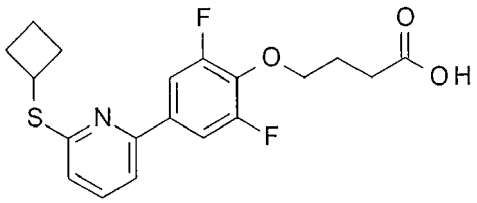
Ejemplo 19: ácido 4-[4-[6-(ciclopropilmetilsulfanil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico



Se usaron 2-cloro-6-(ciclopropilmetilsulfanil)piridina (0,033 g, 0,16 mmol) obtenida en la etapa B del ejemplo de preparación 18 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,05 g, 0,135 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 58%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

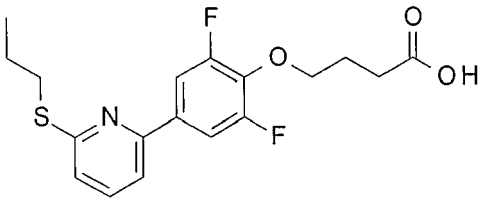
Ejemplo 20: ácido 4-[4-(6-ciclobutilsulfanil-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butírico



Se usaron 2-cloro-6-ciclobutilsulfanil-piridina (0,033 g, 0,165 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 19 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,05 g, 0,135 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,035 g, 68%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

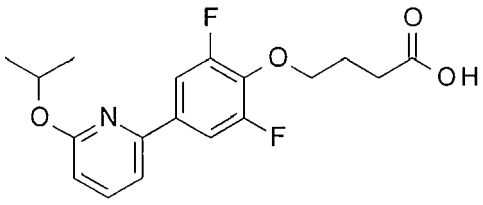
Ejemplo 21: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-propilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butírico



Se usaron 2-cloro-6-propilsulfanil-piridina (0,03 g, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 20 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,05 g, 0,135 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,037 g, 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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, t)

Ejemplo 22: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-2-piridil)fenoxi]butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-2-piridil)fenoxi]butírico

Se usaron 2-cloro-6-isopropoxi-piridina (0,03 g, 0,17 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 21 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,05 g, 0,135 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,038 g, 74%).

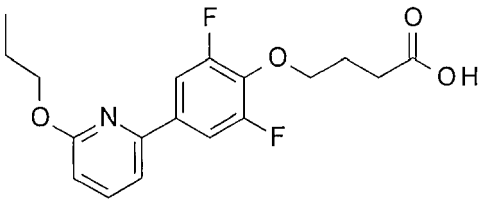
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,57 (3H, m), 7,19 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,44 (1H, m), 4,22 (2H, t), 4,16 (2H, q), 2,59 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,40 (6H, d), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-2-piridil)fenoxi]butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-2-piridil)fenoxi]butírico (0,037 g, 0,1 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 88%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 23: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-propoxi-2-piridil)fenoxi]butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-propoxi-2-piridil)fenoxi]butírico

Se usaron 2-cloro-6-propoxi-piridina (0,03 g, 0,17 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 22 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,05 g, 0,135 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,026 g, 40%).

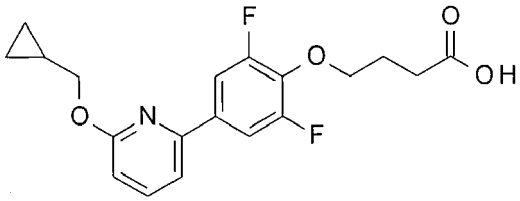
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,62 (1H, t), 7,58 (2H, m), 7,21 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,35 (2H, t), 4,22 (2H, t), 4,16 (2H, q), 2,59 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,84 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,06 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-propoxi-2-piridil)fenoxi]butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-propoxi-2-piridil)fenoxi]butírico (0,026 g, 0,068 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,018 g, 81%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 24: ácido 4-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico

Se usaron 2-cloro-6-(ciclopropilmetoxi)-piridina (0,033 g, 0,18 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 23 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,05 g, 0,135 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,050 g, 95%).

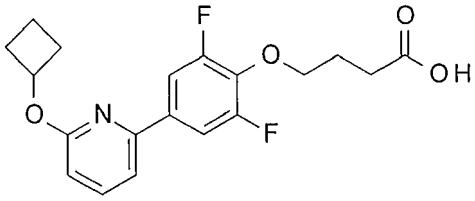
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,61 (1H, t), 7,57 (2H, m), 7,21 (1H, d), 6,72 (1H, d), 4,22 (4H, m), 4,16 (2H, q), 2,58 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,33 (1H, m), 1,26 (3H, t), 0,64 (2H, m), 0,39 (2H, m)

Etapa B: ácido 4-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico (0,05 g, 0,127 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,034 g, 73%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 25: ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico

Se usaron 2-cloro-6-(ciclobutoxi)-piridina (0,033 g, 0,18 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 24 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,05 g, 0,135 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,042 g, 80%).

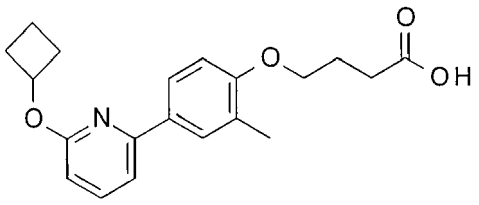
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,61 (1H, t), 7,56 (2H, m), 7,21 (1H, d), 6,65 (1H, d), 5,26 (1H, m), 4,22 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,60 (2H, t), 2,52 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,87 (1H, m), 1,76 (1H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico (0,042 g, 0,1 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,024 g, 61%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 26: ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2-metil-fenoxi]butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2-metil-fenoxi]butírico

Se usaron 2-cloro-6-(ciclobutoxi)-piridina (0,041 g, 0,22 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 24 y éster etílico del ácido 4-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,059 g, 0,17 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 25 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,031 g, 49%).

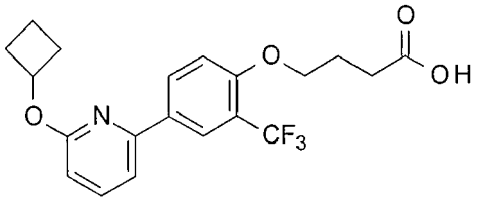
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,80 (2H, m), 7,57 (1H, t), 7,25 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,56 (1H, d), 5,56 (1H, m), 4,15 (2H, q), 4,06 (2H, t), 2,56 (2H, t), 2,54 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,18 (2H, m), 2,16 (2H, m), 1,87 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2-metil-fenoxi]butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2-metil-fenoxi]butírico (0,031 g, 0,08 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,013 g, 45%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 27: ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2-(trifluorometil)fenoxi]butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[4-16-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2-(trifluorometil)fenoxi]butírico

Se usaron 2-cloro-6-(ciclobutoxi)-piridina (0,035 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 24 y éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenoxi]butírico (0,061 g, 0,15 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 26 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,041 g, 63%).

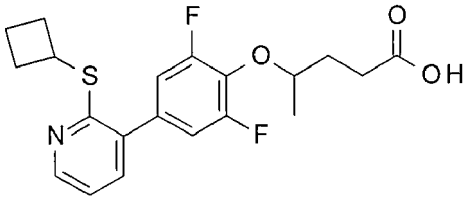
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,24 (1H, d), 8,13 (1H, dd), 7,61 (1H, t), 7,25 (1H, m), 7,05 (1H, dd), 6,62 (1H, d), 5,25 (1H, m), 4,15 (4H, m), 2,57 (4H, m), 2,17 (4H, m), 1,87 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,26 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2-(trifluorometil)fenoxi]butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2-(trifluorometil)fenoxi]butírico (0,04 g, 0,09 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 84%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 28: ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico



Etapa A: éster metílico del ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico

Se disolvieron éster metílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoico (0,053 g, 0,14 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 27 y 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,045 g, 0,15 mmol) obtenida en la etapa B del ejemplo de preparación 44 en 0,7 ml de 1,2-dimetoxietano y Na_2CO_3 (disolución acuosa 2 M, 0,21 ml, 0,43 mmol), y se cargó gas N_2 a la misma durante 5 minutos. Se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,005 g, 0,007 mmol) a la misma, y se agitó el resultante a 80ºC durante 3 horas. Después de terminar la reacción, se añadió la disolución de reacción con 3 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,046 g, 79%).

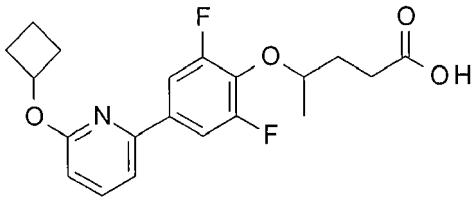
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,41 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,01 (3H, m), 4,41 (2H, m), 3,69 (3H, s), 2,63 (2H, t), 2,51 (2H, m), 2,05 (6H, m), 1,33 (3H, d)

Etapa B: ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico

Se usó éster metílico del ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico (0,069 g, 0,17 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,045 g, 67%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 29: ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico



Etapa A: éster metílico del ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico

Se disolvieron éster metílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoico (0,04 g, 0,11 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 27 y 2-cloro-6-(ciclobutoxi)-piridina (0,02 g, 0,11 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 24 en 1 ml de 1,2-dimetoxietano y Na_2CO_3 (disolución acuosa 2 M, 0,16 ml, 0,32 mmol), y se cargó gas N_2 a la misma durante 5 minutos. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,011 g, 0,01 mmol) a la misma, y se agitó el resultante a 80ºC durante 2 horas. Después de terminar la reacción, se añadió la disolución de reacción con 3 ml de agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,028 g, 66%).

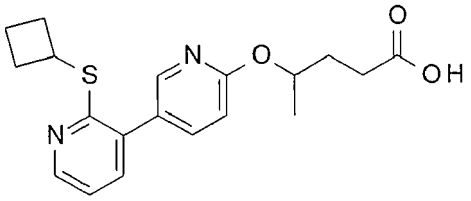
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,58 (3H, m), 7,22 (1H, d), 6,66 (1H, d), 5,26 (1H, m), 4,38 (1H, m), 3,70 (3H, s), 2,64 (2H, t), 2,53 (2H, m), 2,19 (2H, m), 2,03 (2H, m), 1,89 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,31 (3H, d)

Etapa B: ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico

Se usó éster metílico del ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico (0,027 g, 0,07 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 76%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 30: ácido 4-[[5-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2-piridil]oxi]pentanoico



Etapa A: éster metílico del ácido 4-[[5-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2-piridil]oxi]pentanoico

Se añadieron 0,6 ml de 1,2-dimetoxietano a éster metílico del ácido 4-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]oxi]pentanoico (0,038 g, 0,11 mmol) obtenido en la etapa B del ejemplo de preparación 28, 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,033 g, 0,11 mmol) obtenida en la etapa B del ejemplo de preparación 44 y Na_2CO_3 (disolución acuosa 2 M, 0,17 ml, 0,34 mmol), y se cargó gas N_2 a la misma durante 5 minutos. Se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,004 g, 0,005 mmol) a la misma, y se agitó el resultante a 80ºC durante 16 horas. Se añadió agua al reactante y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,006 g, 14%).

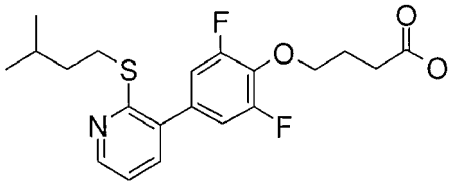
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,40 (1H, m), 8,12 (1H, m), 7,66 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,05 (1H, m), 6,73 (1H, d), 5,29 (1H, m), 4,43 (1H, m), 3,67 (3H, s), 2,50 (4H, m), 2,04 (6H, m), 1,37 (3H, d)

Etapa B: ácido 4-[[5-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2-piridil]oxi]pentanoico

Se usó éster metílico del ácido 4-[[5-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2-piridil]oxi]pentanoico (0,006 g, 0,016 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,005 g, 90%).

^{1}H-RMN (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)

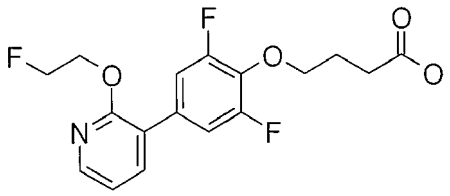
Ejemplo 31: ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(3-metil-butilsulfanil)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico



Se usaron 3-metil-butano-1-tiol (31 mg, 0,29 mmol) y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butírico (100 mg, 0,29 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 109 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en el ejemplo de preparación 5 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (75 mg, 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

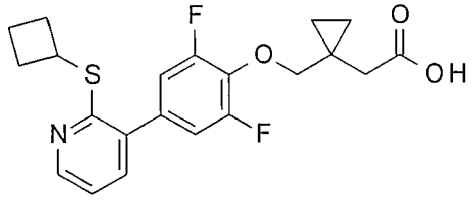
Ejemplo 32: ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(2-fluoro-etoxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico



Se usaron 2-fluoro-etanol (29 mg, 0,45 mmol) y ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butírico (70 mg, 0,22 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 56 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (5 mg, 6%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 33: ácido 2-[1-[[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]metil]ciclopropil]acético



Etapa A: 2-[1-[[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]metil]ciclopropil]acetonitrilo

Se disolvieron 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,064 g, 0,22 mmol) obtenida en la etapa B del ejemplo de preparación 44 y 2-[1-[[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]ciclopropil]acetonitrilo (0,092 g, 0,26 mmol) obtenido en la etapa E del ejemplo de preparación 30 en 2 ml de 1,2-dimetoxietano y Na_2CO_3 (disolución acuosa 2 M, 0,33 ml, 0,66 mmol), y se cargó gas N_2 a la misma durante 5 minutos. Se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,008 g, 0,011 mmol) a la misma, y se agitó el resultante a 80ºC durante 2 horas. Se añadió agua al reactante y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,043 g, 50%).

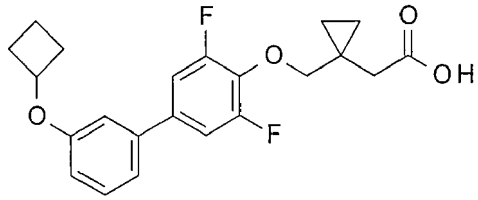
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,41 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,00 (3H, m), 4,42 (1H, m), 4,06 (2H, s), 2,77 (2H, s), 2,51 (2H, m), 2,04 (4H, m), 0,77 (4H, m)

Etapa B: ácido 2-[1-[[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]metil]ciclopropil]acético

Se disolvió 2-[1-[[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]metil]ciclopropil]acetonitrilo (0,042 g, 0,108 mmol) obtenido en la etapa A en 1 ml de etanol, y se añadió NaOH (disolución acuosa 6 M, 0,11 ml, 6,6 mmol) a la misma. Se agitó el resultante a 100ºC durante 16 horas. Se ajustó el pH a 3 mediante el uso de disolución acuosa de HCl, y luego se extrajo el reactante con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,008 g, 18%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 34: ácido 2-[1-[[4-[3-(ciclobutoxi)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]metil]ciclopropil]acético



Etapa A: 2-[1-[[4-[3-(ciclobutoxi)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]metil]ciclopropil]acetonitrilo

Se disolvieron 1-ciclobutoxi-3-yodo-benceno (0,06 g, 0,22 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 60 y 2-[1-[[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]ciclopropil]acetonitrilo (0,092 g, 0,26 mmol) obtenido en la etapa E del ejemplo de preparación 30 en 2 ml de 1,2-dimetoxietano y Na_2CO_3 (disolución acuosa 2 M, 0,33 ml, 0,66 mmol), y se cargó gas N_2 a la misma durante 5 minutos. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,025 g, 0,022 mmol) a la misma, y se agitó el resultante a 80ºC durante 3 horas. Se le añadió agua al reactante y se extrajo

con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,067 g, 83%).

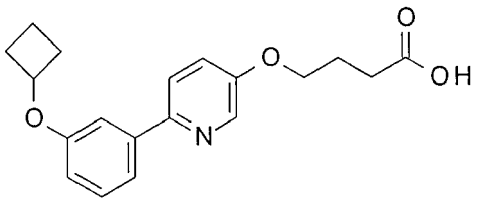
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,31 (1H, t), 7,12 (2H, m), 7,06 (1H, d), 6,94 (1H, m), 6,81 (1H, m), 4,69 (1H, m), 4,03 (2H, s), 2,77 (2H, s), 2,47 (2H, m), 2,20 (2H, m), 1,88 (1H, m), 1,72 (1H, m), 0,74 (4H, m)

Etapa B: ácido 2-[1-[[4-[3-(ciclobutoxi)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]metil]ciclopropil]acético

Se disolvió 2-[1-[[4-[3-(ciclobutoxi)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]metil]ciclopropil]acetonitrilo (0,067 g, 0,18 mmol) obtenido en la etapa A en 2 ml de EtOH, y se añadió NaOH (disolución acuosa 6 M, 0,18 ml, 1,08 mmol) a la misma. Se agitó el resultante a 100ºC durante 16 horas. Se ajustó el pH a 3 mediante el uso de disolución acuosa de HCl, y luego se extrajo el reactante con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,04 g, 55%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 35: ácido 4-[[6-[3-(ciclobutoxi)fenil]-3-piridil]oxi]butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[[6-[3-(ciclobutoxi)fenil]-3-piridil]oxi]butírico

Se disolvió éster etílico del ácido 4-[[6-(3-hidroxifenil)-3-piridil]oxi]butírico (0,061 g, 0,2 mmol) obtenido en la etapa B del ejemplo de preparación 31 en 2 ml de DMF y se enfrió hasta 0ºC. Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,012 g, 0,3 mmol) a la misma, y se agitó el resultante a 0ºC durante 1 hora. Se añadió bromociclobutano (0,027 g, 0,2 mmol) a la misma, y se agitó el resultante a 70ºC durante 6 horas. Después se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se le añadió agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,014 g, 19%).

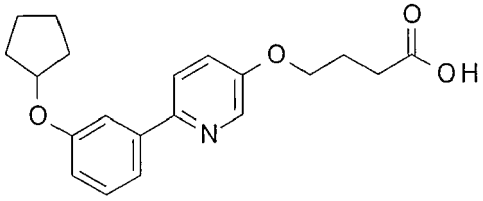
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,35 (1H, m), 7,62 (1H, d), 7,45 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,32 (1H, t), 7,24 (1H, m), 6,83 (1H, m), 4,75 (1H, m), 4,16 (2H, q), 4,10 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,50 (2H, m), 2,17 (4H, m), 1,86 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[[6-[3-(ciclobutoxi)fenil]-3-piridil]oxi]1butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-[[6-[3-(ciclobutoxi)fenil]-3-piridil]oxi]butírico (0,014 g, 0,039 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,013 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 36: ácido 4-[[6-[3-(ciclopentoxi)fenil]-3-piridil]oxi]butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[[6-[3-(ciclopentoxi)fenil]-3-piridil]oxi]butírico

Se disolvió éster etílico del ácido 4-[[6-(3-hidroxifenil)-3-piridil]oxi]butírico (0,068 g, 0,22 mmol) obtenido en la etapa B del ejemplo de preparación 31 en 2 ml de DMF y se enfrió hasta 0ºC. Se añadió NaH (60% en aceite mineral, 0,013 g, 0,33 mmol) a la misma, y se agitó el resultante a 0ºC durante 1 hora. Se añadió bromociclopentano (0,033 g, 0,2 mmol) a la misma, y se agitó el resultante a 70ºC durante 16 horas. Después se concentró la disolución

de reacción a presión reducida, se le añadió agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,028 g, 34%).

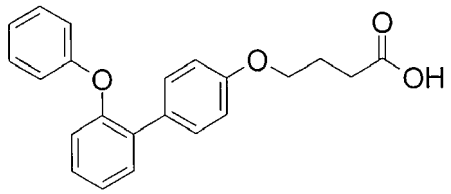
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,35 (1H, m), 7,63 (1H, d), 7,45 (2H, m), 7,32 (1H, t), 7,25 (1H, m), 6,88 (1H, m), 4,87 (1H, m), 4,16 (2H, q), 4,10 (2H, t), 2,54 (2H, t), 2,15 (2H, m), 1,92 (4H, m), 1,82 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[[6-[3-(ciclopentoxi)fenil]-3-piridil]oxi]butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-[[6-[3-(ciclopentoxi)fenil]-3-piridil]oxi]butírico (0,028 g, 0,075 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 77%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$ + 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)

Ejemplo 37: ácido 4-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico

Se disolvieron 2'-fenoxi-bifenil-4-ol (0,022 g, 0,083 mmol), Cs_2CO_3 (0,055 g, 0,16 mmol) y éster etílico del ácido 4-bromobutírico (0,027 g, 0,10 mmol) en 2 ml de DMF, y se agitó el resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró el sólido y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/4) para obtener el compuesto del título (0,026 g, 86%).

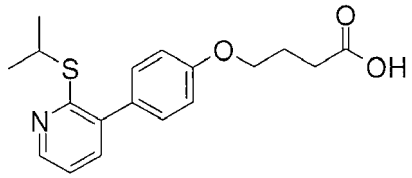
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,46 (3H, m), 7,26 (2H, m), 7,19 (1H, m), 7,00 (3H, m), 6,89 (2H, m), 6,84 (2H, m), 4,15 (2H, q), 4,00 (2H, t), 2,50 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,25 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico

Se disolvió éster etílico del ácido 4-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico (26 mg, 0,071 mmol) obtenido en la etapa A en 1 ml de cada uno de NaOH 1 N, TFH y MeOH, y se agitó el resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de eliminar el disolvente orgánico, se ajustó el pH a 3 mediante el uso de HCl 1 N, y se extrajo el resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/2) para obtener el compuesto del título (0,018 g, 75%).

^{1}H-RMN (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)

Ejemplo 38: ácido 4-[4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]butírico

Se disolvieron 4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenol (0,015 g, 0,061 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 33, carbonato de cesio (0,04 g, 0,12 mmol) y éster etílico del ácido 4-bromobutírico (0,014 g, 0,07 mmol) en 2 ml de DMF, y se agitó el resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió la disolución de reacción con disolución acuosa de NaCl y se extrajo con EtOAc para separar la fase orgánica. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/4) para obtener el compuesto del título (0,01 g, 45%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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),

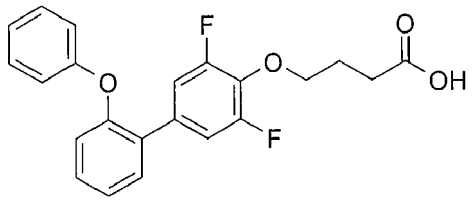
2,13 (2H, m), 1,35 (6H, d), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-[4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico (0,01 g, 0,02 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,006 g, 65%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 39: ácido 4-(3,5-difluoro-2'-fenoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-(3,5-difluoro-2'-fenoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico

Se usaron 3,5-difluoro-2'-fenoxi-bifenil-4-ol (0,017 g, 0,056 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 34 y éster etílico del ácido 4-bromobutírico (0,013 g, 0,068 mmol) para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,023 g, 95%).

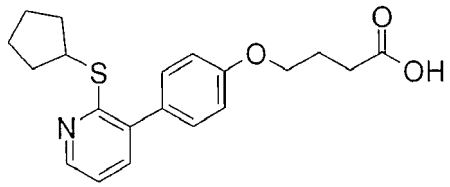
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,40 (1H, m), 7,30 (3H, m), 7,20 (1H, m), 7,11 (2H, m), 7,05 (1H, m), 6,97 (1H, m), 6,91 (2H, m), 4,15 (4H, m), 2,56 (2H, t), 2,07 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-(3,5-difluoro-2'-fenoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-(3,5-difluoro-2'-fenoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico (0,022 g, 0,053 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,014 g, 69%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 40: ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico

Se usó 4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenol (0,024 g, 0,088 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 35 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 38 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 88%).

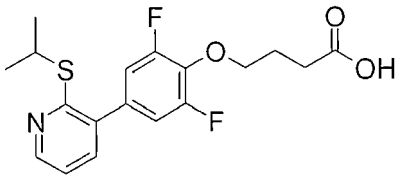
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,38 (1H, m), 7,32 (3H, m), 7,01 (1H, m), 6,94 (2H, m), 4,14 (2H, q), 4,05 (3H, m), 2,52 (2H, t), 2,13 (4H, m), 1,60 (2H, m), 1,66 (4H, m), 1,26 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico (0,03 g, 0,077 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,017 g, 63%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

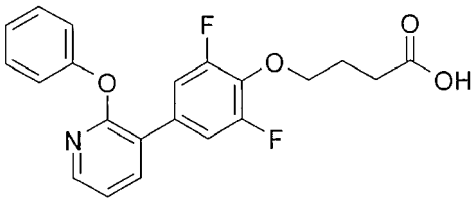
Ejemplo 41: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico



Se usó 2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenol (0,015 g, 0,053 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 63 para reaccionar de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 38 para obtener el compuesto del título (0,005 g, 27%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

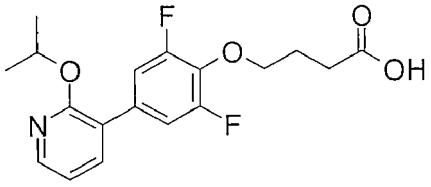
Ejemplo 42: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fenoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico



Se usaron 3-yodo-2-fenoxi-piridina (0,043 g, 0,144 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 36 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,048 g, 0,131 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 33 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,004 g, 7%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

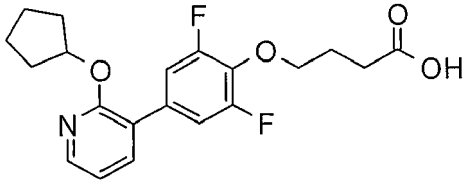
Ejemplo 43: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico



Se usaron 3-yodo-2-isopropoxi-piridina (0,029 g, 0,11 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 37 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,034 g, 0,091 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,011 g, 21%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

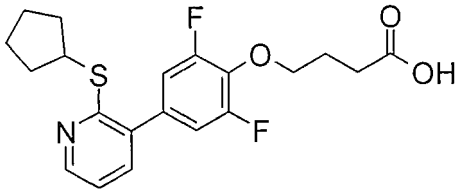
Ejemplo 44: ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico



Se usaron 2-ciclopentoxi-3-yodo-piridina (0,042 g, 0,14 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 38 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,045 g, 0,121 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,021 g, 41%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

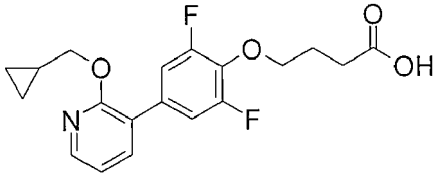
Ejemplo 45: ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico



Se usaron 2-ciclopentilsulfanil-3-yodo-piridina (0,026 g, 0,09 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 39 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,031 g, 0,083 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,009 g, 25%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

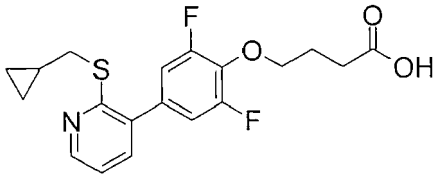
Ejemplo 46: ácido 4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico



Se usaron 2-ciclopropilmetoxi-3-yodo-piridina (0,05 g, 0,181 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 40 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,061 g, 0,165 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,022 g, 34%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

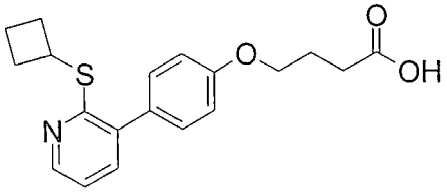
Ejemplo 47: ácido 4-[4-(2-ciclopropilmetilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico



Se usó 2-ciclopropilmetilsulfanil-3-(3,5-difluoro-4-metoxi-fenil)-piridina (0,033 g, 0,107 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 41 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa C del ejemplo de preparación 33, la etapa A del ejemplo 38 y la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,0088 g, 13%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

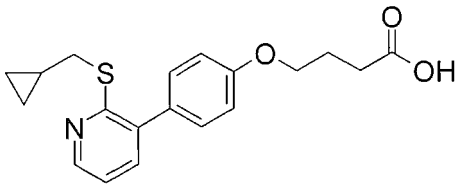
Ejemplo 48: ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico



Se usó 2-ciclobutilsulfanil-3-(4-metoxi-fenil)-piridina (0,009 g, 0,034 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 42 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa C del ejemplo de preparación 33, la etapa A del ejemplo 38 y la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,0034 g, 28%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

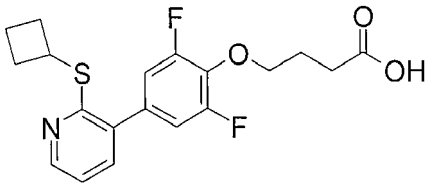
Ejemplo 49: ácido 4-[4-(2-ciclopropilmetilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico



Se usó 2-ciclopropilmetilsulfanil-3-(4-metoxi-fenil)-piridina (0,02 g, 0,073 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 43 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa C del ejemplo de preparación 33, la etapa A del ejemplo 38 y la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,0031 g, 12%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 50: ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico

Se disolvieron 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,15 g, 0,394 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 y éster etílico del ácido etil-4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,12 g, 0,329 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 en 1 ml de disolución acuosa de Na_2CO_3 2 M y 2 ml de 1,2-dimetoxietano, y se cargó gas N_2 a la misma durante 5 minutos. Se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,012 g, 0,016 mmol) a la misma y se agitó el resultante a reflujo durante 5 horas. Después de terminar la reacción, se diluyó el resultante con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/4) para obtener el compuesto del título (0,084 g, 62%).

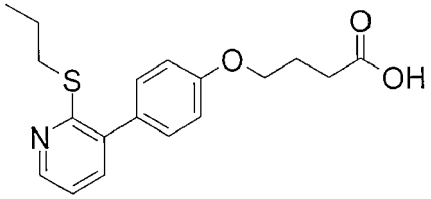
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,41 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,01 (3H, m), 4,42 (1H, m), 4,24 (2H, m), 4,16 (2H, q), 2,59 (2H, m), 2,69 (2H, m), 2,13 (3H, m), 2,06 (3H, m), 1,28 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico

Se hizo reaccionar éster etílico del ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico (0,068 g, 0,166 mmol) obtenido en la etapa A de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,031 g, 50%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

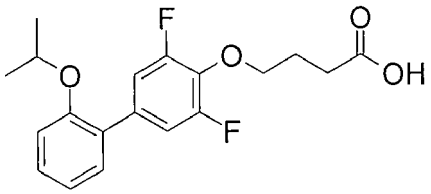
Ejemplo 51: ácido 4-[4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico



Se usó 3-(4-metoxi-fenil)-2-propilsulfanil-piridina (0,023 g, 0,088 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 45 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa C del ejemplo de preparación 33, la etapa A del ejemplo 38 y la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,005 g, 18%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

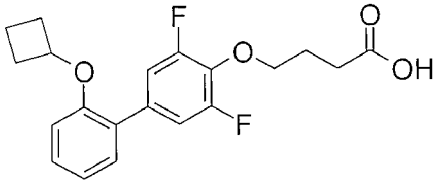
Ejemplo 52: ácido 4-(3,5-difluoro-2'-isopropoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico



Se usaron 1-bromo-2-isopropoxi-benceno (0,051 g, 0,237 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 46 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,067 g, 0,182 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 50 y la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,022 g, 35%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

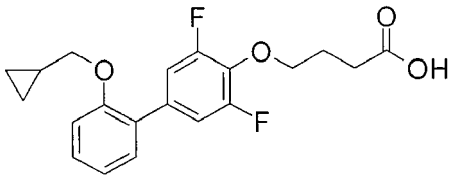
Ejemplo 53: ácido 4-(2'-ciclobutoxi-3,5-difluoro-bifenil-4-iloxi)-butírico



Se usaron 1-bromo-2-ciclobutoxi-benceno (0,023 g, 0,101 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 47 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,029 g, 0,0779 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 50 y la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,01 g, 35%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

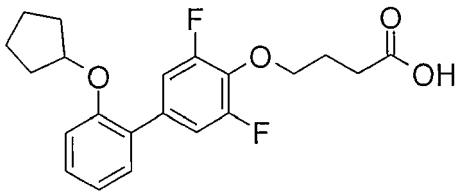
Ejemplo 54: ácido 4-(2'-ciclopropilmetoxi-3,5-difluoro-bifenil-4-iloxi)-butírico



Se usó 1-bromo-2-ciclopropilmetoxi-benceno (0,054 g, 0,23 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 48 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,067 g, 0,182 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 50 y la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,021 g, 32%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

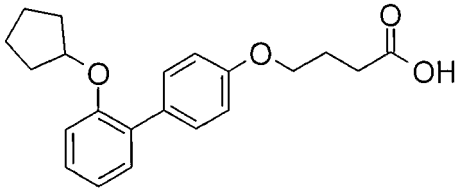
Ejemplo 55: ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-bifenil-4-iloxi)-butírico



Se usaron 1-bromo-2-ciclopentoxi-benceno (0,079 g, 0,33 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 49 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,093 g, 0,25 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 50 y la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,047 g, 50%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

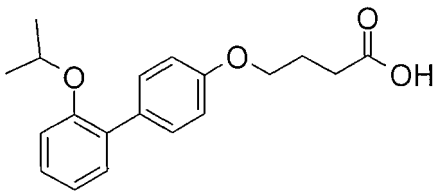
Ejemplo 56: ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-bifenil-4-iloxi)-butírico



Se usaron 1-bromo-2-ciclopentoxi-benceno (0,063 g, 0,26 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 49 y éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,067 g, 0,20 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 1 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 50 y la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,027 g, 39%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

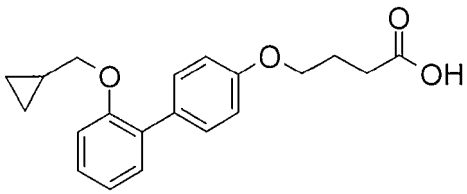
Ejemplo 57: ácido 4-(2'-isopropoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico



Se usaron 1-bromo-2-isopropoxi-benceno (0,058 g, 0,26 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 46 y éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,069 g, 0,20 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 1 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 50 y la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,026 g, 40%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

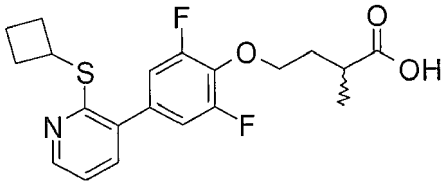
Ejemplo 58: ácido 4-(2'-ciclopropilmetoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico



Se usaron 1-bromo-2-ciclopropilmetoxi-benceno (0,059 g, 0,26 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 48 y éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,066 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 1 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 50 y la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,024 g, 36%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

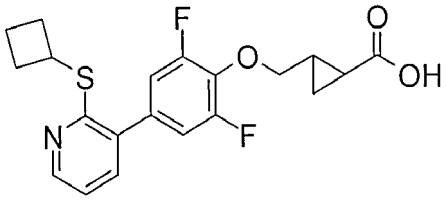
Ejemplo 59: ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-2-metil-butírico



Se usaron 4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenol (0,078 g, 0,26 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 51 y éster etílico del ácido 4-bromo-2-metil-butírico (0,055 g, 0,266 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 50 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,043 g, 40%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

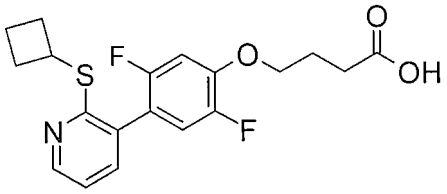
Ejemplo 60: ácido 2-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoximetil]-ciclopropanocarboxílico



Se usaron 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,035 g, 0,12 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 y éster etílico del ácido 2-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoximetil]-ciclopropanocarboxílico (0,042 g, 0,112 mmol) obtenido en la etapa D del ejemplo de preparación 52 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 50 y la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,013 g, 27%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

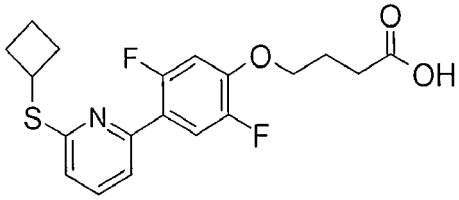
Ejemplo 61: ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,5-difluoro-fenoxi]-butírico



Se usaron 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,11 g, 0,38 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 y éster etílico del ácido 4-[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-butírico (0,132 g, 0,35 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 53 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 50 y la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,061 g, 44%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

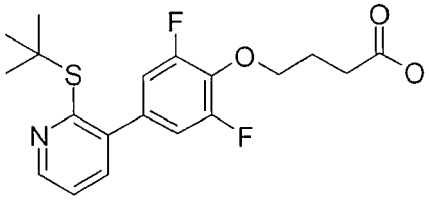
Ejemplo 62: ácido 4-[4-(6-ciclobutilsulfanil-piridin-2-il)-2,5-difluoro-fenoxi]-butírico



Se usaron 2-cloro-6-ciclobutilsulfanil-piridina (0,081 g, 0,40 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 19 y éster etílico del ácido 4-[2,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-butírico (0,14 g, 0,37 mmol) obtenido en la etapa C del ejemplo de preparación 53 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 50 y la etapa B del ejemplo 37 para obtener el compuesto del título (0,057 g, 39%).

^{1}H-RMN 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)

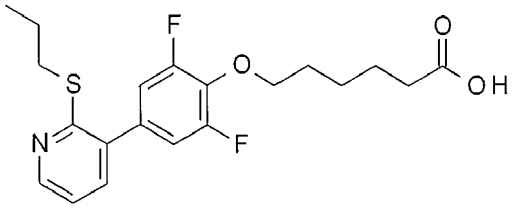
Ejemplo 63: ácido 4-[4-(2-*terc*-butilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico



Se usaron 2-metil-propano-2-tiol (27 mg, 0,29 mmol) y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butírico (100 mg, 0,29 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 109 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en el ejemplo de preparación 5 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (55 mg, 46%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 64: ácido 6-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-3-piridil)fenoxi]hexanoico



Etapa A: 6-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-3-piridil)fenoxi]hexanoato de etilo

Se usaron 3-yodo-2-propilsulfanil-piridina (0,073 g, 0,26 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 203 y 6-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]hexanoato de etilo (0,11 g, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 146 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,076 g, 69%).

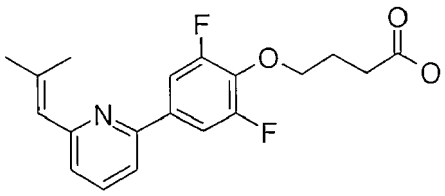
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,43 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,04 (1H, m), 7,00 (2H, m), 4,19 (2H, t), 4,13 (2H, q), 3,14 (2H, t), 2,34 (2H, t), 1,81 (2H, m), 1,73 (4H, m), 1,53 (2H, m), 1,28 (3H, t), 1,02 (3H, t)

Etapa B: ácido 6-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-3-piridil)fenoxi]hexanoico

Se usó 6-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-3-piridil)fenoxi]hexanoato de etilo (0,076 g, 0,18 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,068 g, 96%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 65: ácido 4-{2,6-difluoro-4-[6-(2-metil-propenil)-piridin-2-il]-fenoxi}-butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-{2,6-difluoro-4-[6-(2-metil-propenil)-piridin-2-il]-fenoxi}-butírico

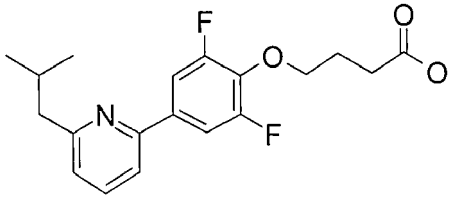
Se usó éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-formil-piridin-2-il)-fenoxi]-butírico (0,25 g, 0,72 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 57 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo de preparación 101 para obtener el compuesto del título (80 mg, 30%).

Etapa B: ácido 4-{2,6-difluoro-4-[6-(2-metil-propenil)-piridin-2-il]-fenoxi}-butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-{2,6-difluoro-4-[6-(2-metil-propenil)-piridin-2-il]-fenoxi}-butírico (20 mg, 0,05 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (17 mg, 97%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

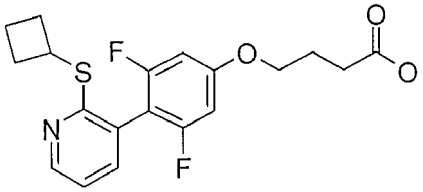
Ejemplo 66: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isobutil-piridin-2-il)-fenoxi]-butírico



Se usó éster etílico del ácido 4-{2,6-difluoro-4-[6-(2-metil-propenil)-piridin-2-il]-fenoxi}-butírico (60 mg, 0,16 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 65 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 50 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (40 mg, 86%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

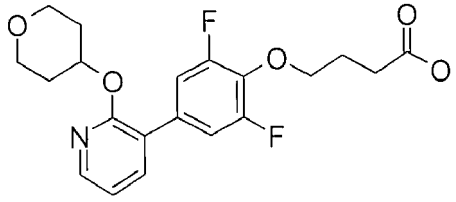
Ejemplo 67: ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-3,5-difluoro-fenoxi]-butírico



Se hicieron reaccionar 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,040 g, 0,14 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 y éster etílico del ácido 4-[3,5-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,051 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 54 de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,005 g, 10%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

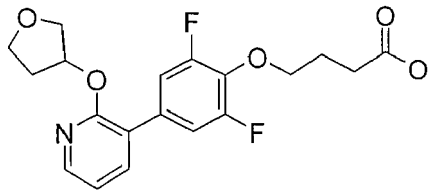
Ejemplo 68: ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico



Se hicieron reaccionar 3-yodo-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridina (0,040 g, 0,13 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 58 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,049 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,035 g, 68%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

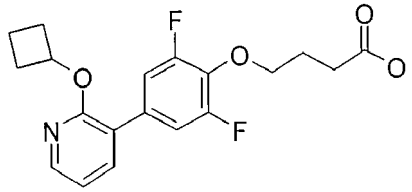
Ejemplo 69: ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico



Se hicieron reaccionar 3-yodo-2-(tetrahidro-furan-3-iloxi)-piridina (0,040 g, 0,14 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 59 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,051 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,030 g, 58%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

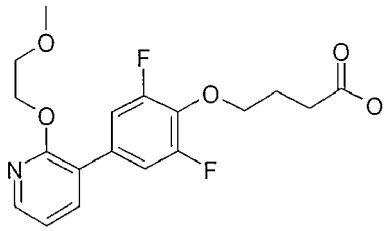
Ejemplo 70: ácido 4-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico



Se hicieron reaccionar 2-ciclobutoxi-3-yodo-piridina (0,040 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 200 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,054 g, 0,15 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,020 g, 38%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

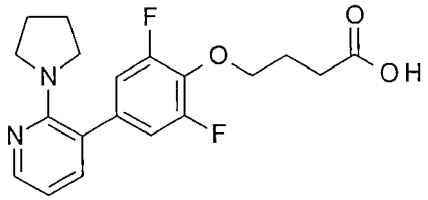
Ejemplo 71: ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico



Se usaron 2-metoxi-etanol (51 mg, 0,67 mmol) y ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butírico (70 mg, 0,22 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 56 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (55 mg, 67%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 72: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-3-piridil)fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-3-piridil)fenoxi]butanoato de etilo

Se añadieron 1,2 ml de DMF a 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butanoato de etilo (0,078 g, 0,23 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 109, pirrolidina (0,022 g, 0,32 mmol) y Cs_2CO_3 (0,15 g, 0,46 mmol), y se agitó el resultante a 50ºC durante 8 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,056 g, 62%).

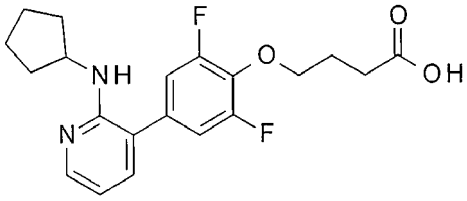
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,16 (1H, m), 7,31 (1H, m), 6,90 (2H, m), 6,69 (1H, m), 4,21 (2H, t), 4,17 (2H, q), 3,15 (4H, m), 2,59 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,80 (4H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-3-piridil)fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-3-piridil)fenoxi]butanoato de etilo (0,056 g, 0,14 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,038 g, 73%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

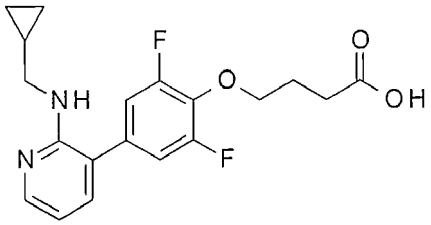
Ejemplo 73: ácido 4-[4-[2-(ciclopentilamino)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Se usaron N-ciclopentil-3-yodo-piridin-2-amina (0,03 g, 0,1 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 64 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,043 g, 0,11 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 50%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,15 (1H, m), 7,19 (1H, m), 6,94 (2H, m), 6,60 (1H, m), 4,45 (1H, s a), 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)

Ejemplo 74: ácido 4-[4-[2-(ciclopropilmetilamino)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[2-(ciclopropilmetilamino)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butanoato de etilo (0,078 g, 0,23 mmol) obtenido en el ejemplo

de preparación 109 y N-(ciclopropilmetil)carbamato de *terc*-butilo (0,047 g, 0,27 mmol) para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 72 para obtener el compuesto del título (0,025 g, 29%).

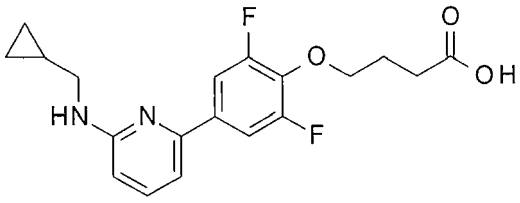
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,13 (1H, m), 7,21 (1H, m), 6,98 (2H, m), 6,62 (1H, m), 4,62 (1H, m), 4,24 (2H, t), 4,17 (2H, q), 3,26 (2H, m), 2,59 (2H, m), 2,12 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,05 (1H, m), 0,49 (2H, m), 0,20 (2H, m)

Etapa B: ácido 4-[4-[2-(ciclopropilmetilamino)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[2-(ciclopropilmetilamino)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,026 g, 0,066 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 82%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,12 (1H, m), 7,22 (1H, m), 6,99 (2H, m), 6,62 (1H, m), 4,64 (1H, s a), 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)

Ejemplo 75: ácido 4-[4-[6-(ciclopropilmetilamino)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[6-(ciclopropilmetilamino)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 6-cloro-N-(ciclopropilmetil)piridin-2-amina (0,17 g, 0,93 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 65 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,34 g, 0,93 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,125 g, 34%).

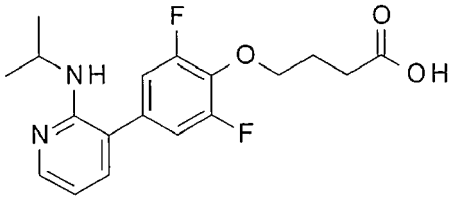
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,54 (2H, m), 7,45 (1H, t), 6,91 (1H, d), 6,34 (1H, m), 4,70 (1H, m), 4,20 (2H, t), 4,15 (2H, q), 3,19 (2H, t), 2,58 (2H, t), 2,09 (2H, m), 1,28 (3H, t), 1,13 (1H, m), 0,55 (2H, m), 0,28 (2H, m)

Etapa B: ácido 4-[4-[6-(ciclopropilmetilamino)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[6-(ciclopropilmetilamino)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,32 g, 0,34 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,115 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 76: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(isopropilamino)-3-piridil]fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-[2-(isopropilamino)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 3-yodo-N-isopropil-piridin-2-amina (0,045 g, 0,17 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 66 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,063 g, 0,17 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,047 g, 74%).

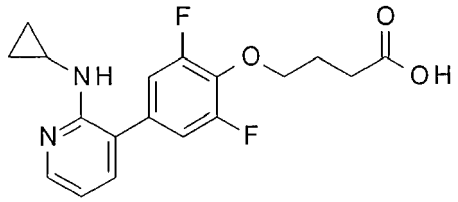
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,13 (1H, m), 7,19 (1H, m), 6,93 (2H, m), 6,60 (1H, m), 4,25 (4H, m), 4,17 (2H, q), 2,59 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,20 (6H, d)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(isopropilamino)-3-piridil]fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-[2-(isopropilamino)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo (0,046 g, 0,12 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,023 g, 54%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 77: ácido 4-[4-[2-(ciclopropilamino)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[2-(ciclopropilamino)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron N-ciclopropil-3-yodo-piridin-2-amina (0,05 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 67 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,07 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,043 g, 60%).

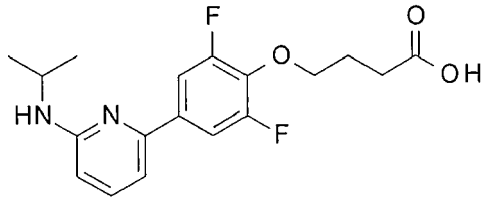
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,24 (1H, m), 7,22 (1H, m), 6,92 (2H, m), 6,69 (1H, m), 4,76 (1H, s a), 4,23 (2H, t), 4,16 (2H, q), 2,75 (1H, m), 2,58 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,27 (3H, t), 0,80 (2H, m), 0,47 (2H, m)

Etapa B: ácido 4-[4-[2-(ciclopropilamino)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[2-(ciclopropilamino)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,043 g, 0,11 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,015 g, 39%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,25 (1H, m), 7,22 (1H, m), 6,90 (2H, m), 6,69 (1H, m), 4,82 (1H, s a), 4,25 (2H, t), 2,75 (1H, m), 2,66 (2H, t), 2,13 (2H, m), 0,80 (2H, m), 0,47 (2H, m)

Ejemplo 78: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[6-(isopropilamino)-2-piridil]fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-[6-(isopropilamino)-2-piridil]fenoxi]butanoato de etilo

Se disolvió N-(6-bromo-2-piridil)-N-isopropil-carbamato de *terc*-butilo (0,06 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 69 en 0,4 ml de TFA y 0,4 ml de DCM, y se agitó el resultante a temperatura ambiente durante 5 horas. Se usaron el reactante que se concentró a presión reducida y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,07 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,028 g, 39%).

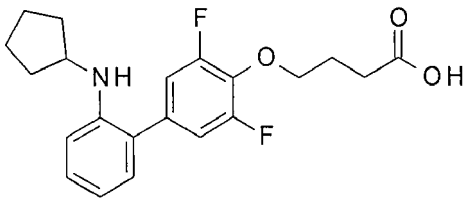
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,54 (2H, m), 7,45 (1H, t), 6,90 (1H, d), 6,31 (1H, d), 4,43 (1H, s a), 4,21 (2H, t), 4,15 (2H, q), 4,00 (1H, m), 2,58 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,26 (9H, m)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[6-(isopropilamino)-2-piridil]fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-[6-(isopropilamino)-2-piridil]fenoxi]butanoato de etilo (0,028 g, 0,07 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,017 g, 65%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 79: ácido 4-[4-[2-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[2-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron N-ciclopentil-2-yodo-anilina (0,046 g, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 70 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,05 g, 0,135 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,044 g, 81%).

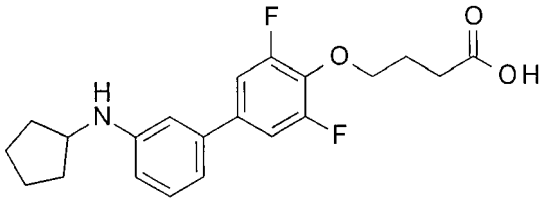
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,21 (1H, t), 7,00 (3H, m), 6,71 (2H, m), 4,23 (2H, t), 4,15 (2H, q), 3,79 (2H, m), 2,60 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,62 (4H, m), 1,41 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-[2-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[2-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,044 g, 0,11 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,035 g, 85%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 80: ácido 4-[4-[3-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-{4-[3-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 3-bromo-N-ciclopentil-anilina (0,039 g, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 71 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,05 g, 0,135 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,024 g, 44%).

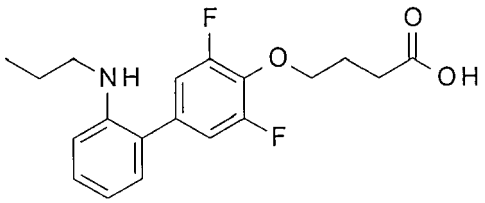
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,20 (1H, t), 7,07 (2H, m), 6,79 (1H, d), 6,68 (1H, m), 6,59 (1H, m), 4,20 (2H, t), 4,15 (2H, q), 3,85 (1H, m), 3,77 (1H, s a), 2,58 (2H, t), 2,10 (4H, m), 1,74 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,48 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-[3-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[3-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,024 g, 0,06 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,021 g, 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 81: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(propilamino)fenil]fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-[2-(propilamino)fenil]fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 2-yodo-N-propil-anilina (0,056 g, 0,21 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 72 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,066 g, 0,18 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,048 g, 57%).

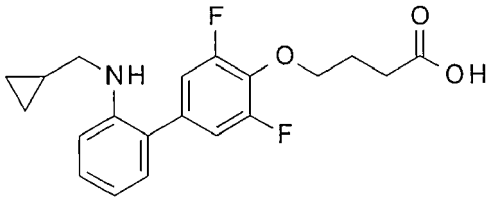
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,25 (1H, t), 7,02 (1H, d), 6,99 (2H, m), 6,73 (1H, t), 6,69 (1H, d), 4,23 (2H, t), 4,16 (2H, q), 3,82 (1H, s a), 3,07 (2H, t), 2,59 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,62 (2H, m), 1,27 (3H, t), 0,96 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(propilamino)fenil]fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-[2-(propilamino)fenil]fenoxi]butanoato de etilo (0,048 g, 0,12 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,023 g, 51%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 82: ácido 4-[4-[2-(ciclopropilmetilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[2-(ciclopropilmetilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenil]butanoato de etilo

Se usaron N-(ciclopropilmetil)-2-yodo-anilina (0,059 g, 0,21 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 73 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,066 g, 0,18 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,048 g, 58%).

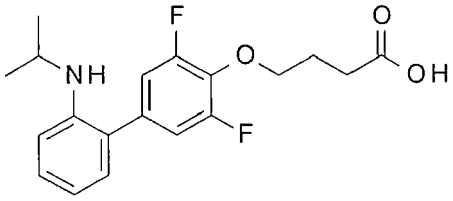
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,22 (1H, t), 7,00 (3H, m), 6,74 (1H, t), 6,69 (1H, d), 4,23 (2H, t), 4,16 (2H, q), 3,97 (1H, s a), 2,96 (2H, d), 2,60 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,04 (1H, m), 0,50 (2H, m), 0,18 (2H, m)

Etapa B: ácido 4-[4-[2-(ciclopropilmetilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[2-(ciclopropilmetilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,048 g, 0,12 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,042 g, 97%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 83: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(isopropilamino)fenil]fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-[2-(isopropilamino)fenil]fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 2-yodo-N-isopropil-anilina (0,05 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 74 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,059 g, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,043 g, 60%).

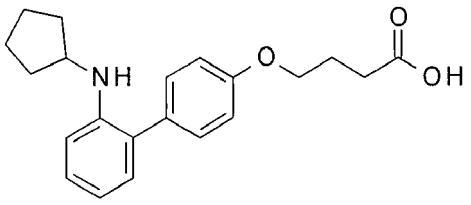
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,22 (1H, t), 7,00 (1H, d), 6,95 (2H, m), 6,70 (2H, m), 4,23 (2H, t), 4,17 (2H, q), 3,03 (2H, m), 2,59 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,26 (3H, t), 1,17 (6H, d)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(isopropilamino)fenil]fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-[2-(isopropilamino)fenil]fenoxi]butanoato de etilo (0,043 g, 0,11 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,038 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

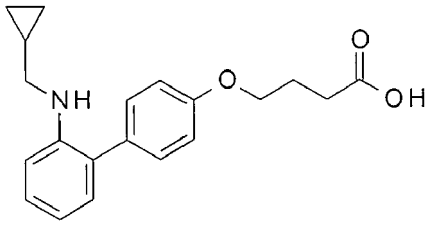
Ejemplo 84: ácido 4-[4-[2-(ciclopentilamino)fenil]fenoxi]butanoico



Se usaron N-ciclopentil-2-yodo-anilina (0,068 g, 0,24 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 70 y éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,061 g, 0,18 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 1 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,01g, 15%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

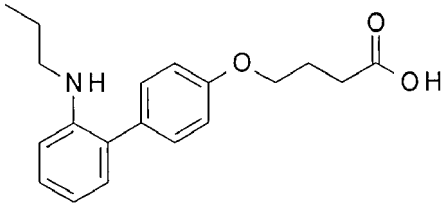
Ejemplo 85: ácido 4-[4-[2-(ciclopropilmetilamino)fenil]fenoxi]butanoico



Se usaron N-(ciclopropilmetil)-2-yodo-anilina (0,057 g, 0,21 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 73 y éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,061 g, 0,18 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 1 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,015g, 23%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

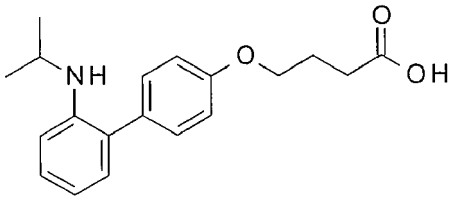
Ejemplo 86: ácido 4-[4-[2-(propilamino)fenil]fenoxi]butanoico



Se usaron 2-yodo-N-propil-anilina (0,056 g, 0,21 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 72 y éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,061 g, 0,18 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 1 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,007 g, 11%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

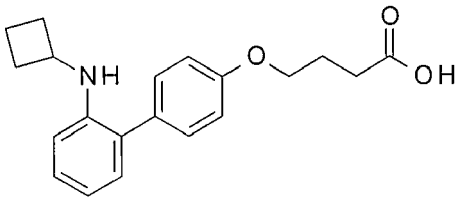
Ejemplo 87: ácido 4-[4-[2-(isopropilamino)fenil]fenoxi]butanoico



Se usaron 2-yodo-N-isopropil-anilina (0,05 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 74 y éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,053 g, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 1 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,008 g, 15%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

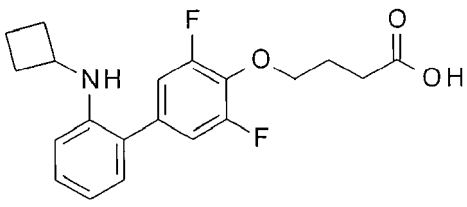
Ejemplo 88: ácido 4-[4-[2-(ciclobutilamino)fenil]fenoxi]butanoico



Se usaron 2-bromo-N-ciclobutil-anilina (0,07 g, 0,21 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 75 y éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,095 g, 0,42 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 1 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,007 g, 0,1%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 89: ácido 4-[4-[2-(ciclobutilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

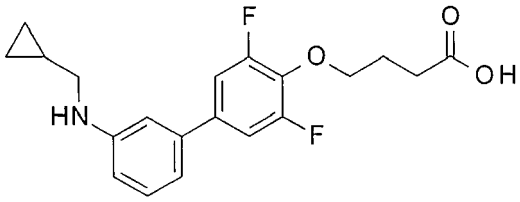


Se usaron 2-bromo-N-ciclobutil-anilina (0,136 g, 0,6 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 75 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,1 g, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 y

la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,004 g, 0,04%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 90: ácido 4-[4-[3-(ciclopropilmetilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[3-(ciclopropilmetilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 3-bromo-N-(ciclopropilmetil)anilina (0,063 g, 0,23 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 76 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,072 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,04 g, 54%).

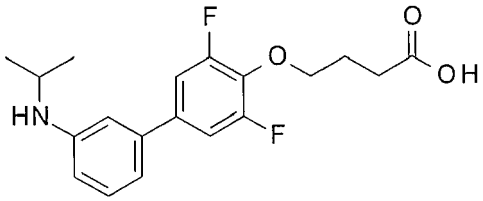
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,21 (1H, t), 7,09 (2H, m), 6,80 (1H, d), 6,70 (1H, m), 6,60 (1H, m), 4,18 (4H, m), 3,95 (1H, s a), 3,00 (2H, d), 2,59 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,10 (1H, m), 0,57 (2H, m), 0,26 (2H, m)

Etapa B: ácido 4-[4-[3-(ciclopropilmetilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[3-(ciclopropilmetilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,04 g, 0,1 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,026 g, 72%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 91: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[3-(isopropilamino)fenil]fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-[3-(isopropilamino)fenil]fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 3-bromo-N-isopropil-anilina (0,06 g, 0,23 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 77 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,072 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,043 g, 60%).

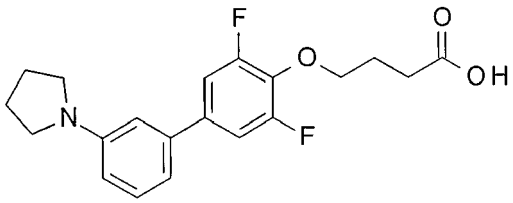
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,20 (1H, t), 7,09 (2H, m), 6,78 (1H, d), 6,66 (1H, m), 6,57 (1H, m), 4,18 (4H, m), 3,68 (1H, m), 3,60 (1H, s a), 2,59 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,27 (9H, m)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[3-(isopropilamino)fenil]fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-[3-(isopropilamino)fenil]fenoxi]butanoato de etilo (0,043 g, 0,11 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,032 g, 83%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 92: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilfenil)fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilfenil)fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 1-(3-bromofenil)pirrolidina (0,039 g, 0,17 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 78 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,053 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,037 g, 60%).

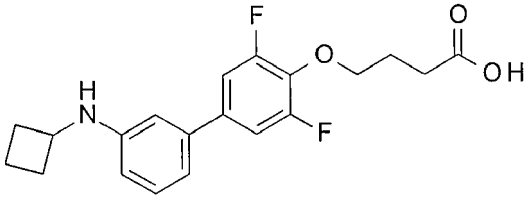
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,26 (1H, m), 7,13 (2H, m), 6,77 (1H, d), 6,63 (1H, m), 6,57 (1H, m), 4,18 (4H, m), 3,33 (4H, m), 2,59 (2H, t), 2,11 (2H, m), 2,03 (4H, m), 1,26 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilfenil)fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilfenil)fenoxi]butanoato de etilo (0,033 g, 0,09 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,014 g, 45%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 93: ácido 4-[4-[3-(ciclobutilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[3-(ciclobutilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 3-bromo-N-ciclobutil-anilina (0,028 g, 0,12 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 80 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,045 g, 0,12 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,019 g, 40%).

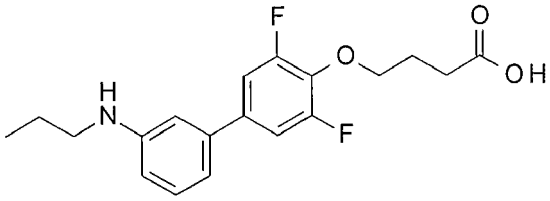
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,19 (1H, t), 7,10 (2H, m), 6,81 (1H, d), 6,63 (1H, m), 6,55 (1H, m), 4,20 (2H, t), 4,14 (2H, q), 3,95 (2H, m), 2,60 (2H, t), 2,44 (2H, m), 2,10 (2H, m), 1,85 (4H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-[3-(ciclobutilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[3-(ciclobutilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,019 g, 0,05 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,014 g, 77%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 94: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[3-(propilamino)fenil]fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-[3-(propilamino)fenil]fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 3-bromo-N-propil-anilina (0,07 g, 0,3 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 79 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,08 g, 0,21 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,029 g, 37%).

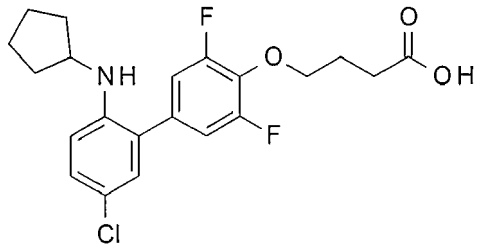
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,21 (1H, t), 7,09 (2H, m), 6,80 (1H, d), 6,69 (1H, m), 6,61 (1H, m), 4,20 (2H, t), 4,14 (2H, q), 3,75 (1H, s a), 3,13 (2H, t), 2,58 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,66 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,02 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[3-(propilamino)fenil]fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-[3-(propilamino)fenil]fenoxi]butanoato de etilo (0,029 g, 0,076 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,021 g, 78%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 95: ácido 4-[4-[5-cloro-2-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[5-cloro-2-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 2-bromo-4-cloro-N-ciclopentil-anilina (0,083 g, 0,3 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 81 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,112 g, 0,3 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,1 g, 76%).

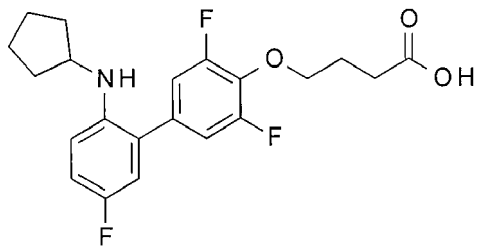
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,16 (1H, m), 6,97 (1H, m), 6,92 (2H, m), 6,61 (1H, d), 4,24 (2H, t), 4,15 (2H, q), 3,74 (2H, m), 2,57 (2H, t), 2,13 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,62 (4H, m), 1,39 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-[5-cloro-2-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[5-cloro-2-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,1 g, 0,23 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,059 g, 63%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 96: ácido 4-[4-[2-(ciclopentilamino)-5-fluoro-fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[2-(ciclopentilamino)-5-fluoro-fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron N-ciclopentil-4-fluoro-2-yodo-anilina (0,055 g, 0,18 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 82 y

éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,066 g, 0,18 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,053 g, 70%).

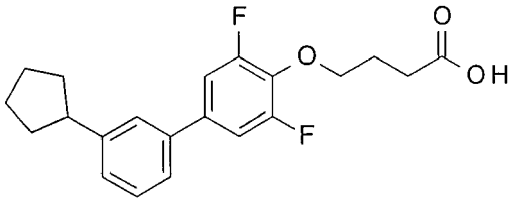
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 6,96 (3H, m), 6,77 (1H, m), 6,63 (1H, m), 4,23 (2H, t), 4,15 (2H, q), 3,72 (1H, m), 3,60 (1H, s a), 2,59 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,64 (4H, m), 1,38 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-[2-(ciclopentilamino)-5-fluoro-fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[2-(ciclopentilamino)-5-fluoro-fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,053 g, 0,125 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,004 g, 8%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

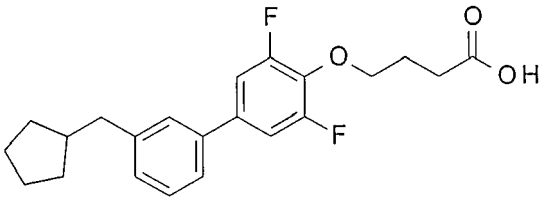
Ejemplo 97: ácido 4-[4-(3-ciclopentilfenil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Se usaron 1-ciclopentil-3-yodo-benceno (0,045 g, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 86 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,061 g, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,017 g, 30%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 98: ácido 4-[4-[3-(ciclopentilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[3-(ciclopentilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 1-bromo-3-(ciclopentilmetil)benceno (0,115 g, 0,48 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 87 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,118 g, 0,32 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,08 g, 62%).

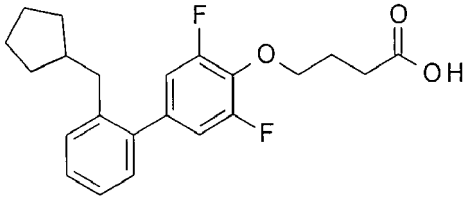
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,31 (3H, m), 7,15 (1H, d), 7,11 (2H, m), 4,21 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,66 (2H, d), 2,58 (2H, t), 2,10 (3H, m), 1,72 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,20 (2H, m)

Etapa B: ácido 4-[4-[3-(ciclopentilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[3-(ciclopentilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,08 g, 0,2 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,07 g, 94%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 99: ácido 4-[4-[2-(ciclopentilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[2-(ciclopentilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 1-bromo-2-(ciclopentilmetil)benceno (0,24 g, 1 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 88 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,24 g, 0,66 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,13 g, 49%).

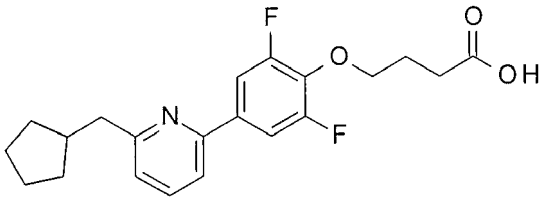
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,29 (2H, m), 7,21 (1H, m), 7,12 (1H, d), 6,84 (2H, m), 4,22 (2H, t), 4,17 (2H, q), 2,60 (4H, m), 2,12 (2H, m), 1,89 (1H, m), 1,58 (4H, m), 1,43 (2H, m), 1,28 (3H, t), 1,02 (2H, m)

Etapa B: ácido 4-[4-[2-(ciclopentilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[2-(ciclopentilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,13 g, 0,32 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,1 g, 83%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 100: ácido 4-[4-[6-(ciclopentilmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[6-(ciclopentilidenmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 2-bromo-6-(ciclopentilidenmetil)piridina (0,13 g, 0,54 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 91 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,155 g, 0,42 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,15 g, 89%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa B: 4-[4-[6-(ciclopentilmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usó 4-[4-[6-(ciclopentilidenmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,15 g, 0,37 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 50 para obtener el compuesto del título (0,15 g, 99%).

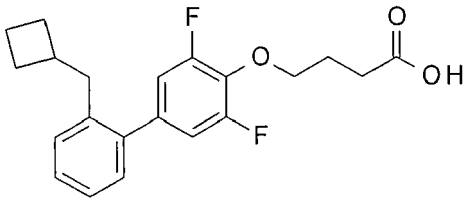
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,63 (1H, t), 7,59 (2H, m), 7,43 (1H, d), 7,07 (1H, t), 4,21 (2H, t), 4,14 (2H, q), 2,82 (2H, d), 2,58 (2H, t), 2,34 (1H, m), 2,10 (2H, m), 1,65 (8H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa C: ácido 4-[4-[6-(ciclopentilmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[6-(ciclopentilmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,15 g, 0,37 mmol) obtenido en la etapa B para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,106 g, 76%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 101: ácido 4-[4-[2-(ciclobutilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[2-(ciclobutilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 1-bromo-2-(ciclobutilmetil)benceno (0,06 g, 0,26 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 92 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,08 g, 0,21 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,035 g, 43%).

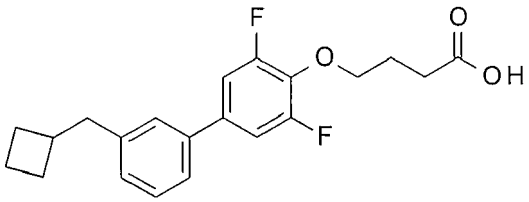
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,28 (1H, m), 7,21 (2H, m), 7,12 (1H, m), 6,82 (2H, m), 4,23 (2H, t), 4,16 (2H, q), 2,66 (2H, d), 2,60 (2H, t), 2,41 (1H, m), 2,13 (2H, m), 1,95 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-[2-(ciclobutilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[2-(ciclobutilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,035 g, 0,09 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 61%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 102: ácido 4-[4-[3-(ciclobutilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[3-(ciclobutilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 1-bromo-3-(ciclobutilmetil)benceno (0,03 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 93 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,041 g, 0,11 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,012 g, 28%).

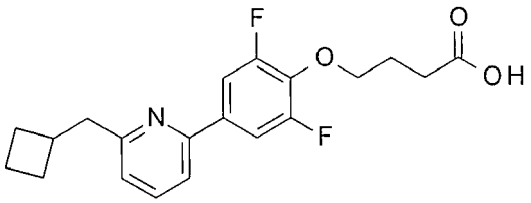
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,32 (3H, m), 7,10 (3H, m), 4,21 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,75 (2H, d), 2,59 (3H, m), 2,10 (4H, m), 1,85 (2H, m), 1,74 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-[3-(ciclobutilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[3-(ciclobutilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,012 g, 0,03 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,01 g, 92%).

^{1}H-RMN (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)

Ejemplo 103: ácido 4-[4-[6-(ciclobutilmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[6-(ciclobutilidenmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 2-bromo-6-(ciclobutilidenmetil)piridina (0,096 g, 0,43 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 94 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,105 g, 0,28 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,085 g, 75%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Etapa B: 4-[4-[6-(ciclobutilmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usó 4-[4-[6-(ciclobutilidenmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,085 g, 0,22 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 50 para obtener el compuesto del título (0,082 g, 95%).

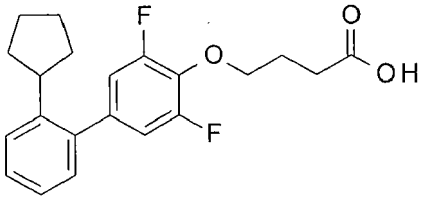
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,62 (1H, t), 7,57 (2H, m), 7,42 (1H, d), 7,04 (1H, d), 4,22 (2H, t), 2,16 (2H, q), 2,92 (2H, d), 2,79 (1H, m), 2,57 (2H, t), 2,10 (4H, m), 1,88 (2H, m), 1,80 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa C: ácido 4-[4-[6-(ciclobutilmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[6-(ciclobutilmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,08 g, 0,2 mmol) obtenido en la etapa B para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,075 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 104: ácido 4-[4-(2-ciclopentilfenil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-(2-ciclopentilfenil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 1-ciclopentil-2-yodo-benceno (0,065 g, 0,23 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 97 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,073 g, 0,2 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,036 g, 46%).

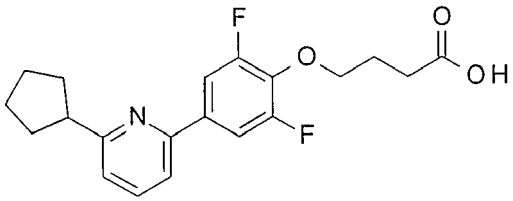
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,37 (2H, m), 7,18 (1H, t), 7,11 (1H, d), 6,82 (2H, m), 4,22 (2H, t), 4,15 (2H, q), 3,00 (1H, m), 2,60 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,91 (2H, m), 1,79 (2H, m), 1,58 (4H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-(2-ciclopentilfenil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-(2-ciclopentilfenil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,036 g, 0,09 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 92%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 105: ácido 4-[4-(6-ciclopentil-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-(6-ciclopentil-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 2-bromo-6-ciclopentil-piridina (0,1 g, 0,44 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 98 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,125 g, 0,34 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,091 g, 68%).

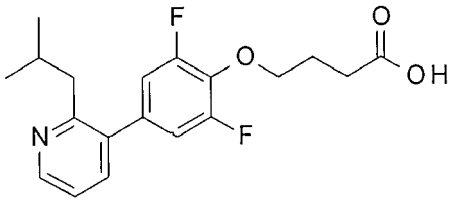
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,60 (3H, m), 7,43 (1H, d), 7,10 (1H, d), 4,20 (2H, t), 4,14 (2H, q), 3,21 (1H, m), 2,56 (2H, t), 2,09 (4H, m), 1,86 (4H, m), 1,72 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-(6-ciclopentil-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-(6-ciclopentil-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,09 g, 0,23 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,07 g, 84%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 106: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isobutil-3-piridil)fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-(2-isobutil-3-piridil)fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron trifluorometanosulfonato de (2-isobutil-3-piridilo) (0,017 g, 0,06 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 103 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,026 g, 0,07 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,013 g, 57%).

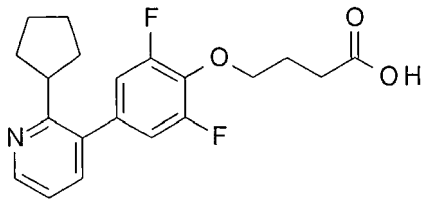
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,57 (1H, m), 7,44 (1H, m), 7,16 (1H, m), 6,83 (2H, m), 4,26 (2H, t), 4,16 (2H, q), 2,65 (2H, d), 2,61 (2H, t), 2,13 (3H, m), 1,26 (3H, t), 0,80 (6H, d)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isobutil-3-piridil)fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-(2-isobutil-3-piridil)fenoxi]butanoato de etilo (0,013 g, 0,034 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,004 g, 32%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 107: ácido 4-[4-(2-ciclopentil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-(2-ciclopentil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron trifluorometanosulfonato de (2-ciclopentil-3-piridilo) (0,376 g, 1,27 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 106 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,51 g, 1,4 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,284 g, 57%).

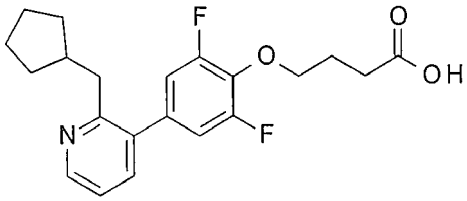
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,60 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,12 (1H, m), 6,83 (2H, m), 4,24 (2H, t), 4,16 (2H, q), 3,16 (1H, m), 2,60 (2H, t), 2,12 (2H, m), 1,87 (6H, m), 1,59 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-(2-ciclopentil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-(2-ciclopentil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,18 g, 0,46 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,15 g, 90%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 108: ácido 4-[4-[2-(ciclopentilmetil)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[2-(ciclopentilmetil)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron trifluorometanosulfonato de [2-(ciclopentilmetil)-3-piridilo] (0,04 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 108 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,052 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,037 g, 70%).

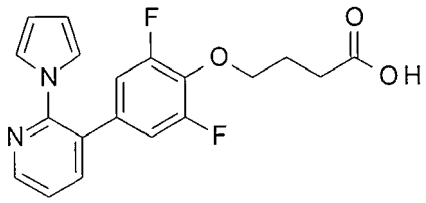
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,56 (1H, m), 7,43 (1H, m), 7,16 (1H, m), 6,82 (2H, m), 4,24 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,78 (2H, d), 2,60 (2H, t), 2,23 (1H, m), 2,12 (2H, m), 1,53 (6H, m), 1,27 (3H, t), 1,04 (2H, m)

Etapa B: ácido 4-[4-[2-(ciclopentilmetil)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[2-(ciclopentilmetil)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,037 g, 0,09 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,022 g, 65%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

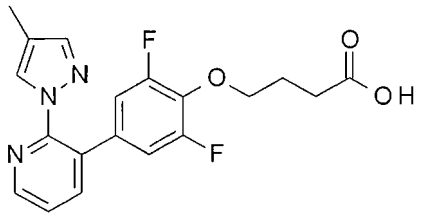
Ejemplo 109: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-pirrol-1-il-3-piridil)fenoxi]butanoico



Se usaron 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butanoato de etilo (0,1 g, 0,29 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 109 y pirrol (0,04 g, 0,59 mmol) para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener 2,6-difluoro-4-(2-pirrol-1-il-3-piridil)fenol. Se hizo reaccionar el 2,6-difluoro-4-(2-pirrol-1-il-3-piridil)fenol obtenido con éster etílico del ácido 4-bromo-butírico de la misma manera que en el ejemplo de preparación 12 para obtener 4-[2,6-difluoro-4-(2-pirrol-1-il-3-piridil)fenoxi]butanoato de etilo. Se hizo reaccionar el 4-[2,6-difluoro-4-(2-pirrol-1-il-3-piridil)fenoxi]butanoato de etilo obtenido de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,07 g, 0,07%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 110: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(4-metilpirazol-1-il)-3-piridil]fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-[2-(4-metilpirazol-1-il)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butanoato de etilo (0,071 g, 0,21 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 109 y 4-metilpirazol (0,021 g, 0,25 mmol) para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 72 para obtener el compuesto del título (0,054 g, 64%).

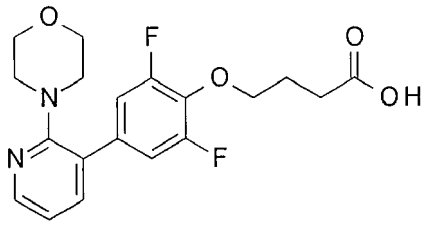
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,50 (1H, m), 7,76 (1H, m), 7,70 (1H, s), 7,37 (1H, s), 7,36 (1H, m), 6,68 (2H, m), 4,20 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,57 (2H, t), 2,10 (5H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(4-metilpirazole-1-il)-3-piridil]fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-[2-(4-metilpirazol-1-il)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo (0,054 g, 0,13 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,016 g, 33%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

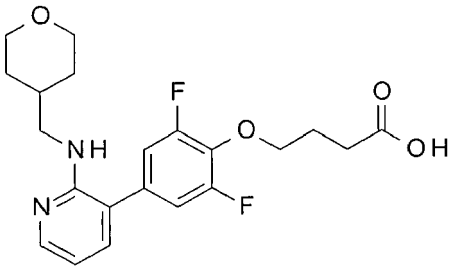
Ejemplo 111: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-morfolino-3-piridil)fenoxi]butanoico



Se usaron 4-(3-yodo-2-piridil)morfolina (0,056 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 110 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,072 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en el ejemplo 72 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,009 g, 12%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

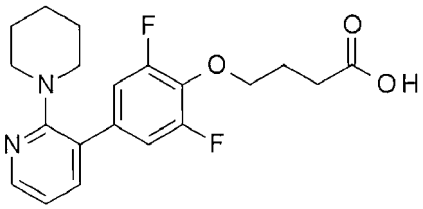
Ejemplo 112: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidropiran-4-ilmetilamino)-3-piridil]fenoxi]butanoico



Se usaron 3-yodo-N-(tetrahidropiran-4-ilmetil)piridin-2-amina (0,063 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 111 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,075 g, 0,2 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en el ejemplo 72 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,003 g, 4%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,13 (1H, m), 7,22 (1H, m), 6,94 (2H, m), 6,64 (1H, m), 4,57 (1H, s a), 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)

Ejemplo 113: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(1-piperidil)-3-piridil]fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-[2-(1-piperidil)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butanoato de etilo (0,1 g, 0,29 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 109, piperidina (0,05 g, 0,58 mmol) y DMSO para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 72 para obtener el compuesto del título (0,022 g, 19%).

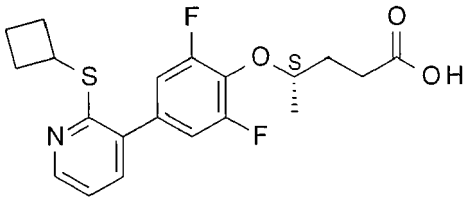
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,22 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,19 (2H, m), 6,87 (1H, m), 4,22 (2H, t), 4,15 (2H, q), 3,03 (4H, m), 2,60 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,52 (6H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(1-piperidil)-3-piridil]fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-[2-(1-piperidil)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo (0,021 g, 0,05 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,014 g, 74%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 114: ácido (4S)-4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico



Etapa A: (4S)-4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoato de etilo

Se usaron 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,077 g, 0,26 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 y (4S)-4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de etilo (0,095 g, 0,24 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 123 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,067 g, 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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),

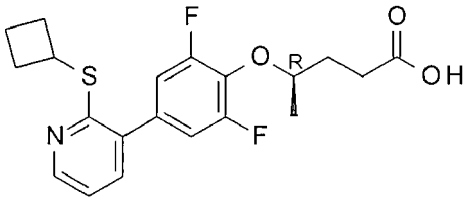
2,05 (6H, m), 1,33 (3H, d), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido (4S)-4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico

Se usó (4S)-4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoato de etilo (0,067 g, 0,16 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,033 g, 52%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 115: ácido (4R)-4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico



Etapa A: (4R)-4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoato de metilo

Se usaron 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,051 g, 0,18 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 y (4R)-4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de metilo (0,062 g, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 117 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,04 g, 61%).

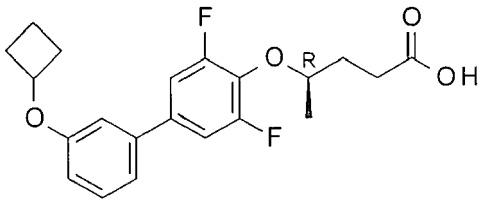
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,41 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,01 (3H, m), 4,41 (2H, m), 3,69 (3H, s), 2,63 (2H, t), 2,51 (2H, m), 2,05 (6H, m), 1,33 (3H, d)

Etapa B: ácido (4R)-4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico

Se usó (4R)-4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoato de metilo (0,04 g, 0,1 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,039 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 116: ácido (4R)-4-[4-[3-(ciclobutoxi)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico



Etapa A: (4R)-4-[4-[3-(ciclobutoxi)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoato de metilo

Se usaron 1-ciclobutoxi-3-yodo-benceno (0,049 g, 0,18 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 60 y (4R)-4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de metilo (0,055 g, 0,15 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 117 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,039 g, 71%).

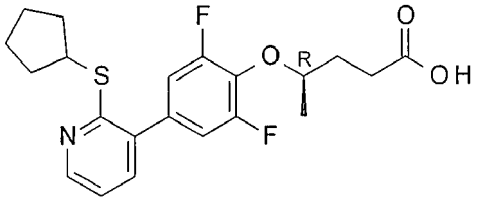
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,31 (1H, t), 7,09 (3H, m), 6,94 (1H, m), 6,80 (1H, m), 4,69 (1H, m), 4,34 (1H, m), 3,70 (3H, s), 2,62 (2H, t), 2,47 (2H, m), 2,20 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,88 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,31 (3H, d)

Etapa B: ácido (4R)-4-[4-[3-(ciclobutoxi)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico

Se usó (4R)-4-[4-[3-(ciclobutoxi)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoato de metilo (0,039 g, 0,1 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,031 g, 82%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 117: ácido (4R)-4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico



Etapa A: (4R)-4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoato de metilo

Se usaron 2-ciclopentilsulfanil-3-yodo-piridina (0,054 g, 0,18 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 39 y (4R)-4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de metilo (0,055 g, 0,15 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 117 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,045 g, 66%).

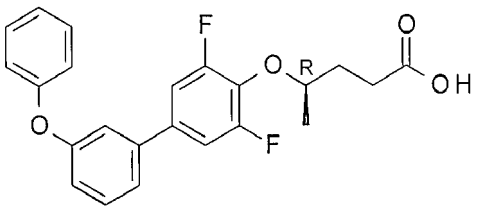
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,42 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,00 (3H, m), 4,37 (1H, m), 4,08 (1H, m), 3,70 (3H, s), 2,63 (2H, t), 2,20 (2H, m), 2,04 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,33 (3H, d)

Etapa B: ácido (4R)-4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico

Se usó (4R)-4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoato de metilo (0,045 g, 0,1 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,041 g, 95%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 118: ácido (4R)-4-[2,6-difluoro-4-(3-fenoxifenil)fenoxi]pentanoico



Etapa A: (4R)-4-[2,6-difluoro-4-(3-fenoxi)fenil)fenoxi]pentanoato de metilo

Se usaron (4R)-4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de metilo (0,055 g, 0,15 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 117 y 1-bromo-3-fenoxi-benceno (0,044 g, 0,18 mmol) para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,044 g, 72%).

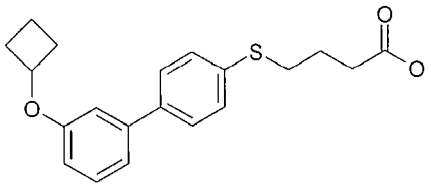
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,37 (3H, m), 7,23 (1H, m), 7,14 (2H, m), 7,08 (2H, m), 7,04 (2H, m), 6,99 (1H, m), 4,34 (1H, m), 3,69 (3H, s), 2,62 (2H, t), 2,02 (2H, m), 1,30 (3H, d)

Etapa B: ácido (4R)-4-[2,6-difluoro-4-(3-fenoxifenil)fenoxi]pentanoico

Se usó (4R)-4-[2,6-difluoro-4-(3-fenoxifenil)fenoxi]pentanoato de metilo (0,044 g, 0,1 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,041 g, 96%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 119: ácido 4-(3'-ciclobutoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-(3'-ciclobutoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico

Se usaron éster etílico del ácido 4-(3'-hidroxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico (0,1 g, 0,32 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 149, bromo-ciclobutano (0,044 ml) y Cs_2CO_3 (0,31 g, 0,95 mmol) para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,075 g, 64%).

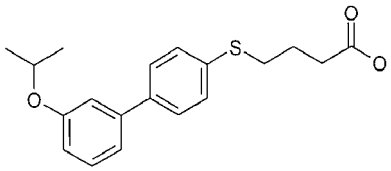
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,48 (2H, d), 7,38 (2H, d), 7,30 (1H, t), 7,12 (1H, m), 7,00 (1H, s), 6,78 (1H, m), 4,69 (1H, m), 4,12 (2H, q), 3,00 (2H, t), 2,47 (4H, m), 2,20 (2H, m), 1,98 (2H, m), 1,86 (1H, m), 1,70 (1H, m), 1,24 (3H, t).

Etapa B: ácido 4-(3'-ciclobutoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-(3'-ciclobutoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico (0,075 g, 0,20 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 28%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo 120: ácido 4-(3'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-(3'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico

Se usaron éster etílico del ácido 4-(3'-hidroxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico (0,11 g, 0,35 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 149, 2-bromo-propano (0,049 ml) y Cs_2CO_3 (0,34 g, 1,04 mmol) para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,12 g, 96%).

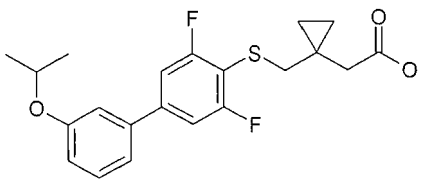
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,50 (2H, d), 7,39 (2H, d), 7,31 (1H, t), 7,12 (1H, m), 7,07 (1H, s), 6,86 (1H, m), 4,60 (1H, m), 4,13 (2H, q), 3,00 (2H, t), 2,47 (2H, t), 1,98 (2H, m), 1,36 (6H, d), 1,24 (3H, t).

Etapa B: ácido 4-(3'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-(3'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico (0,12 g, 0,33 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,10 g, 95%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo 121: ácido [1-(3,5-difluoro-3'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanilmetil)-ciclopropil]-acético



Etapa A: éster metílico del ácido [1-(3,5-difluoro-3'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanilmetil)-ciclopropil]-acético

Se usaron éster metílico del ácido [1-(3,5-difluoro-3'-hidroxi-bifenil-4-ilsulfanilmetil)-ciclopropil]-acético (0,02 g, 0,05 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 152, 2-bromo-propano (0,008 ml) y Cs_2CO_3 (0,05 g, 0,16 mmol)

para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo de preparación 44 para obtener el compuesto del título (0,006 g, 27%).

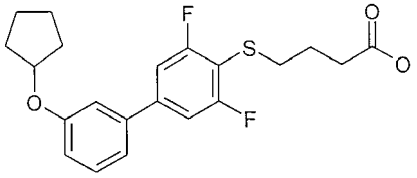
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,34 (1H, t), 7,13-7,08 (3H, m), 7,04 (1H, s), 6,91 (1H, m), 4,61 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,01 (2H, s), 2,56 (2H, s), 1,35 (6H, d), 0,45-0,38 (4H, m).

Etapa B: ácido [1-(3,5-difluoro-3'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanilmetil)-ciclopropil]-acético

Se usó éster metílico del ácido [1-(3,5-difluoro-3'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanilmetil)-ciclopropil]-acético (0,006 g, 0,015 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,004 g, 69%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo 122: ácido 4-(3'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Etapa A: éster dimetílico del ácido 2-[2-(3'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-bifenil-ilsulfanil)-etil]-malónico

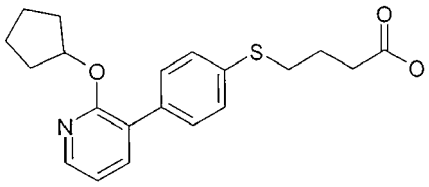
Se disolvió NaH (60% en aceite mineral, 0,005 g, 0,12 mmol) en 1 ml de DMF. Se añadió malonato de dimetilo (0,013 ml, 0,12 mmol) a la misma y se agitó el resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 4-(2-cloro-etilsulfanil)-3'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-bifenilo (0,03 g, 0,08 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 158 a la misma, y se agitó el resultante a 65ºC durante 18 horas. Se le añadió agua a la disolución de reacción y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,01 g, 25%).

Etapa B: ácido 4-(3'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-bifenil-ilsulfanil)-butírico

Se disolvió éster dimetílico del ácido 2-[2-(3'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-bifenil-ilsulfanil)-etil]-malónico (0,01 g, 0,02 mmol) obtenido en la etapa A en 0,3 ml de cada uno de EtOH y THF. Se añadieron 0,2 ml de KOH 4 N a la misma, y se agitó el resultante a 60ºC durante 1 hora. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y luego se añadió agua a la misma. Se ajustó el pH a 3 mediante el uso de HCl 2 N, y luego se extrajo el resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica separada con $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. Se disolvió la fase orgánica concentrada en 1 ml de piridina, y se agitó el resultante a 80ºC durante 18 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y luego se añadió agua a la misma. Se ajustó el pH a 3 mediante el uso de HCl 2 N, y luego se extrajo el resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica separada con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,002 g, 20%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

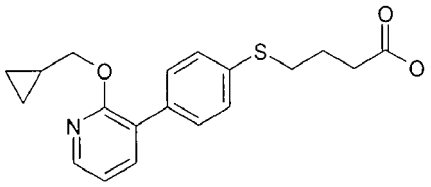
Ejemplo 123: ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,056 g, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 2-ciclopentoxi-3-yodo-piridina (0,046 g, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 38 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,025 g, 44%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

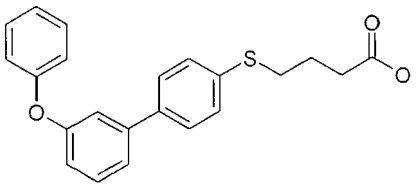
Ejemplo 124: ácido 4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,08 g, 0,29 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 2-ciclopropilmetoxi-3-yodo-piridina (0,10 g, 0,29 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 40 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 25%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

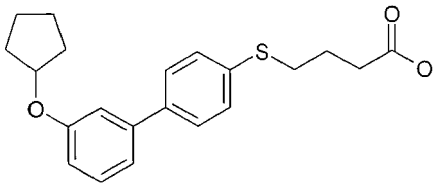
Ejemplo 125: ácido 4-(3'-fenoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,03 g, 0,11 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 1-bromo-3-fenoxi-benceno (0,03 g, 0,12 mmol) para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,005 g, 16%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

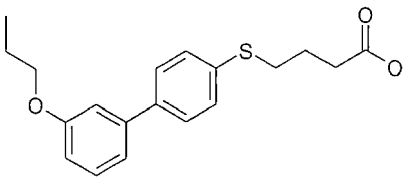
Ejemplo 126: ácido 4-(3'-ciclopentiloxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-(3'-hidroxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico (0,056 g, 0,17 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 149, bromo-ciclopentano (0,030 ml) y Cs_2CO_3 (0,17 g, 0,53 mmol) para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 119 para obtener el compuesto del título (0,052 g, 82%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo 127: ácido 4-(3'-propoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico

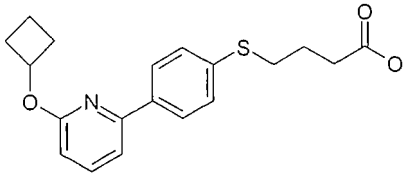


Se usaron éster etílico del ácido 4-(3'-hidroxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico (0,053 g, 0,17 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 149, 2-bromo-propano (0,023 ml) y Cs_2CO_3 (0,16 g, 0,50 mmol) para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 119 para obtener el compuesto del título (0,045 g, 81%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

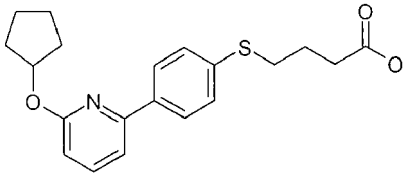
Ejemplo 128: ácido 4-[4-(6-ciclobutoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 2-cloro-6-(ciclobutoxi)-piridina (0,033 g, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 24 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,005 g, 10%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

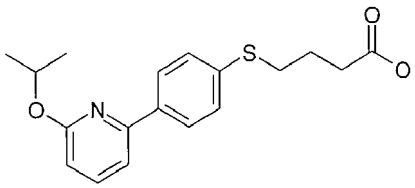
Ejemplo 129: ácido 4-[4-(6-ciclopentiloxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 2-cloro-6-(ciclopentoxi)piridina (0,036 g, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 8 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,004 g, 8%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

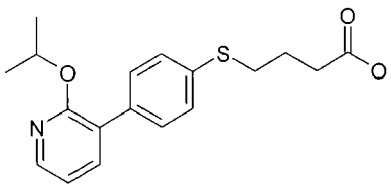
Ejemplo 130: ácido 4-[4-(6-isopropoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,031 g, 0,09 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 2-bromo-6-isopropoxi-piridina (0,021 g, 0,10 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 228 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,011 g, 37%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo 131: ácido 4-[4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico

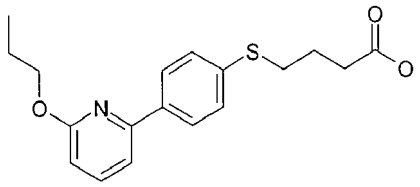


Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,11 g, 0,32 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 3-yodo-2-isopropoxi-piridina (0,12 g, 0,35 mmol) obtenida

en el ejemplo de preparación 37 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,05 g, 34%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

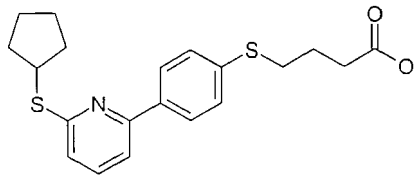
Ejemplo 132: ácido 4-[4-(6-propoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,06 g, 0,17 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 2-bromo-6-propoxi-piridina (0,041 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 227 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 52%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

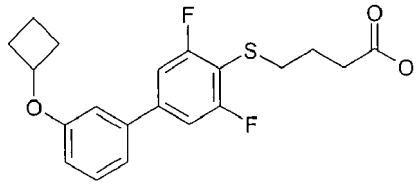
Ejemplo 133: ácido 4-[4-(6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,06 g, 0,17 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 2-bromo-6-ciclopentilsulfanil-piridina (0,049 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 234 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 28%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

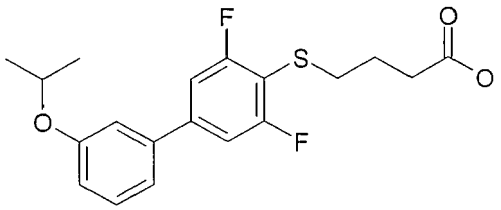
Ejemplo 134: ácido 4-(3'-ciclobutoxi-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron 3'-ciclobutoxi-3,4,5-trifluoro-bifenilo (0,02 g, 0,07 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 163, Cs_2CO_3 (0,022 g, 0,07 mmol) y éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico (0,01 g, 0,07 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 161 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 137 para obtener el compuesto del título (0,001 g, 4%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

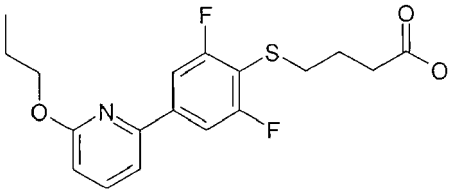
Ejemplo 135: ácido 4-(3,5-difluoro-3'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron 3,4,5-trifluoro-3'-isopropoxi-bifenilo (0,06 g, 0,23 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 164, Cs_2CO_3 (0,074 g, 0,23 mmol) y éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico (0,034 g, 0,23 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 161 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 137 para obtener el compuesto del título (0,011 g, 13%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

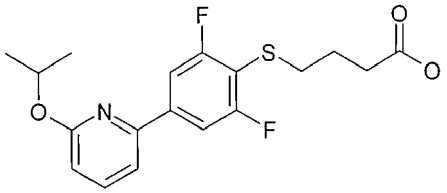
Ejemplo 136: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-propoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron 2-propoxi-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina (0,02 g, 0,08 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 166, Cs_2CO_3 (0,028 g, 0,08 mmol) y éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico (0,01 g, 0,08 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 161 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 137 para obtener el compuesto del título (0,008 g, 24%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo 137: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico

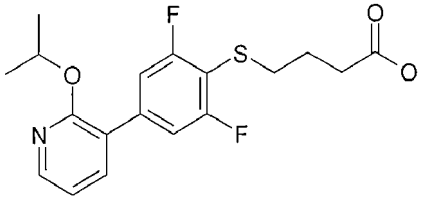
Se disolvió 2-isopropoxi-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina (0,02 g, 0,07 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 167 en 1 ml de DMF, y se añadieron Cs_2CO_3 (0,024 g, 0,07 mmol) y éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico (0,011 g, 0,07 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 161 a la misma. Se agitó el resultante a 65ºC durante 4 horas. Se le añadió agua a la disolución de reacción y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica separada con $MgSO_4$ y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,017 g, 58%).

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico

Se hizo reaccionar éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,017 g, 0,04 mmol) obtenido en la etapa A de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,011 g, 73%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

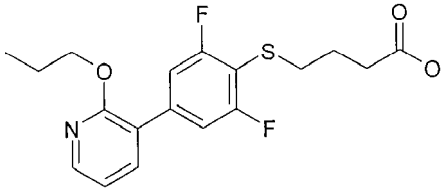
Ejemplo 138: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (1,22 g, 3,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y 3-yodo-2-isopropoxi-piridina (1,24 g, 4,74 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 37 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,78 g, 67%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

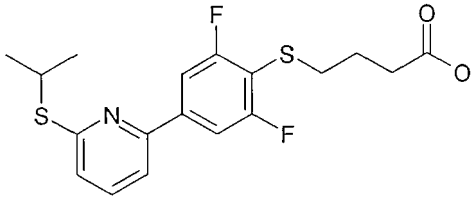
Ejemplo 139: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-propoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron 2-propoxi-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina (0,02 g, 0,08 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 171, Cs_2CO_3 (0,027 g, 0,08 mmol) y éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico (0,012 g, 0,08 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 161 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 137 para obtener el compuesto del título (0,009 g, 30%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

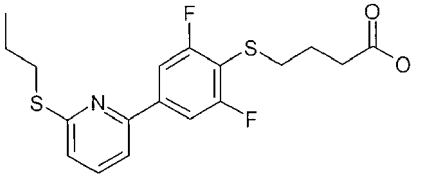
Ejemplo 140: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropilsulfanil-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron 2-isopropilsulfanil-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina (0,035 g, 0,12 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 172, Cs_2CO_3 (0,04 g, 0,12 mmol) y éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico (0,018 g, 0,12 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 161 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 137 para obtener el compuesto del título (0,022 g, 46%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

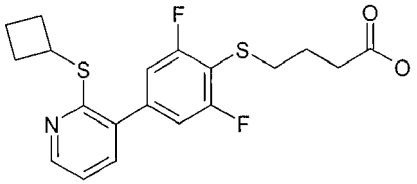
Ejemplo 141: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-propilsulfanil-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron 2-propilsulfanil-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina (0,03 g, 0,11 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 173, Cs_2CO_3 (0,035 g, 0,11 mmol) y éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico (0,016 g, 0,11 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 161 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 137 para obtener el compuesto del título (0,024 g, 57%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

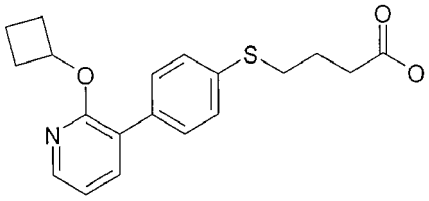
Ejemplo 142: ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron 2-ciclobutilsulfanil-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina (0,056 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 174, Cs_2CO_3 (0,093 g, 0,19 mmol) y éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico (0,028 g, 0,19 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 161 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 137 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 40%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

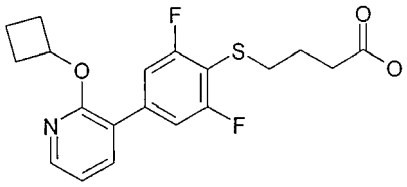
Ejemplo 143: ácido 4-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,018 g, 0,05 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 2-ciclobutoxi-3-yodo-piridina (0,016 g, 0,06 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 200 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,004 g, 23%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

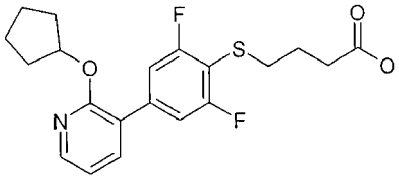
Ejemplo 144: ácido 4-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron 2-ciclobutoxi-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina (0,01 g, 0,03 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 175, Cs_2CO_3 (0,012 g, 0,03 mmol) y éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico (0,005 g, 0,03 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 161 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 137 para obtener el compuesto del título (0,002 g, 17%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

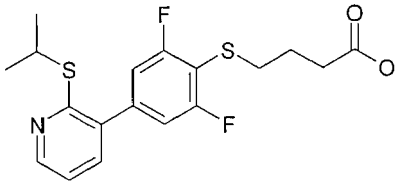
Ejemplo 145: ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,063 g, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y 2-ciclopentoxi-3-yodo-piridina (0,052 g, 0,18 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 38 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,025 g, 39%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

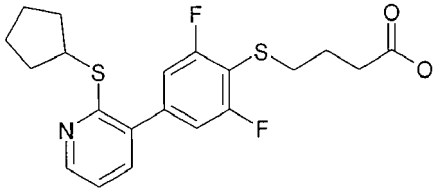
Ejemplo 146: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,02 g, 0,05 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y 3-yodo-2-isopropilsulfanil-piridina (0,015 g, 0,054 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 226 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,007 g, 36%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

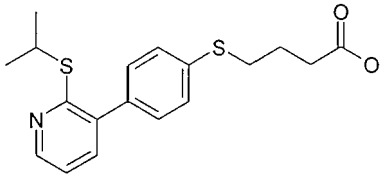
Ejemplo 147: ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron 2-ciclopentilsulfanil-3-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina (0,02 g, 0,06 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 176, Cs_2CO_3 (0,02 g, 0,06 mmol) y éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico (0,01 g, 0,06 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 161 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 137 para obtener el compuesto del título (0,007 g, 26%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

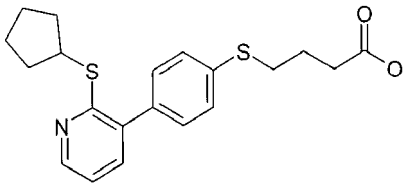
Ejemplo 148: ácido 4-[4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 3-yodo-2-isopropilsulfanil-piridina (0,044 g, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 226 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,013 g, 27%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

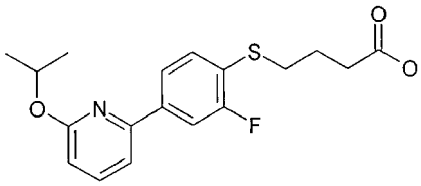
Ejemplo 149: ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 2-ciclopentilsulfanil-3-yodo-piridina (0,048 g, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 39 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,011 g, 20%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

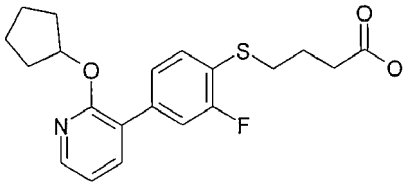
Ejemplo 150: ácido 4-[2-fluoro-4-(6-isopropoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 2-bromo-6-isopropoxi-piridina (0,032 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 228 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,014 g, 29%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

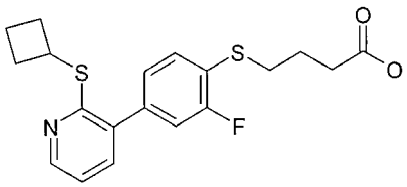
Ejemplo 151: ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 2-ciclopentoxi-3-yodo-piridina (0,04 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 38 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,027 g, 54%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

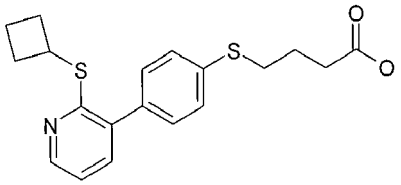
Ejemplo 152: ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,04 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,032 g, 62%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

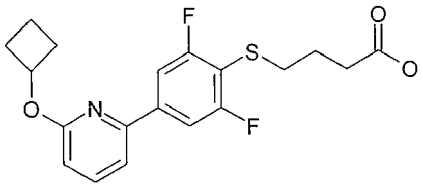
Ejemplo 153: ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,046 g, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,015 g, 29%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

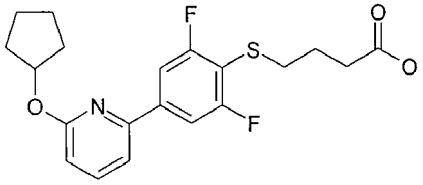
Ejemplo 154: ácido 4-[4-(6-ciclobutoxi-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron 2-ciclobutoxi-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina (0,03 g, 0,11 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 181, Cs_2CO_3 (0,035 g, 0,11 mmol) y éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico (0,016 g, 0,11 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 161 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 137 para obtener el compuesto del título (0,011 g, 27%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

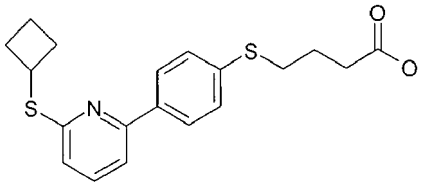
Ejemplo 155: ácido 4-[4-(6-ciclopentiloxi-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron 2-ciclopentiloxi-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina (0,035 g, 0,12 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 182, Cs_2CO_3 (0,039 g, 0,12 mmol) y éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico (0,018 g, 0,12 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 161 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 137 para obtener el compuesto del título (0,016 g, 34%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

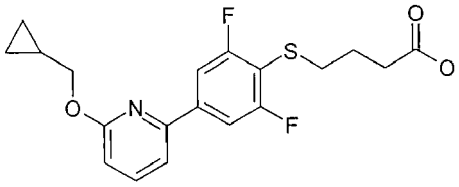
Ejemplo 156: ácido 4-[4-(6-ciclobutilsulfanil-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,011 g, 0,03 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 2-bromo-6-ciclobutilsulfanil-piridina (0,008 g, 0,03 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 233 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,003 g, 27%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

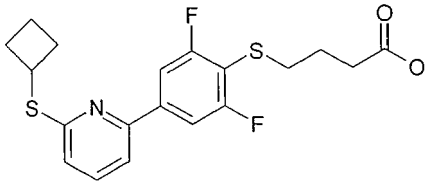
Ejemplo 157: ácido 4-[4-(6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron 2-ciclopropilmetoxi-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina (0,034 g, 0,12 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 183, Cs_2CO_3 (0,04 g, 0,12 mmol) y éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico (0,018 g, 0,12 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 161 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 137 para obtener el compuesto del título (0,012 g, 26%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

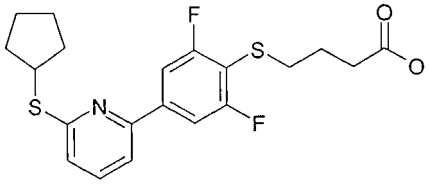
Ejemplo 158: ácido 4-[4-(6-ciclobutilsulfanil-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron 2-ciclobutilsulfanil-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina (0,03 g, 0,1 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 184, Cs_2CO_3 (0,033 g, 0,1 mmol) y éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico (0,015 g, 0,1 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 161 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 137 para obtener el compuesto del título (0,016 g, 40%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

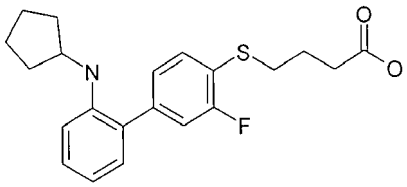
Ejemplo 159: ácido 4-[4-(6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron 2-ciclopentilsulfanil-6-(3,4,5-trifluoro-fenil)-piridina (0,04 g, 0,13 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 185, Cs_2CO_3 (0,044 g, 0,13 mmol) y éster etílico del ácido 4-mercapto-butírico (0,02 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 161 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 137 para obtener el compuesto del título (0,016 g, 29%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

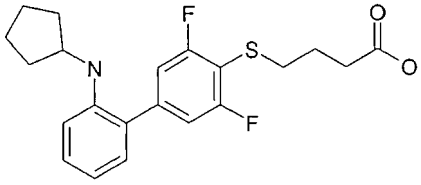
Ejemplo 160: ácido 4-(2'-ciclopentilamino-3-fluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y N-ciclopentil-2-yodo-anilina (0,043 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 70 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,022 g, 40%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

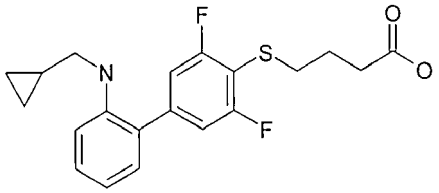
Ejemplo 161: ácido 4-(2'-ciclopentilamino-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,06 g, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y N-ciclopentil-2-yodo-anilina (0,05 g, 0,17 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 70 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,013 g, 21%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

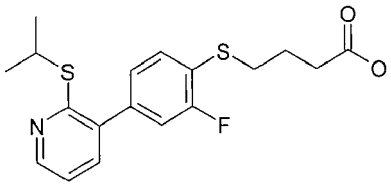
Ejemplo 162: ácido 4-[2'-(ciclopropilmetil-amino)-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,054 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y N-(ciclopropilmetil)-2-yodo-anilina (0,042 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 73 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,011 g, 21%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

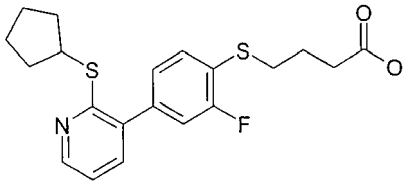
Ejemplo 163: ácido 4-[2-fluoro-4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 3-yodo-2-isopropilsulfanil-piridina (0,057 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 226 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,023 g, 46%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

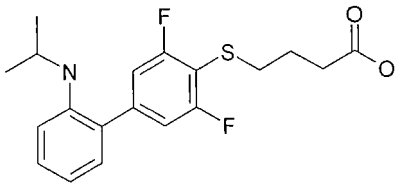
Ejemplo 164: ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,04 g, 0,11 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 2-ciclopentilsulfanil-3-yodo-piridina (0,05 g, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 39 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,014 g, 33%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

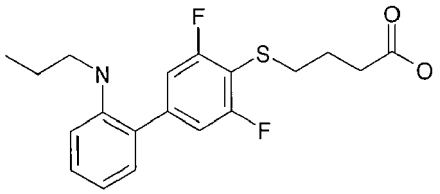
Ejemplo 165: ácido 4-(3,5-difluoro-2'-isopropilamino-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y 2-yodo-N-isopropil-anilina (0,05 g, 0,14 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 74 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,033 g, 70%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

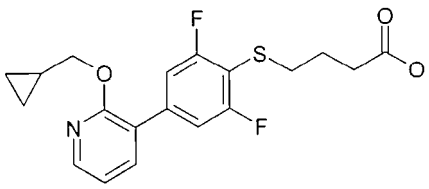
Ejemplo 166: ácido 4-(3,5-difluoro-2'-propilamino-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y 2-yodo-N-propil-anilina (0,05 g, 0,14 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 72 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,023 g, 48%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

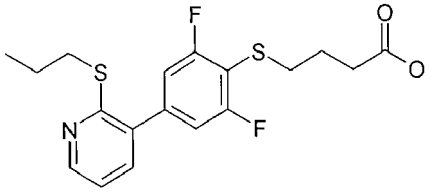
Ejemplo 167: ácido 4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y 2-ciclopropilmetoxi-3-yodo-piridina (0,07 g, 0,26 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 40 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,025 g, 51%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

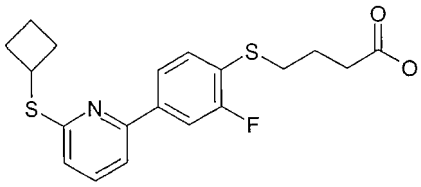
Ejemplo 168: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-piridin-3il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y 3-yodo-2-propilsulfanil-piridina (0,07 g, 0,26 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 203 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 61%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

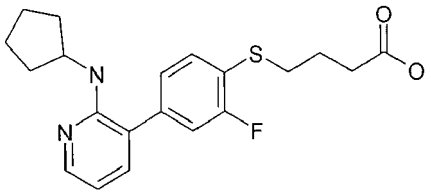
Ejemplo 169: ácido 4-[4-(6-ciclobutilsulfanil-piridin-2-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,04 g, 0,11 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 2-cloro-6-ciclobutilsulfanil-piridina (0,04 g, 0,22 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 19 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,009 g, 21%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

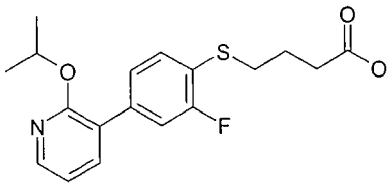
Ejemplo 170: ácido 4-[4-(2-ciclopentilamino-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y N-ciclopentil-3-yodo-piridin-2-amina (0,06 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 64 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,016 g, 32%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

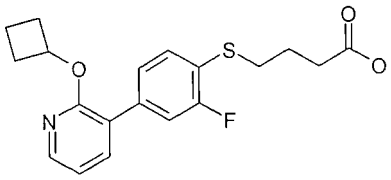
Ejemplo 171: ácido 4-[2-fluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 3-yodo-2-isopropoxi-piridina (0,053 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 37 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,019 g, 40%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

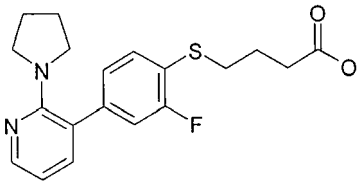
Ejemplo 172: ácido 4-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 2-ciclobutoxi-3-yodo-piridina (0,056 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 200 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,015 g, 30%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

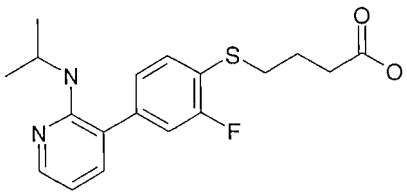
Ejemplo 173: ácido 4-[2-fluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 3-yodo-2-pirrolidin-1-il-piridina (0,056 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 204 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 61%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

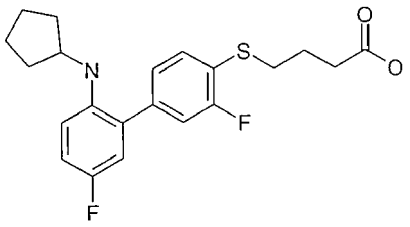
Ejemplo 174: ácido 4-[2-fluoro-4-(2-isopropilamino-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 3-yodo-N-isopropil-piridin-2-amina (0,053 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 66 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,029 g, 61%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

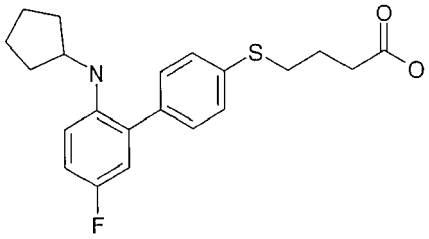
Ejemplo 175: ácido 4-(2'-ciclopentilamino-3,5'-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y N-ciclopentil-4-fluoro-2-yodo-anilina (0,046 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 82 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 39%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

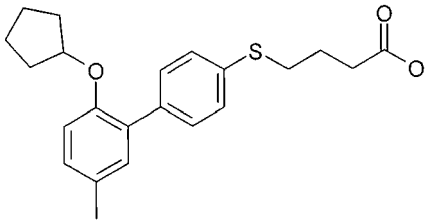
Ejemplo 176: ácido 4-(2'-ciclopentilamino-5'-fluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y N-ciclopentil-4-fluoro-2-yodo-anilina (0,048 g, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 82 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,028 g, 52%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

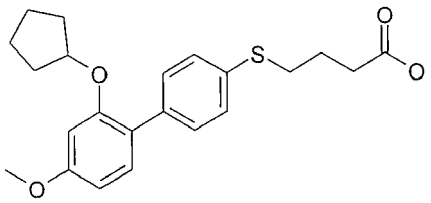
Ejemplo 177: ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-5'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usó éster etílico del ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-5'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico (0,02 g, 0,05 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 187 para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,01 g, 55%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

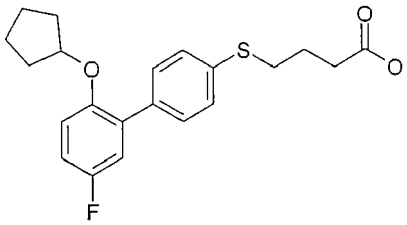
Ejemplo 178: ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-4'-metoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,025 g, 0,07 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 1-bromo-2-ciclopentiloxi-4-metoxi-benceno (0,02 g, 0,07 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 128 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,002 g, 7%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

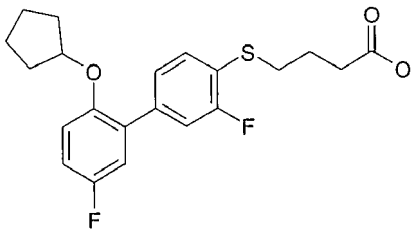
Ejemplo 179: ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-5'-fluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 2-bromo-1-ciclopentiloxi-4-fluoro-benceno (0,04 g, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 129 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,003 g, 5%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

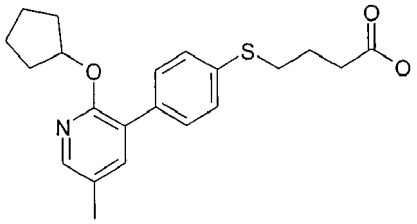
Ejemplo 180: ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,5'-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,1 g, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 2-bromo-1-ciclopentiloxi-4-fluoro-benceno (0,1 g, 0,4 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 129 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,047 g, 44%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

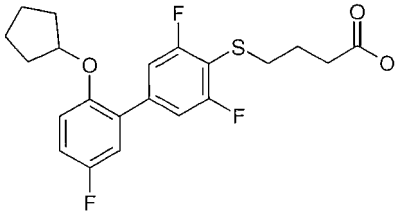
Ejemplo 181: ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,1 g, 0,28 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y 3-bromo-2-ciclopentiloxi-5-metil-piridina (0,11 g, 0,43 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 131 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 28%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

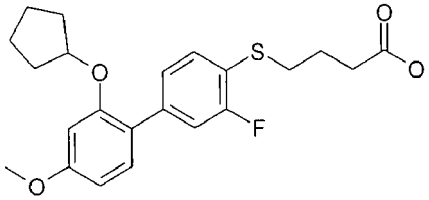
Ejemplo 182: ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,5,5'-trifluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,036 g, 0,09 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y 2-bromo-1-ciclopentiloxi-4-fluoro-benceno (0,026 g, 0,1 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 129 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,002 g, 4%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

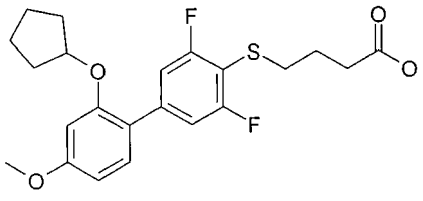
Ejemplo 183: ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3-fluoro-4'-metoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 1-bromo-2-ciclopentiloxi-4-metoxi-benceno (0,04 g, 0,15 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 128 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,005 g, 9%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

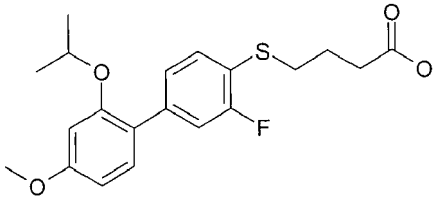
Ejemplo 184: ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-4'-metoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y 1-bromo-2-ciclopentiloxi-4-metoxi-benceno (0,04 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 128 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,004 g, 7%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

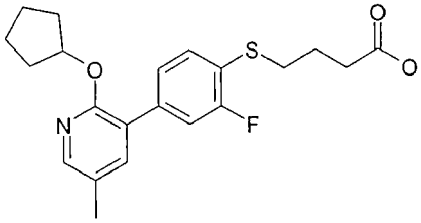
Ejemplo 185: ácido 4-(3-fluoro-2'-isopropoxi-4'-metoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 1-bromo-2-isopropoxi-4-metoxi-benceno (0,04 g, 0,15 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 132 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,007 g, 13%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

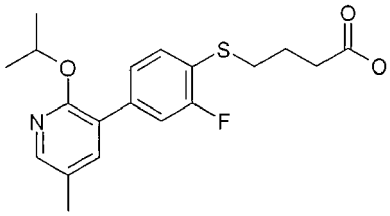
Ejemplo 186: ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 3-bromo-2-ciclopentiloxi-5-metil-piridina (0,05 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 131 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,018 g, 34%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

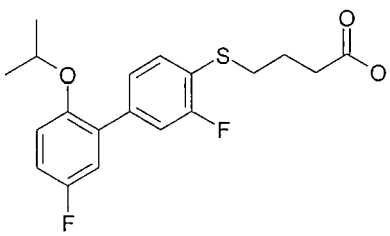
Ejemplo 187: ácido 4-[2-fluoro-4-(2-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 3-bromo-2-isopropoxi-5-metil-piridina (0,05 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 133 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,017 g, 34%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo 188: ácido 4-(3,5'-difluoro-2'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico

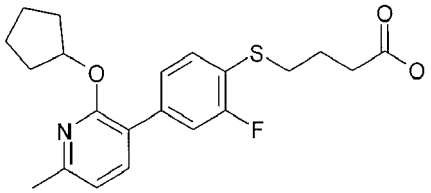


Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g,

0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 2-bromo-4-fluoro-1-isopropoxi-benceno (0,05 g, 0,2 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 134 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 40%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

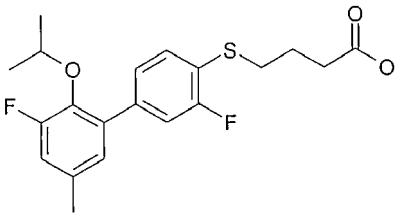
Ejemplo 189: ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-6-metil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 3-bromo-2-ciclopentiloxi-6-metil-piridina (0,05 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 136 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,011 g, 20%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

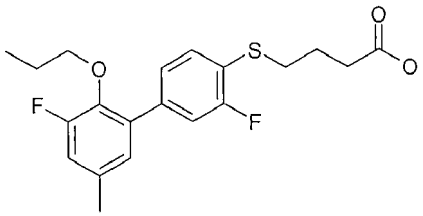
Ejemplo 190: ácido 4-(3,3'-difluoro-2'-isopropoxi-5'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 1-bromo-3-fluoro-2-isopropoxi-5-metil-benceno (0,05 g, 0,2 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 138 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,022 g, 43%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

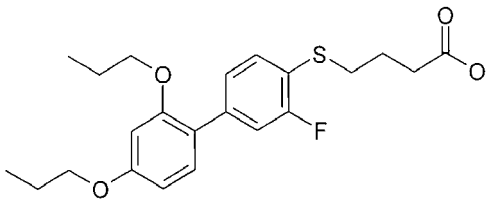
Ejemplo 191: ácido 4-(3,3'-difluoro-5'-metil-2'-propoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 1-bromo-3-fluoro-5-metil-2-propoxi-benceno (0,05 g, 0,2 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 139 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 39%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

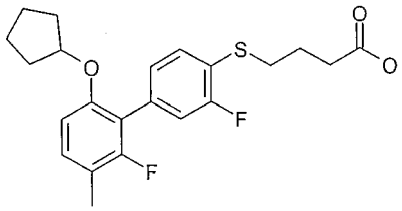
Ejemplo 192: ácido 4-(3-fluoro-2',4'-dipropoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 1-bromo-2,4-dipropoxi-benceno (0,056 g, 0,2 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 140 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,033 g, 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

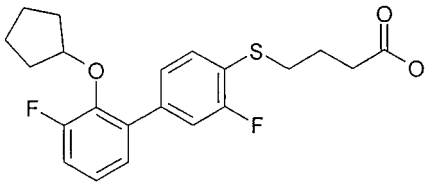
Ejemplo 193: ácido 4-(6'-ciclopentiloxi-3,2'-difluoro-3'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 2-bromo-1-ciclopentiloxi-3-fluoro-4-metil-benceno (0,056 g, 0,2 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 142 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,035 g, 63%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

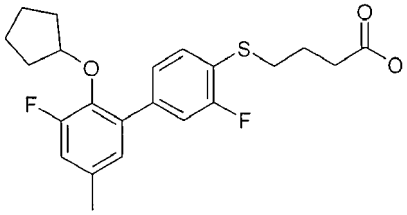
Ejemplo 194: ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,3'-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 1-bromo-2-ciclopentiloxi-3-fluoro-benceno (0,053 g, 0,2 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 144 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,01 g, 18%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo 195: ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,3'-difluoro-5'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico

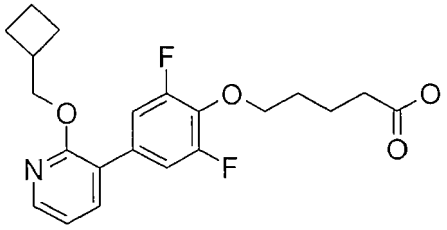


Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 1-bromo-2-ciclopentiloxi-3-fluoro-5-metil-benceno (0,053 g, 0,2 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 145 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en

las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,025 g, 45%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

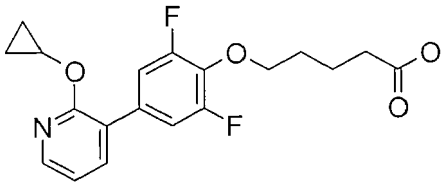
Ejemplo 196: ácido 5-[4-(2-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-pentanoico



Se usaron 2-ciclobutilmetoxi-3-yodo-piridina (0,040 g, 0,14 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 61 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,053 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,029 g, 54%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

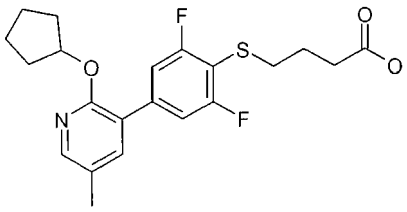
Ejemplo 197: ácido 5-[4-(2-ciclopropoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-pentanoico



Se usaron 2-ciclopropoxi-3-yodo-piridina (0,040 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 62 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,059 g, 0,15 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,024 g, 43%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

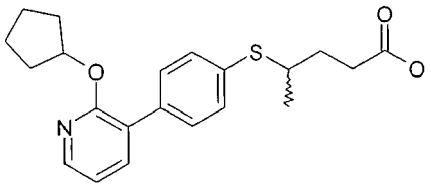
Ejemplo 198: ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y 3-bromo-2-ciclopentiloxi-5-metil-piridina (0,05 g, 0,26 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 131 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 40%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

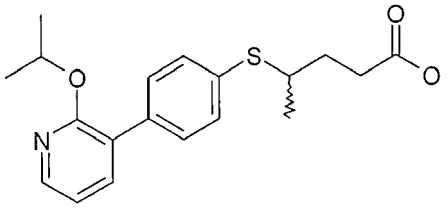
Ejemplo 199: ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico



Se usó éster etílico del ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico (0,01 g, 0,02 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 191 para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,005 g, 48%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

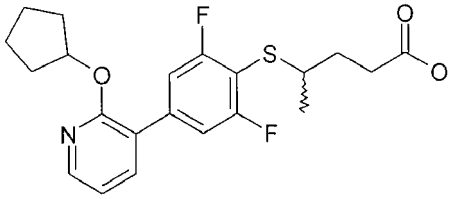
Ejemplo 200: ácido 4-[4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico



Se usó éster etílico del ácido (E)-4-[4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pent-2-enoico (0,025 g, 0,07 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 193 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en el ejemplo de preparación 191 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,005 g, 20%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

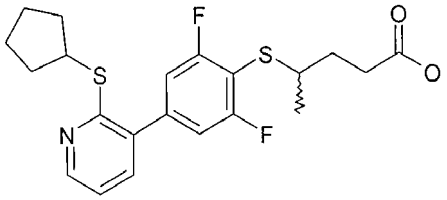
Ejemplo 201: ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico



Se usó éster etílico del ácido (E)-4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pent-2-enoico (0,04 g, 0,09 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 197 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en el ejemplo de preparación 191 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,01 g, 26%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

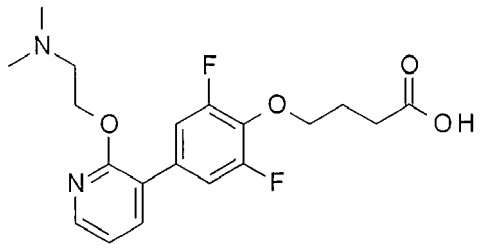
Ejemplo 202: ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico



Se usó éster etílico del ácido (E)-4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pent-2-enoico (0,04 g, 0,09 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 199 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en el ejemplo de preparación 191 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,005 g, 12%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo 203: ácido 4-[4-[2-(2-dimetilaminoetiloxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[2-(2-dimetilaminoetiloxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 2-[(3-yodo-2-piridil)oxi]-N,N-dimetil-etanamina (0,117 g, 0,4 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 206 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,163 g, 0,44 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,06 g, 37%).

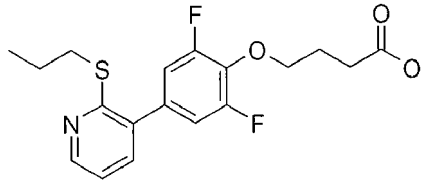
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,14 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,22 (2H, m), 6,96 (1H, m), 4,49 (2H, t), 4,21 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,72 (2H, t), 2,59 (2H, t), 2,31 (6H, s), 2,11 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-[2-(2-dimetilaminoetiloxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[2-(2-dimetilaminoetiloxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,06 g, 0,15 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 38%).

^{1}H-RMN (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)

Ejemplo 204: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butanoico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butanoico

Se disolvieron 3-yodo-2-propilsulfanil-piridina (0,114 g, 0,410 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 203 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)fenoxi]butírico (0,142 g, 0,383 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 en 2 ml de disolución acuosa de carbonato de sodio 2 M y 4 ml de 1,2-dimetoxietano, y se cargó gas N_2 a la misma durante 5 minutos. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II) (0,013 g, 0,019 mmol) a la misma y se agitó el resultante a 80ºC durante 16 horas. Después de terminar la reacción, se diluyó el resultante con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/4) para obtener el compuesto del título (0,113 g, 74%).

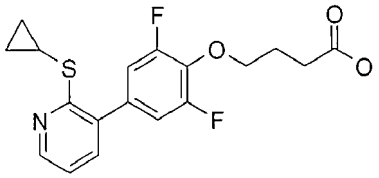
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,42 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,01 (3H, m), 4,22 (2H, t), 4,15 (2H, q), 3,13 (2H, t), 2,58 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,68 (2H, m), 1,25 (3H, t), 1,01 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butanoico

Se disolvió éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butanoico (0,026 g, 0,065 mmol) obtenido en la etapa A en THF/MeOH/agua (1:1:1,3 ml). Se añadió NaOH 1 N (12 mg, 0,50 mmol) a la misma, y se agitó el resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de terminar la reacción, se concentró el resultante a presión reducida, y se diluyó el residuo con agua. Se ajustó el pH de la fase acuosa a 2-3 mediante el uso de HCl 1 N, y se extrajo el resultante con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica con $MgSO_4$ anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/1) para obtener el compuesto del título (0,014 g, 58%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

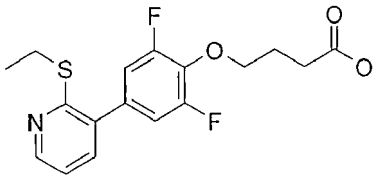
Ejemplo 205: ácido 4-[4-(2-ciclopropilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butanoico



Se usaron 2-ciclopropilsulfanil-3-yodo-piridina (0,06 g, 0,21 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 239 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)fenoxi]butírico (0,074 g, 0,202 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 38%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

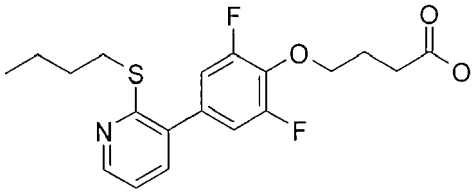
Ejemplo 206: ácido 4-[4-(2-etilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butanoico



Se usaron 2-etilsulfanil-3-yodo-piridina (0,098 g, 0,369 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 240 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)fenoxi]butírico (0,127 g, 0,345 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 35%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

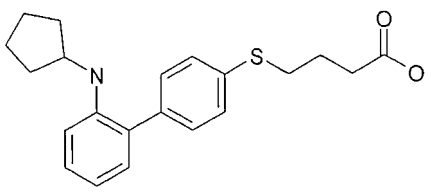
Ejemplo 207: ácido 4-[4-(2-butilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butanoico



Se usaron 2-butilsulfanil-3-yodo-piridina (0,102 g, 0,347 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 241 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)fenoxi]butírico (0,12 g, 0,325 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,052 g, 39%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

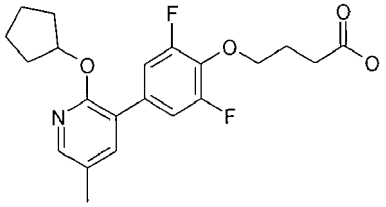
Ejemplo 208: ácido 4-(2'-ciclopentilamino-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 159 y N-ciclopentil-2-yodo-anilina (0,045 g, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 70 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 40%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

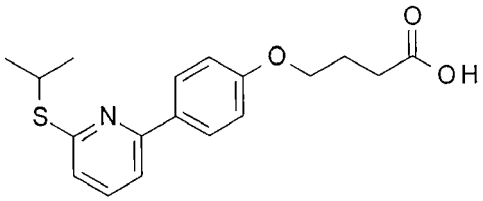
Ejemplo 209: ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,05 g, 0,13 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 y 3-bromo-2-ciclopentiloxi-5-metil-piridina (0,05 g, 0,20 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 131 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,027 g, 52%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo 210: ácido 4-[4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron éster etílico del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,143 g, 0,43mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 1 y 2-cloro-6-isopropilsulfanil-piridina (0,03 g, 0,16 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 125 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,036 g, 62%).

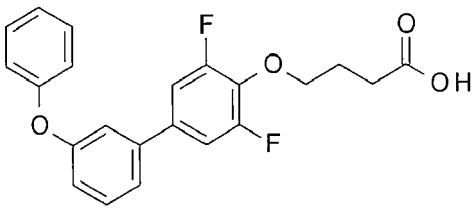
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,97 (2H, d), 7,48 (1H, t), 7,35 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,95 (2H, d), 4,14 (3H, m), 4,07 (2H, t), 2,53 (2H, t), 2,14 (2H, m), 1,46 (6H, d), 1,26 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butanoato de etilo (0,036 g, 0,1 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,019 g, 57%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 211: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(3-fenoxifenil)fenoxi]butanoico

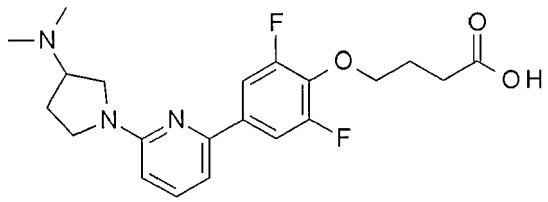


Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,090 g,

0,24 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 y 1-bromo-3-fenoxi-benceno (0,06 g. 0,24 mmol) para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,078 g, 80%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

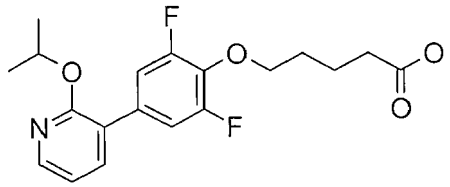
Ejemplo 212: ácido 4-[4-[6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Se usaron 1-(6-cloro-2-piridil)-N,N-dimetil-pirrolidin-3-amina (0,04 g, 0,18 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 124 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,066 g, 0,18 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (3,3 mg, 5%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

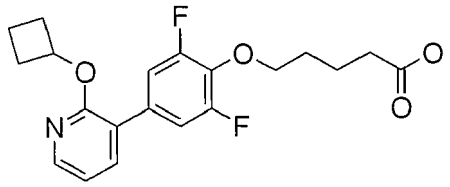
Ejemplo 213: ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-pentanoico



Se usaron 3-yodo-2-isopropoxi-piridina (0,040 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 37 y 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de etilo (0,058 g, 0,15 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 225 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,038 g, 68%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

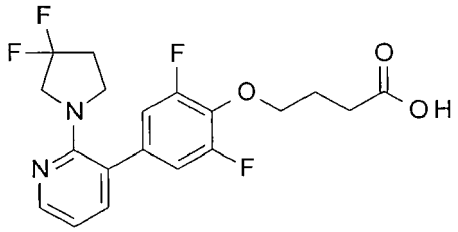
Ejemplo 214: ácido 5-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-pentanoico



Se usaron 2-ciclobutoxi-3-yodo-piridina (0,040 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 200 y 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de etilo (0,056 g, 0,15 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 225 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,033 g, 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 215: ácido 4-[4-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[4-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-piridil]-2,6-difluoro-12henoxi]butanoato de etilo

Se usaron 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butanoato de etilo (0,09 g, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 109 y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (0,11 g, 0,8 mmol) para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 72 para obtener el compuesto del título (0,007 g, 6%).

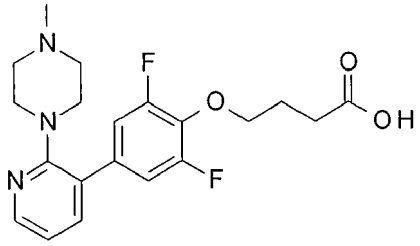
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,20 (1H, m), 7,38 (1H, m), 6,98 (2H, m), 6,84 (1H, m), 4,24 (2H, t), 4,16 (2H, q), 4,45 (4H, m), 2,59 (2H, t), 2,27 (2H, m), 2,13 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[4-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico

Se usó 4-[4-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoato de etilo (0,007 g, 0,016 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,006 g, 98%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 216: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butanoato de etilo (0,09 g, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 109 y 1-metilpiperazina (0,088 g, 0,8 mmol) para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 72 para obtener el compuesto del título (0,007 g, 6%).

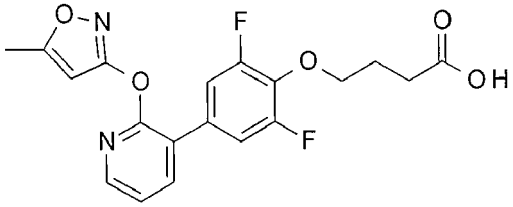
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,23 (1H, m), 7,38 (1H, m), 7,16 (2H, m), 6,92 (1H, m), 4,23 (2H, t), 4,17 (2H, q), 3,14 (4H, m), 2,60 (2H, t), 2,40 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,11 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo (0,007 g, 0,016 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,0013 g, 20%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 217: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(5-metilisoxazol-3-il)oxi-3-piridil]fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-[2-(5-metilisoxazol-3-il)oxi-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 3-[(3-yodo-2-piridil)oxi]-5-metil-isoxazol (0,15 g, 0,5 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 205 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,20 g, 0,54 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,14 g, 67%).

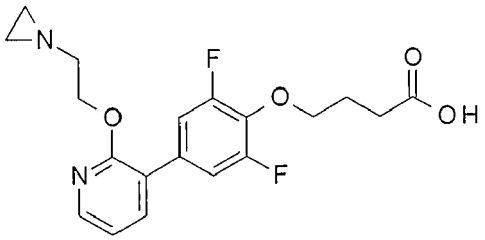
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,21 (1H, m), 7,75 (1H, m), 7,20 (3H, m), 6,02 (1H, s), 4,23 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,58 (2H, t), 2,43 (3H, s), 2,12 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(5-metilisoxazol-3-il)oxi-3-piridil]fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-[2-(5-metilisoxazol-3-il)oxi-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo (0,14 g, 0,33 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,1 g, 78%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

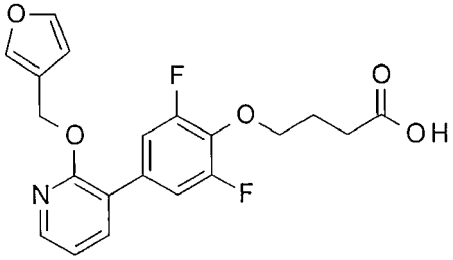
Ejemplo 218: ácido 4-[4-[2-[2-(aziridin-1-il)etoxi-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico



Se usaron 2-[2-(aziridin-1-il)etoxi]-3-yodo-piridina (0,095 g, 0,33 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 207 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,133 g, 0,36 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 y la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,001 g, 0,1%).

^{1}H-RMN (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)

Ejemplo 219: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(3-furilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-[2-(3-furilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 2-(3-furilmetoxi)-3-yodo-piridina (0,107 g, 0,36 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 208 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,10 g, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,058 g, 51%).

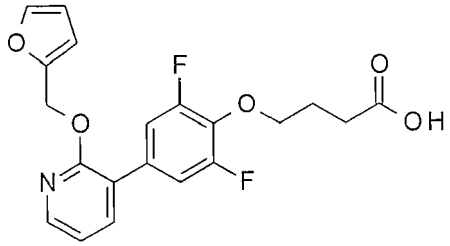
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,17 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,48 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,14 (2H, m), 6,98 (1H, m), 6,47 (1H, m), 5,34 (2H, s), 4,21 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,58 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(3-furilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-[2-(3-furilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo (0,058 g, 0,14 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,054 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 220: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(2-furilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-[2-(2-furilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 2-(2-furilmetoxi)-3-yodo-piridina (0,12 g, 0,4 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 209 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,18 g, 0,49 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,108 g, 65%).

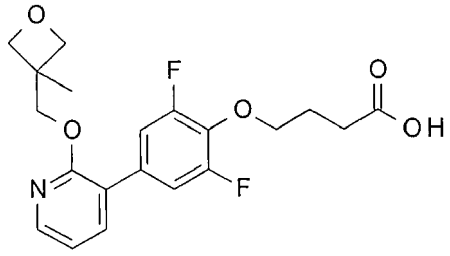
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,17 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,23 (1H, m), 7,13 (2H, m), 7,00 (1H, m), 6,41 (1H, m), 6,35 (1H, m), 5,42 (2H, s), 4,20 (2H, m), 4,14 (2H, q), 2,57 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(2-furilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-[2-(2-furilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo (0,108 g, 0,26 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,077 g, 76%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 221: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-3-piridil]fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-[2-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 3-yodo-2-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]piridina (0,12 g, 0,4 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 210 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,18 g, 0,49 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,10 g, 59%).

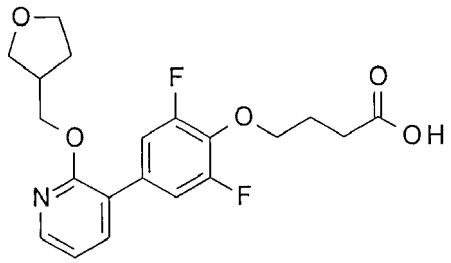
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,15 (1H, m), 7,61 (1H, m), 7,15 (2H, m), 7,00 (1H, m), 4,58 (2H, d), 4,48 (2H, s), 4,42 (2H, d), 4,23 (2H, t), 4,16 (2H, q), 2,59 (2H, t), 2,11 (2H, m), 1,39 (3H, s), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi-3-piridil]fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-[2-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo (0,10 g, 0,24 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,047 g, 48%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 222: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 3-yodo-2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)piridina (0,12 g, 0,4 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 211 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,18 g, 0,49 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,15 g, 89%).

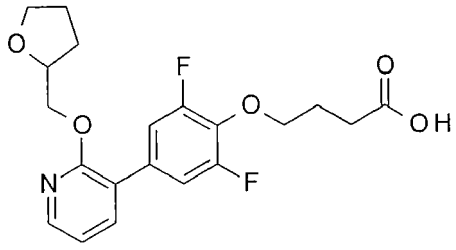
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,14 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,13 (2H, m), 6,98 (1H, m), 4,38 (1H, m), 4,28 (1H, m), 4,22 (2H, t), 4,16 (2H, q), 3,88 (2H, m), 3,78 (1H, m), 3,65 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,59 (2H, t), 2,11 (3H, m), 1,73 (1H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo (0,15 g, 0,36 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,11 g, 79%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 223: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico



Etapa A: 4-[2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo

Se usaron 3-yodo-2-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)piridina (0,12 g, 0,4 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 212 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,18 g, 0,49 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,13 g, 77%).

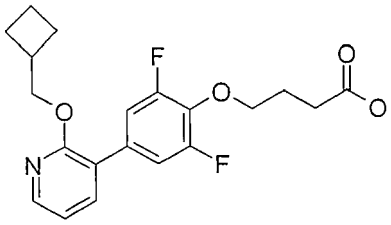
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,31 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,20 (2H, m), 6,96 (1H, m), 4,40 (2H, m), 4,29 (1H, m), 4,21 (2H, t), 4,16 (2H, q), 3,89 (1H, m), 3,79 (1H, m), 2,59 (2H, t), 2,10 (2H, m), 2,01 (1H, m), 1,90 (2H, m), 1,77 (1H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico

Se usó 4-[2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoato de etilo (0,13 g, 0,31 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,10 g, 82%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

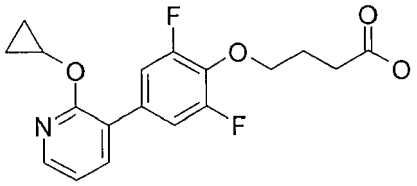
Ejemplo 224: ácido 4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico



Se usaron 2-ciclobutilmetoxi-3-yodo-piridina (0,040 g, 0,14 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 61 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,051 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,025 g, 48%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

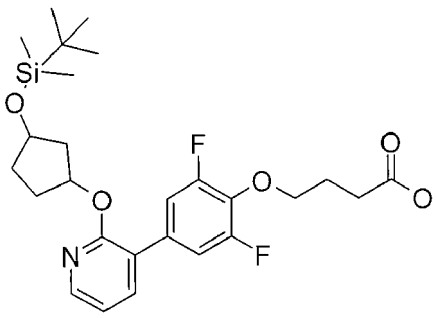
Ejemplo 225: ácido 4-[4-(2-ciclopropoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico



Se usaron 2-ciclopropoxi-3-yodo-piridina (0,040 g, 0,14 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 62 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,051 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,025 g, 52%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 226: ácido 4-(4-{2-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclopentiloxi]-piridin-3-il}-2,6-difluoro-fenoxi)-butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-(4-{2-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclopentiloxi]-piridin-3-il}-2,6-difluoro-fenoxi)-butírico

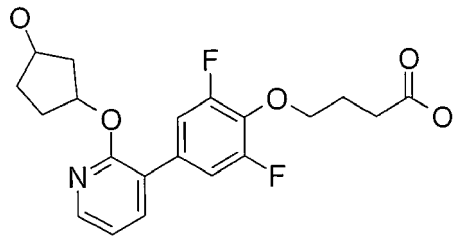
Se usaron 2-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclopentiloxi-3-yodo-piridina (0,10 g, 0,24 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 213 y éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butírico (0,088 g, 0,24 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 2 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,12 g, 94%).

Etapa B: ácido 4-(4-{2-[3-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclopentiloxi]-piridin-3-il}-2,6-difluoro-fenoxi)-butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-(4-{2-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclopentiloxi]-piridin-3-il}-2,6-difluoro-fenoxi)-butírico (20 mg, 0,04 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (15 mg, 79%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 227: ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico



Etapa A: éster etílico del ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico

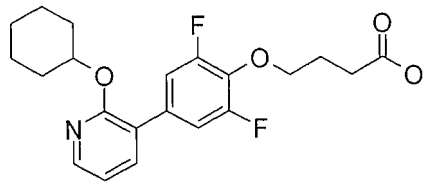
Se disolvió éster etílico del ácido 4-(4-{2-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclopentiloxi]-piridin-3-il}-2,6-difluoro-fenoxi)-butírico (0,10 g, 0,19 mmol) obtenido en la etapa A del ejemplo 226 en 1 ml de tetrahidrofurano. Se añadió TBAF (0,28 ml, 0,28 mmol, 1,0 M en THF) a la misma, y se agitó el resultante a temperatura ambiente durante 3 horas. Se llevó a cabo extracción con agua y acetato de etilo, y se lavó el resultante con salmuera. Se secó el resultante con $MgSO_4$, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (60 mg, 76%).

Etapa B: ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico

Se usó éster etílico del ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico (55 mg, 0,13 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (45 mg, 88%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

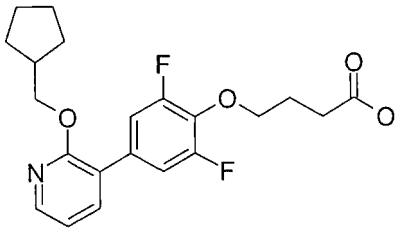
Ejemplo 228: ácido 4-[4-(2-ciclohexiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico



Se usaron ciclohexanol (45 mg, 0,45 mmol) y ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butírico (70 mg, 0,22 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 56 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (40 mg, 45%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

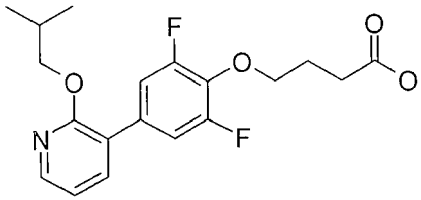
Ejemplo 229: ácido 4-[4-(2-ciclopentilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico



Se usaron ciclopentil-metanol (45 mg, 0,45 mmol) y ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butírico (70 mg, 0,22 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 56 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (55 mg, 62%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

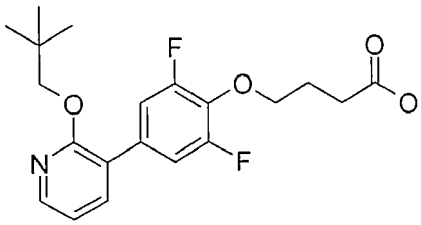
Ejemplo 230: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isobutoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico



Se usaron 2-metil-propan-1-ol (33 mg, 0,45 mmol) y ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butírico (70 mg, 0,22 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 56 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (50 mg, 61%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

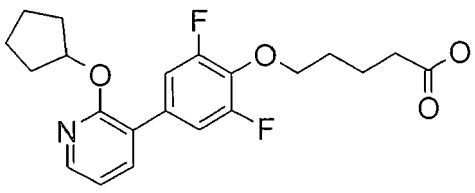
Ejemplo 231: ácido 4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-piridin-3-il]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico



Se usaron 2,2-dimetil-propan-1-ol (40 mg, 0,45 mmol) y ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butírico (70 mg, 0,22 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 56 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (40 mg, 47%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 232: ácido 5-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-pentanoico



Etapa A: éster etílico del ácido 5-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-pentanoico

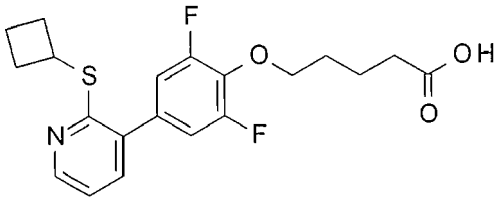
Se usaron éster etílico del ácido 5-bromo-pentanoico (43 mg, 0,21 mmol) y 4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenol (50 mg, 0,17 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 55 para reaccionar de la misma manera que en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para obtener el compuesto del título (50 mg, 69%).

Etapa B: ácido 5-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-pentanoico

Se usó éster etílico del ácido 5-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-pentanoico (45 mg, 0,11 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (36 mg, 86%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 233: ácido 5-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico



Etapa A: 5-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoato de etilo

Se usaron 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,064 g, 0,22 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 y 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de etilo (0,095 g, 0,247 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 225 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,07 g, 75%).

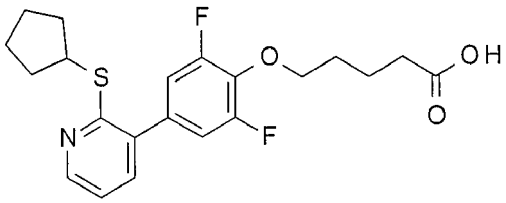
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,40 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,02 (1H, m), 6,98 (2H, m), 4,42 (1H, m), 4,21 (2H, t), 4,15 (2H, q), 2,51 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,04 (4H, m), 1,86 (4H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 5-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico

Se usó 5-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoato de etilo (0,07 g, 0,16 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,065 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 234: ácido 5-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico



Etapa A: 5-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoato de etilo

Se usaron 2-ciclopentilsulfanil-3-yodo-piridina (0,067 g, 0,22 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 39 y 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de etilo (0,095 g, 0,25 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 225 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,057 g, 59%).

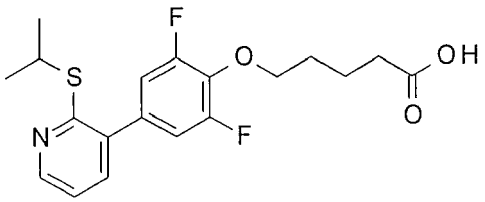
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,43 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,02 (1H, m), 6,98 (2H, m), 4,20 (2H, t), 4,16 (2H, q), 4,11 (1H, m), 2,40 (2H, t), 2,20 (2H, m), 1,86 (4H, m), 1,73 (2H, m), 1,62 (4H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 5-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico

Se usó 5-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoato de etilo (0,057 g, 0,13 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,051 g, 97%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 235: ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-3-piridil)fenoxi]pentanoico



Etapa A: 5-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-3-piridil)fenoxi]pentanoato de etilo

Se usaron 3-yodo-2-isopropilsulfanil-piridina (0,062 g, 0,22 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 226 y 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de etilo (0,095 g, 0,25 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 225 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,063 g, 70%).

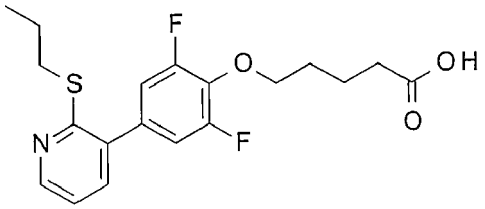
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,44 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,03 (1H, m), 6,97 (2H, m), 4,20 (2H, t), 4,15 (2H, q), 4,07 (1H, m), 2,41 (2H, t), 1,87 (4H, m), 1,37 (6H, d), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-3-piridil)fenoxi]pentanoico

Se usó 5-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-3-piridil)fenoxi]pentanoato de etilo (0,063 g, 0,155 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,058 g, 98%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 236: ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-3-piridil)fenoxi]pentanoico



Etapa A: 5-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-3-piridil)fenoxi]pentanoato de etilo

Se usaron 3-yodo-2-propilsulfanil-piridina (0,062 g, 0,22 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 203 y 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de etilo (0,095 g, 0,25 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 225 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,04 g, 44%).

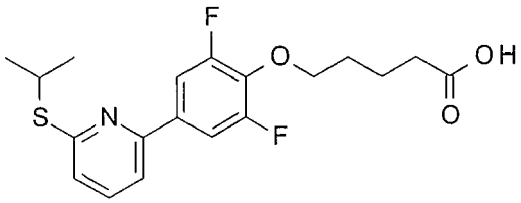
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,43 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,03 (1H, m), 6,99 (2H, m), 4,20 (2H, t), 4,14 (2H, q), 3,15 (2H, t), 2,39 (2H, t), 1,86 (4H, m), 1,69 (2H, m), 1,27 (3H, t), 1,02 (3H, t)

Etapa B: ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-3-piridil)fenoxi]pentanoico

Se usó 5-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-3-piridil)fenoxi]pentanoato de etilo (0,04 g, 0,1 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,022 g, 58%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 237: ácido 5-[2,6-difluoro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]pentanoico



Etapa A: 5-[2,6-difluoro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]pentanoato de etilo

Se usaron 2-cloro-6-isopropilsulfanil-piridina (0,05 g, 0,26 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 125 y 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de etilo (0,098 g, 0,25 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 225 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,068 g, 65%).

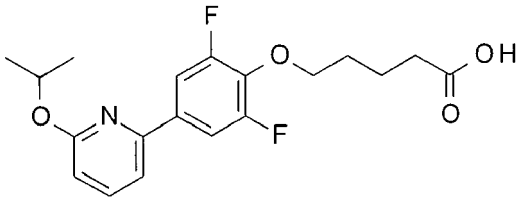
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,58 (2H, m), 7,52 (1H, t), 7,31 (1H, d), 7,08 (1H, d), 4,20 (2H, t), 4,14 (3H, m), 2,40 (2H, t), 1,85 (4H, m), 1,47 (6H, d), 1,26 (3H, t)

Etapa B: ácido 5-[2,6-difluoro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]pentanoico

Se usó 5-[2,6-difluoro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]pentanoato de etilo (0,068 g, 0,16 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,046 g, 73%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 238: ácido 5-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-2-piridil)fenoxi]pentanoico



Etapa A: 5-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-2-piridil)fenoxi]pentanoato de etilo

Se usaron 2-cloro-6-isopropoxi-piridina (0,039 g, 0,22 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 21 y 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de etilo (0,098 g, 0,25 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 225 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 29 para obtener el compuesto del título (0,079 g, 89%).

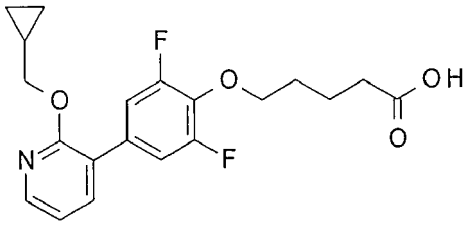
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 7,57 (3H, m), 7,19 (1H, d), 6,63 (1H, d), 5,45 (1H, m), 4,19 (2H, t), 4,14 (2H, q), 2,40 (2H, t), 1,85 (4H, m), 1,40 (6H, d), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 5-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-2-piridil)fenoxi]pentanoico

Se usó 5-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-2-piridil)fenoxi]pentanoato de etilo (0,079 g, 0,2 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,070 g, 96%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 239: ácido 5-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico



Etapa A: 5-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoato de etilo

Se usaron 2-ciclopropilmetoxi-3-yodo-piridina (0,062 g, 0,22 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 40 y 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de etilo (0,095 g, 0,25 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 225 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,072 g, 79%).

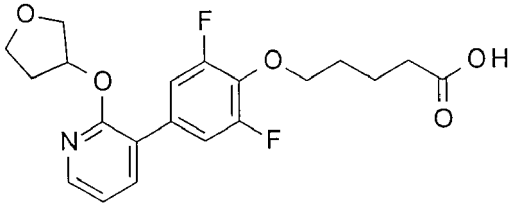
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,12 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,22 (2H, m), 6,95 (1H, m), 4,22 (2H, d), 4,19 (2H, t), 4,14 (2H, q), 2,40 (2H, t), 1,85 (4H, m), 1,26 (4H, m), 0,60 (2H, m), 0,35 (2H, m)

Etapa B: ácido 5-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico

Se usó 5-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoato de etilo (0,072 g, 0,18 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,067 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 240: ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-tetrahidrofuran-3-iloxi-3-piridil) fenoxi]pentanoico



Etapa A: 5-[2,6-difluoro-4-(2-tetrahidrofuran-3-iloxi-3-piridil)fenoxi]pentanoato de etilo

Se usaron 3-yodo-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-piridina (0,066 g, 0,22 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 59 y 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de etilo (0,095 g, 0,25 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 225 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,06 g, 63%).

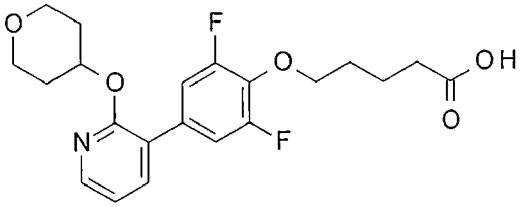
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,12 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,14 (2H, m), 6,97 (1H, m), 5,63 (1H, m), 4,19 (2H, t), 4,14 (2H, q), 4,10 (1H, m), 3,93 (3H, m), 2,40 (2H, t), 2,25 (1H, m), 2,15 (1H, m), 1,85 (4H, m), 1,26 (3H, t)

Etapa B: ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-tetrahidrofuran-3-iloxi-3-piridil)fenoxi]pentanoico

Se usó 5-[2,6-difluoro-4-(2-tetrahidrofuran-3-iloxi-3-piridil)fenoxi]pentanoato de etilo (0,06 g, 0,14 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,055 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 241: ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-tetrahidropiran-4-iloxi-3-piridil)fenoxi]pentanoico



Etapa A: 5-[2,6-difluoro-4-(2-tetrahidropiran-4-iloxi-3-piridil)fenoxi]pentanoato de etilo

Se usaron 3-yodo-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-piridina (0,069 g, 0,22 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 58 y 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]pentanoato de etilo (0,095 g, 0,25 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 225 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,071 g, 72%).

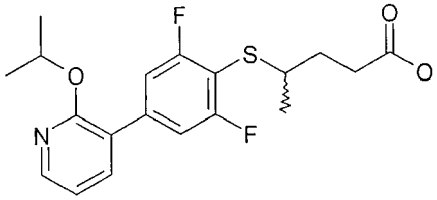
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,12 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,15 (2H, m), 6,95 (1H, m), 5,37 (1H, m), 4,20 (2H, t), 4,14 (2H, q), 3,91 (2H, m), 3,63 (2H, m), 2,41 (2H, t), 2,06 (2H, m), 1,85 (6H, m), 1,27 (3H, t)

Etapa B: ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-tetrahidropiran-4-iloxi-3-piridil)fenoxi]pentanoico

Se usó 5-[2,6-difluoro-4-(2-tetrahidropiran-4-iloxi-3-piridil)fenoxi]pentanoato de etilo (0,071 g, 0,16 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,054 g, 83%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

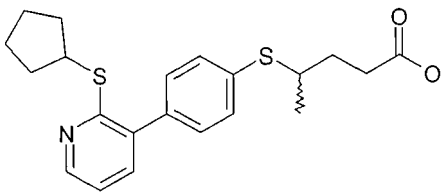
Ejemplo 242: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico



Se hizo reaccionar éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico (0,015 g, 0,04 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 219 de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,008 g, 57%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

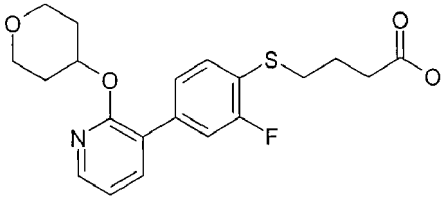
Ejemplo 243: ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico



Se hizo reaccionar éster etílico del ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico (0,004 g, 0,01 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 217 de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,002 g, 54%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

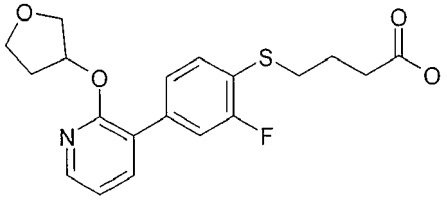
Ejemplo 244: ácido 4-{2-fluoro-4-[2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-piridin-3-il]-fenilsulfanil}-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 3-yodo-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)-piridina (0,06 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 58 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 66%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

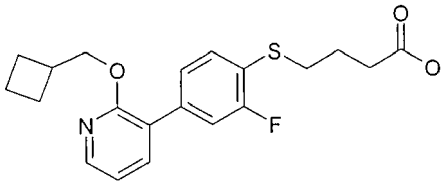
Ejemplo 245: ácido 4-{2-fluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-piridin-3-il]-fenilsulfanil}-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 3-yodo-2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-piridina (0,06 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 59 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,028 g, 54%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

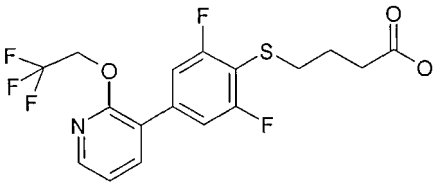
Ejemplo 246: ácido 4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 180 y 2-ciclobutilmetoxi-3-yodo-piridina (0,06 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 61 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

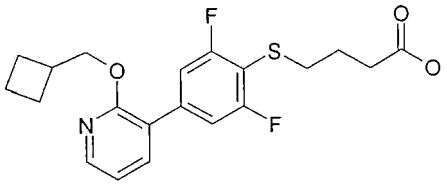
Ejemplo 247: ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-fenilsulfanil}-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,04 g, 0,1 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y 3-yodo-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina (0,05 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 220 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,019 g, 45%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

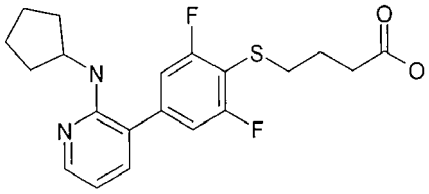
Ejemplo 248: ácido 4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,04 g, 0,1 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y 2-ciclobutilmetoxi-3-yodo-piridina (0,045 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 61 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,022 g, 55%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

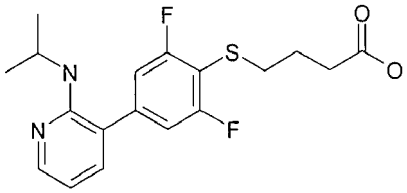
Ejemplo 249: ácido 4-[4-(2-ciclopentilamino-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,04 g, 0,1 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y N-ciclopentil-3-yodo-piridin-2-amina (0,045 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 64 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,02 g, 49%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

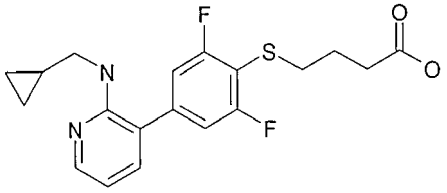
Ejemplo 250: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilamino-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,04 g, 0,1 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y 3-yodo-N-isopropil-piridin-2-amina (0,04 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 66 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,017 g, 44%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

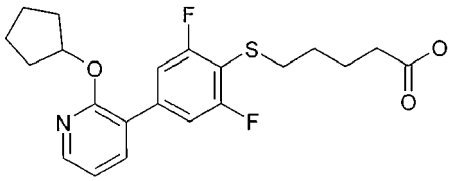
Ejemplo 251: ácido 4-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-piridin-3-il]-2,6-difluoro-fenilsulfanil}-butírico



Se usaron éster etílico del ácido 4-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-butírico (0,04 g, 0,1 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 170 y ciclopropilmetil-(3-yodo-piridin-2-il)-amina (0,043 g, 0,15 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 235 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,013 g, 31%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

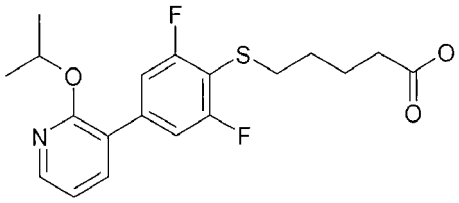
Ejemplo 252: ácido 5-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico



Se usaron éster etílico del ácido 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-pentanoico (0,055 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 222 y 2-ciclopentoxi-3-yodo-piridina (0,06 g, 0,21 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 38 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,029 g, 51%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

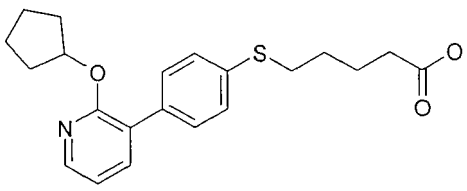
Ejemplo 253: ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico



Se usaron éster etílico del ácido 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-pentanoico (0,05 g, 0,12 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 222 y 3-yodo-2-isopropoxi-piridina (0,05 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 37 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,023 g, 48%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

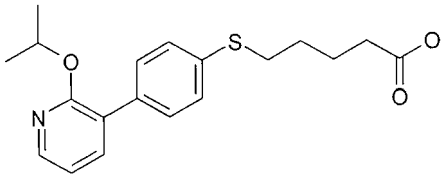
Ejemplo 254: ácido 5-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico



Se usaron éster etílico del ácido 5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-pentanoico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 224 y 2-ciclopentoxi-3-yodo-piridina (0,06 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 38 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,026 g, 51%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

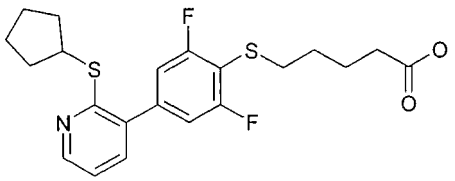
Ejemplo 255: ácido 5-[4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico



Se usaron éster etílico del ácido 5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-pentanoico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 224 y 3-yodo-2-isopropoxi-piridina (0,054 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 37 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,026 g, 55%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

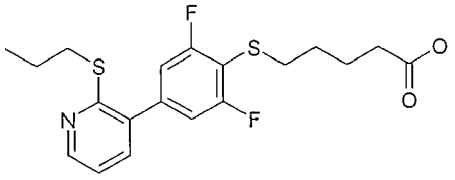
Ejemplo 256: ácido 5-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico



Se usaron éster etílico del ácido 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-pentanoico (0,05 g, 0,12 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 222 y 2-ciclopentilsulfanil-3-yodo-piridina (0,057 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 39 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,014 g, 26%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

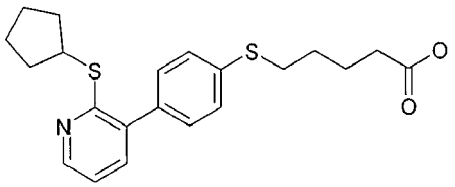
Ejemplo 257: ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico



Se usaron éster etílico del ácido 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-pentanoico (0,05 g, 0,12 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 222 y 3-yodo-2-propilsulfanil-piridina (0,052 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 203 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,023 g, 46%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 258: ácido 5-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico

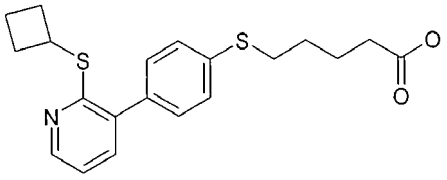


Se usaron éster etílico del ácido 5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-pentanoico (0,05 g,

0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 224 y 2-ciclopentilsulfanil-3-yodo-piridina (0,062 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 39 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,029 g, 54%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

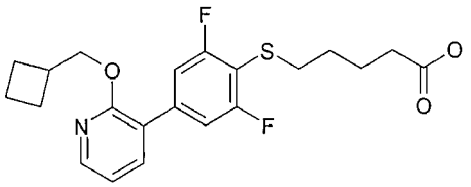
Ejemplo 259: ácido 5-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico



Se usaron éster etílico del ácido 5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-pentanoico (0,05 g, 0,14 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 224 y 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,06 g, 0,2 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,03 g, 58%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

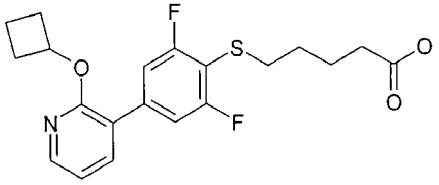
Ejemplo 260: ácido 5-[4-(2-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico



Se usaron éster etílico del ácido 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-pentanoico (0,05 g, 0,12 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 222 y 2-ciclobutilmetoxi-3-yodo-piridina (0,054 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 61 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,019 g, 38%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

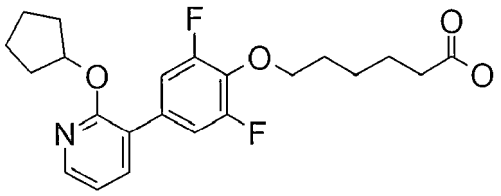
Ejemplo 261: ácido 5-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico



Se usaron éster etílico del ácido 5-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-pentanoico (0,05 g, 0,12 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 222 y 2-ciclobutoxi-3-yodo-piridina (0,052 g, 0,19 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 200 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,019 g, 38%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

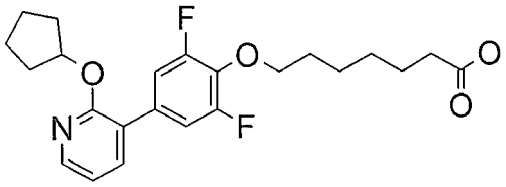
Ejemplo 262: ácido 6-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-hexanoico



Se usaron éster etílico del ácido 6-bromo-hexanoico (46 mg, 0,21 mmol) y 4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenol (50 mg, 0,17 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 55 para reaccionar de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 232 para obtener el compuesto del título (43 mg, 62%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

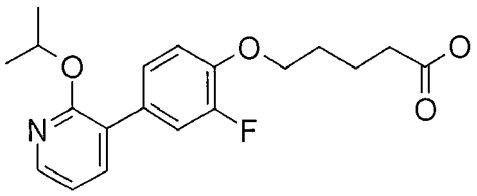
Ejemplo 263: ácido 7-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-heptanoico



Se usaron éster etílico del ácido 7-bromo-heptanoico (49 mg, 0,21 mmol) y 4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenol (50 mg, 0,17 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 55 para reaccionar de la misma manera que en la etapa C del ejemplo de preparación 2 para obtener el compuesto del título (45 mg, 59%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

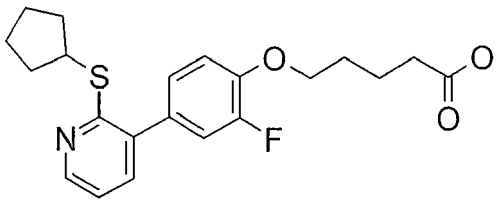
Ejemplo 264: ácido 5-[2-fluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-pentanoico



Se usaron 3-yodo-2-isopropoxi-piridina (0,030 g, 0,11 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 37 y éster etílico del ácido 5-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentanoico (0,042 g, 0,11 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 147 para reaccionar de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,023 g, 58%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 265: ácido 5-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenoxi]-pentanoico

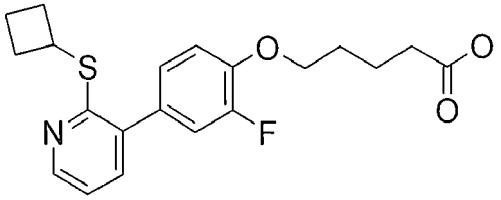


Se usaron 2-ciclopentilsulfanil-3-yodo-piridina (0,030 g, 0,10 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 39 y éster etílico del ácido 5-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentanoico (0,036 g, 0,10 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 147 para reaccionar de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,026 g, 68%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

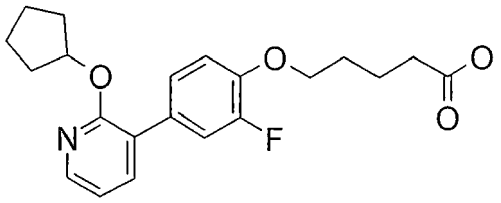
Ejemplo 266: ácido 5-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenoxi]-pentanoico



Se usaron 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,030 g, 0,10 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 y éster etílico del ácido 5-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentanoico (0,038 g, 0,10 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 147 para reaccionar de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,024 g, 62%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

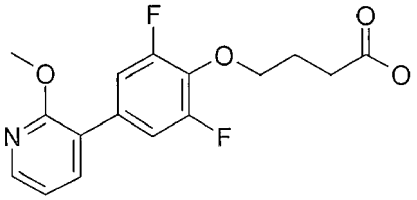
Ejemplo 267: ácido 5-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2-fluoro-fenoxi]-pentanoico



Se usaron 2-ciclopentoxi-3-yodo-piridina (0,030 g, 0,10 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 38 y éster etílico del ácido 5-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-pentanoico (0,038 g, 0,10 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 147 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,026 g, 67%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

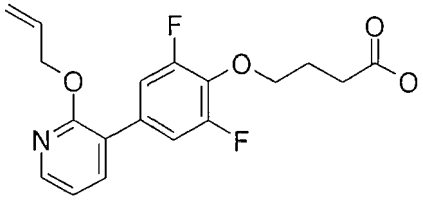
Ejemplo 268: ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico



Se usaron metanol (26 mg, 0,80 mmol) y ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butírico (50 mg, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 56 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (35 mg, 67%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

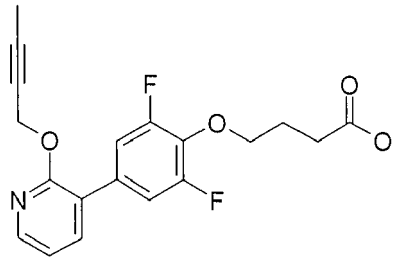
Ejemplo 269: ácido 4-[4-(2-aliloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico



Se usaron prop-2-en-1-ol (47 mg, 0,80 mmol) y ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butírico (50 mg, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 56 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (7 mg, 12%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

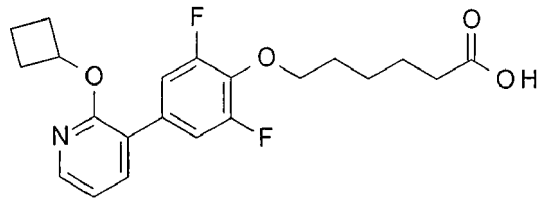
Ejemplo 270: ácido 4-[4-(2-but-2-iniloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico



Se usaron but-2-in-1-ol (47 mg, 0,80 mmol) y ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fluoro-3-piridil)fenoxi]butírico (50 mg, 0,16 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 56 para reaccionar de la misma manera que en el ejemplo de preparación 37 para obtener el compuesto del título (35 mg, 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 271: ácido 6-[4-[2-(ciclobutoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico



Etapa A: 6-[4-[2-(ciclobutoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoato de etilo

Se usaron 2-ciclobutoxi-3-yodo-piridina (0,072 g, 0,26 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 200 y 6-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]hexanoato de etilo (0,11 g, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 146 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,064 g, 59%).

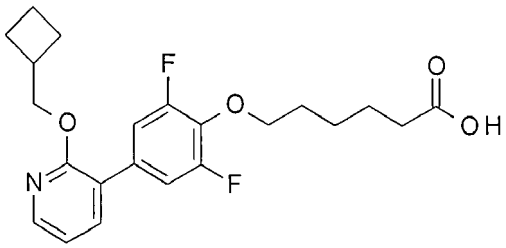
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,11 (1H, m), 7,56 (1H, m), 7,20 (2H, m), 6,93 (1H, m), 5,28 (1H, m), 4,15 (4H, m), 2,49 (2H, m), 2,44 (2H, t), 2,14 (2H, m), 1,82 (3H, m), 1,72 (3H, m), 1,55 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Etapa B: ácido 6-[4-[2-(ciclobutoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico

Se usó 6-[4-[2-(ciclobutoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoato de etilo (0,064 g, 0,15 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,058 g, 97%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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),

Ejemplo 272: ácido 6-[4-[2-(ciclobutilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico



Etapa A: 6-[4-[2-(ciclobutilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoato de etilo

Se usaron 2-ciclobutilmetoxi-3-yodo-piridina (0,076 g, 0,26 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 61 y 6-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]hexanoato de etilo (0,11 g, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 146 para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,058 g, 97%).

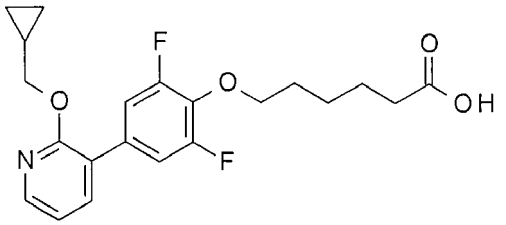
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,14 (1H, m), 7,58 (1H, m), 7,17 (2H, m), 6,95 (1H, m), 4,32 (2H, d), 4,15 (4H, m), 2,80 (1H, m), 2,34 (2H, t), 2,10 (2H, m), 1,92 (4H, m), 1,82 (2H, m), 1,75 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Etapa B: ácido 6-[4-[2-(ciclobutilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico

Se usó 6-[4-[2-(ciclobutilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoato de etilo (0,064 g, 0,15 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,067 g, 99%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 273: ácido 6-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico



Etapa A: 6-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoato de etilo

Se usaron 2-ciclopropilmetoxi-3-yodo-piridina (0,072 g, 0,26 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 40 y 6-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]hexanoato de etilo (0,11 g, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 146 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,075 g, 69%).

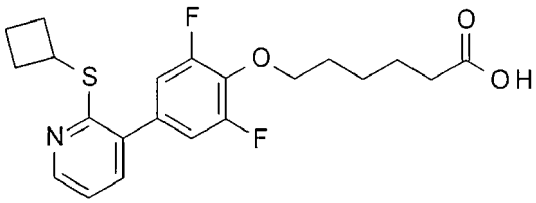
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,12 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,23 (2H, m), 6,94 (1H, m), 4,22 (2H, d), 4,15 (4H, m), 2,34 (2H, t), 1,80 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,26 (4H, m), 0,60 (2H, m), 0,35 (2H, m)

Etapa B: ácido 6-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico

Se usó 6-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoato de etilo (0,075 g, 0,18 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,049 g, 69%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 274: ácido 6-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico



Etapa A: 6-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoato de etilo

Se usaron 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,076 g, 0,26 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 y 6-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]hexanoato de etilo (0,11 g, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 146 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,067 g, 59%).

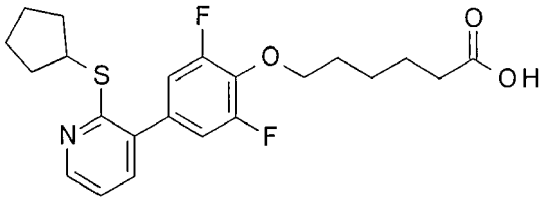
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,41 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,03 (1H, m), 6,95 (2H, m), 4,43 (1H, m), 4,19 (2H, t), 4,14 (2H, q), 2,52 (2H, m), 2,35 (2H, t), 2,06 (4H, m), 1,82 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,55 (2H, m), 1,26 (3H, t)

Etapa B: ácido 6-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico

Se usó 6-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoato de etilo (0,067 g, 0,15 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,057 g, 91%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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)

Ejemplo 275: ácido 6-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico



Etapa A: 6-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoato de etilo

Se usaron 2-ciclopentilsulfanil-3-yodo-piridina (0,079 g, 0,26 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 39 y 6-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]hexanoato de etilo (0,11 g, 0,27 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 146 para reaccionar de la misma manera que en la etapa A del ejemplo 28 para obtener el compuesto del título (0,080 g, 68%).

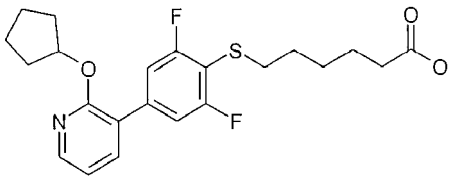
^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,43 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,03 (1H, m), 6,98 (2H, m), 4,20 (2H, t), 4,13 (3H, m), 2,34 (2H, t), 2,20 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,72 (4H, m), 1,65 (2H, m), 1,59 (4H, m), 1,26 (3H, t)

Etapa B: ácido 6-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico

Se usó 6-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoato de etilo (0,080 g, 0,17 mmol) obtenido en la etapa A para reaccionar de la misma manera que en la etapa B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,067 g, 89%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,43 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,03 (1H, m), 6,98 (2H, m), 4,19 (2H, t), 4,10 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)

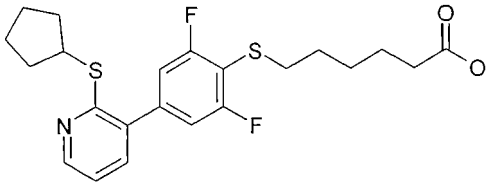
Ejemplo 276: ácido 6-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-hexanoico



Se usaron éster etílico del ácido 6-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-hexanoico (0,05 g, 0,12 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 237 y 2-ciclopentoxi-3-yodo-piridina (0,052 g, 0,18 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 38 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,029 g, 58%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,17 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,16 (2H, d), 6,92 m), 5,52 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).

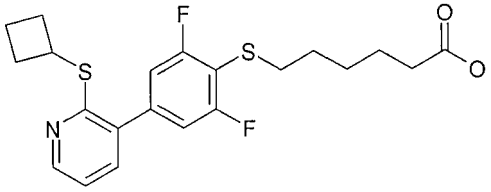
Ejemplo 277: ácido 6-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-hexanoico



Se usaron éster etílico del ácido 6-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-hexanoico (0,05 g, 0,12 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 237 y 2-ciclopentilsulfanil-3-yodo-piridina (0,055 g, 0,18 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 39 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,032 g, 60%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ 8,44 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).

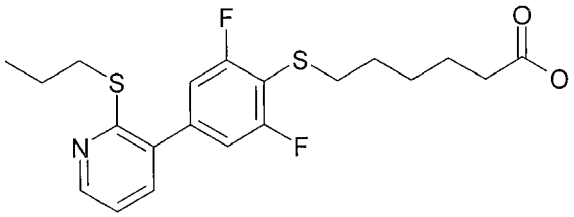
Ejemplo 278: ácido 6-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-hexanoico



Se usaron éster etílico del ácido 6-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-hexanoico (0,05 g, 0,12 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 237 y 2-ciclobutilsulfanil-3-yodo-piridina (0,053 g, 0,18 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 44 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,029 g, 56%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo 279: ácido 6-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-hexanoico



Se usaron éster etílico del ácido 6-[2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilsulfanil]-hexanoico (0,05 g, 0,12 mmol) obtenido en el ejemplo de preparación 237 y 3-yodo-2-propilsulfanil-piridina (0,05 g, 0,18 mmol) obtenida en el ejemplo de preparación 203 para reaccionar secuencialmente de la misma manera que en las etapas A y B del ejemplo 1 para obtener el compuesto del título (0,027 g, 55%).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) 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).

Ejemplo experimental 1: medición de la actividad de agonista de GPR120 (ensayo basado en células)

Se dispensaron células CHO-K1 que expresan Ga16 y hGPR120 en cada pocillo de una placa de 96 pocillos

($3x10^4$ células/100 μl/pocillo) y luego se incubaron en una incubadora con el 5% de CO_2, a 37ºC durante 18 horas. Se trató cada pocillo con 100 μl de disolución de colorante Calcium 5 (Molecular Devices) que incluía DMSO al 2% y luego se incubó en una incubadora con el 5% de CO_2, a 37ºC durante 1 hora. Se prepararon agonistas de GPR120 diluidos en serie hasta una concentración final de DMSO al 0,5% en una placa de 96 pocillos. Se trató cada pocillo con 50 μl de los compuestos agonistas usando el dispositivo Plexstation II, y luego se midió la fluorescencia a 485 nm (excitación), 525 nm (emisión).

La fluorescencia aumentada por los agonistas de GPR120 diluidos en serie se calcula como un valor en porcentaje relativo (%) basándose en la fluorescencia representada por el tratamiento de DMSO al 1% solo. La CE_{50} se refiere a la concentración de agonista que muestra el 50% de fluorescencia máxima aumentada por el tratamiento de agonista. El cálculo de la medición se llevó a cabo usando software estadístico (Prizm).

Los afectos agonistas de los compuestos del ejemplo obtenidos mediante el experimento anterior se muestran en la siguiente tabla 1 con unidad de CE_{50} (μM). La actividad se indica basándose en los siguientes criterios:

A = >20 μM, B = 20~2 μM, C = 2~0,2 μM, D = <0,2 μM

Tal como se muestra en la tabla, la mayoría de los nuevos compuestos según la presente invención tienen efectos agonistas de GPR120 superiores (CE_{50}), menores de 0,2 μM.

[Tabla 1]

Ejemplo	CE_{50}	Ejemplo	CE_{50}	Ejemplo	CE_{50}	Ejemplo	CE_{50}
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		

REIVINDICACIONES

1. Derivado de biarilo, o sal farmacéuticamente aceptable o isómero E o Z, o isómero R o S del mismo, seleccionado de los siguientes compuestos:

ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2-(trifluorometil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[[5-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2-piridil]oxi]pentanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[6-(N-metilanilino)-2-piridil]fenoxi]butírico;

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[6-(2-metil-propenil)-piridin-2-il]-fenoxi}-butírico;

ácido 4-(4-{2-[3-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-ciclopentiloxi]-piridin-3-il}-2,6-difluorofenoxi)-butírico;

ácido 4-[4-(6-fenoxi-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-fenoxi-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[2-cloro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[2-fluoro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclopentilsulfanil-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2-metoxi-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-4-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-[6-(ciclopentoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-dimetil-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-[3-(ciclopentoxi)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-pirrolidin-1-il-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-(2-sec-butilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico

ácido 4-[4-[3-(ciclopentoxi)fenil]-2,3-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[6-(1-piperidil)-2-piridil]fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-(6-anilino-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-[6-(ciclopentilamino)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-[6-(ciclopropilmetilsulfanil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclobutilsulfanil-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-propilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-propoxi-2-piridil)fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-[6-(ciclopropilmetoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2-metil-fenoxi]butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido 4-[4-[6-(ciclobutoxi)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(3-metil-butilsulfanil)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(2-fluoro-etoxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico;

ácido 2-[1-[[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]metil]ciclopropil]acético;

ácido 2-[1-[[4-[3-(ciclobutoxi)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]metil]ciclopropil]acético;

ácido 4-[[6-[3-(ciclobutoxi)fenil]-3-piridil]oxi]butírico;

ácido 4-[[6-[3-(ciclopentoxi)fenil]-3-piridil]oxi]butírico;

ácido 4-(2'-fenoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-[4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-(3,5-difluoro-2'-fenoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-fenoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopropilmetilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopropilmetilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-(3,5-difluoro-2'-isopropoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclobutoxi-3,5-difluoro-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopropilmetoxi-3,5-difluoro-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-(2'-isopropoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopropilmetoxi-bifenil-4-iloxi)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-2-metil-butírico;

ácido 2-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoximetil]-ciclopropanocarboxílico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,5-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclobutilsulfanil-piridin-2-il)-2,5-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-*terc*-butilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 6-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-3-piridil)fenoxi]hexanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isobutil-piridin-2-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-3,5-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico;

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(2-metoxi-etoxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-3-piridil)fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopentilamino)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopropilmetilamino)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[6-(ciclopropilmetilamino)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(isopropilamino)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopropilamino)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[6-(isopropilamino)-2-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[3-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(propilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopropilmetilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(isopropilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopentilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopropilmetilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(propilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(isopropilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclobutilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclobutilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[3-(ciclopropilmetilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[3-(isopropilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(3-pirrolidin-1-ilfenil)fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[3-(ciclobutilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[3-(propilamino)fenil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[5-cloro-2-(ciclopentilamino)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopentilamino)-5-fluoro-fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-(3-ciclopentilfenil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[3-(ciclopentilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopentilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[6-(ciclopentilmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclobutilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[3-(ciclobutilmetil)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[6-(ciclobutilmetil)-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilfenil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-(6-ciclopentil-2-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isobutil-3-piridil)fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-(ciclopentilmetil)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-pirrol-1-il-3-piridil)fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(4-metilpirazol-1-il)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-morfolino-3-piridil)fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidropiran-4-ilmetilamino)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(1-piperidil)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido (4S)-4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido (4R)-4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido (4R)-4-[4-[3-(ciclobutoxi)fenil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido (4R)-4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido (4R)-4-[2,6-difluoro-4-(3-fenoxifenil)fenoxi]pentanoico;

ácido 4-(3'-ciclobutoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido [1-(3,5-difluoro-3'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanilmetil)-ciclopropil]-acético;

ácido 4-(3'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(3'-fenoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3'-ciclopentiloxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3'-propoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclobutoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclopentiloxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-isopropoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-propoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(3'-ciclobutoxi-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3,5-difluoro-3'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-propoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-propoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-isopropilsulfanil-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(6-propilsulfanil-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2-fluoro-4-(6-isopropoxi-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclobutoxi-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclopentiloxi-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclobutilsulfanil-piridin-2-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclobutilsulfanil-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclopentilsulfanil-piridin-2-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentilamino-3-fluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentilamino-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[2'-(ciclopropilmetil-amino)-3,5-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2-fluoro-4-(2-isopropilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(3,5-difluoro-2'-isopropilamino-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3,5-difluoro-2'-propilamino-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(6-ciclobutilsulfanil-piridin-2-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilamino-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2-fluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2-fluoro-4-(2-pirrolidin-1-il-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2-fluoro-4-(2-isopropilamino-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentilamino-3,5'-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentilamino-5'-fluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-5'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-4'-metoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-5'-fluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,5'-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,5,5'-trifluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3-fluoro-4'-metoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,5-difluoro-4'-metoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3-fluoro-2'-isopropoxi-4'-metoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2-fluoro-4-(2-isopropoxi-5-metil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(3,5'-difluoro-2'-isopropoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-6-metil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-(3,3'-difluoro-2'-isopropoxi-5'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3,3'-difluoro-5'-metil-2'-propoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(3-fluoro-2',4'-dipropoxi-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(6'-ciclopentiloxi-3,2'-difluoro-3'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,3'-difluoro-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-(2'-ciclopentiloxi-3,3'-difluoro-5'-metil-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 5-[4-(2-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclopropoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-pentanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 4-[4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 4-[4-[2-(2-dimetilaminoetiloxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenoxi]-butanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclopropilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butanoico;

ácido 4-[4-(2-etilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butanoico;

ácido 4-[4-(2-butilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butanoico;

ácido 4-(2'-ciclopentilamino-bifenil-4-ilsulfanil)-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(3-fenoxifenil)fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[6-[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]-2-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-pentanoico;

ácido 4-[4-[2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(5-metilisoxazol-3-il)oxi-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-[2-[2-(aziridin-1-il)etoxi]-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(3-furilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(2-furilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-[(3-metiloxetan-3-il)metoxi]-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-3-piridil]fenoxi]butanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopropoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(3-hidroxi-ciclopentiloxi)-piridin-3-il]-fenoxi}-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclohexiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isobutoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-piridin-3-il]-2,6-difluoro-fenoxi}-butírico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilsulfanil-3-piridil)fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-3-piridil)fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(6-isopropilsulfanil-2-piridil)fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(6-isopropoxi-2-piridil)fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-tetrahidrofuran-3-iloxi-3-piridil)fenoxi]pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-tetrahidropiran-4-iloxi-3-piridil)fenoxi]pentanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 4-{2-fluoro-4-[2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-piridin-3-il]-fenilsulfanil}-butírico;

ácido 4-{2-fluoro-4-[2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-piridin-3-il]-fenilsulfanil}-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-2-fluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-{2,6-difluoro-4-[2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-il]-fenilsulfanil}-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[4-(2-ciclopentilamino-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-isopropilamino-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-butírico;

ácido 4-{4-[2-(ciclopropilmetil-amino)-piridin-3-il]-2,6-difluoro-fenilsulfanil}-butírico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclobutilmetoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclobutoxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-pentanoico;

ácido 6-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-hexanoico;

ácido 7-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-heptanoico;

ácido 5-[2-fluoro-4-(2-isopropoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenoxi]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2-fluoro-fenoxi]-pentanoico;

ácido 5-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2-fluoro-fenoxi]-pentanoico;

ácido 4-[2,6-difluoro-4-(2-metoxi-piridin-3-il)-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-aliloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 4-[4-(2-but-2-iniloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenoxi]-butírico;

ácido 6-[4-[2-(ciclobutoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico;

ácido 6-[4-[2-(ciclobutilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico;

ácido 6-[4-[2-(ciclopropilmetoxi)-3-piridil]-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico;

ácido 6-[4-(2-ciclobutilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico;

ácido 6-[4-(2-ciclopentilsulfanil-3-piridil)-2,6-difluoro-fenoxi]hexanoico;

ácido 6-[4-(2-ciclopentiloxi-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-hexanoico;

ácido 6-[4-(2-ciclopentilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-hexanoico;

ácido 6-[4-(2-ciclobutilsulfanil-piridin-3-il)-2,6-difluoro-fenilsulfanil]-hexanoico; y

ácido 6-[2,6-difluoro-4-(2-propilsulfanil-piridin-3-il)-fenilsulfanil]-hexanoico.

2. Composición farmacéutica como agonistas de GPR120, que comprende el derivado de biarilo, una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero E o Z, o un isómero R o S del mismo según la reivindicación 1, y un portador farmacéuticamente aceptable.

3. Composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de diabetes, complicaciones de diabetes, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis, osteoporosis o inflamación, que comprende el derivado de biarilo, una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero E o Z, o un isómero R o S del mismo según la reivindicación 1, y un portador farmacéuticamente aceptable.

4. Composición para su uso en la reducción de la glucemia, que comprende el derivado de biarilo, una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero E o Z, o un isómero R o S del mismo según la reivindicación 1, y un portador farmacéuticamente aceptable.

5. Método para preparar una composición para su uso en la prevención o el tratamiento de diabetes, complicaciones de diabetes, obesidad, esteatosis hepática no alcohólica, esteatohepatitis, osteoporosis o inflamación, que comprende la etapa de mezclar el derivado de biarilo, una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero E o Z, o un isómero R o S del mismo según la reivindicación 1 con un portador farmacéuticamente aceptable.