

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07D 213/61 (2011.01) **C07D 413/12** (2011.01)
C07D 417/12 (2011.01) **A61K 31/44** (2011.01)
A61K 31/4427 (2011.01) **A61P 25/00**
(2011.01)
A61P 29/00 (2011.01) **A61P 31/00** (2011.01)
A61P 35/00 (2011.01)

(22) Data de pedido: **2007.12.21**

(30) Prioridade(s): **2006.12.22 US 871689 P**
2007.06.21 US 945470 P

(43) Data de publicação do pedido: **2009.12.02**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.03.30**
124/2011

(73) Titular(es):

LEO PHARMA A/S
INDUSTRI PARKEN 55 2750 BALLERUP DK

(72) Inventor(es):

JAKOB FELDING DK
SIMON FELDBÄK NIELSEN DK

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **ACETOFENONAS SUBSTITUÍDAS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE PDE4**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UM COMPOSTO DE ACORDO COM FÓRMULA: (I); EM QUE X1, X2, X3, X4 E X5 INDEPENDENTEMENTE UNS DOS OUTROS REPRESENTAM -CH- OU N; OU X3, X4 E X5 INDEPENDENTEMENTE UNS DOS OUTROS REPRESENTAM -CH- OU N, E XI E X2 INDEPENDENTEMENTE UM DO OUTRO REPRESENTAM C E FORMAM PARTE DE UM ANEL AROMÁTICO DE 6 MEMBROS ADICIONAL; R1 REPRESENTA HIDROGÉNIO, ALQUILO, ALCENILO, ALCINILO, HALOALQUILO, HIDROXIALQUILO, OU ALQUILCARBONILO, TODOS OS QUAIS SÃO OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDOS; R2 E R3 INDEPENDENTEMENTE REPRESENTAM HIDROGÉNIO, -CH₂-C(O)NR-R', ALQUILO, CICLOALQUILO, ALCENILO, CICLOALCENILO, ALCINILO, HALOALQUILO, HIDROXIALQUILO, HETEROCICLOALCENILO, ALQUILARILO, ALQUILALCOXICARBONILO, ALQUILCARBONILOXI, OU ALCOXIALQUILO, TODOS OS QUAIS SÃO OPCIONALMENTE SUBSTITUÍDOS; R11 REPRESENTA HIDROGÉNIO, HALOGÉNEO, CIANO, AMINO, ALCOXI OU ALQUILAMINO, X1-X5 REPRESENTAM -CH- OU N, INCLUINDO NÓXIDOS, ENANTIÓMEROS E DIASTEREÓMEROS; E SAIS FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEIS, HIDRATOS, OU SOLVATOS DO MESMO. A INVENÇÃO REFERE-SE AINDA PROCESSOS PARA A PREPARAÇÃO DOS DITOS COMPOSTOS, AOS DITOS COMPOSTOS PARAUTILIZAÇÃO EM TERAPÊUTICA, A COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS QUE COMPREENDEM OS DITOS COMPOSTOS, A MÉTODOS DE TRATAMENTO DE DOENÇAS, POR EXEMPLO, DOENÇAS DÉRMICAS, COM OS DITOS COMPOSTOS, E À UTILIZAÇÃO DOS DITOS COMPOSTOS NO FABRICO DE MEDICAMENTOS.

RESUMO**"ACETOFENONAS SUBSTITUÍDAS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE PDE4"**

A presente invenção refere-se a um composto de acordo com fórmula: (I); em que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e X_5 independentemente uns dos outros representam -CH- ou N; ou X_3 , X_4 e X_5 independentemente uns dos outros representam -CH- ou N, e X_1 e X_2 independentemente um do outro representam C e formam parte de um anel aromático de 6 membros adicional; R_1 representa hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, ou alquilcarbonilo, todos os quais são opcionalmente substituídos; R_2 e R_3 independentemente representam hidrogénio, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}-\text{R}'$, alquilo, cicloalquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalcenilo, alquilarilo, alquilalcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, ou alcoxialquilo, todos os quais são opcionalmente substituídos; R_{11} representa hidrogénio, halogéneo, ciano, amino, alcoxi ou alquilamino, X_1-X_5 representam -CH- ou N, incluindo N-óxidos, enantiómeros e diastereómeros; e sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, ou solvatos do mesmo. A invenção refere-se ainda processos para a preparação dos ditos compostos, aos ditos compostos para utilização em terapêutica, a composições farmacêuticas que compreendem os ditos compostos, a métodos de tratamento de doenças, por exemplo, doenças dérmicas, com os ditos compostos, e à utilização dos ditos compostos no fabrico de medicamentos.

DESCRIÇÃO

"ACETOFENONAS SUBSTITUÍDAS ÚTEIS COMO INIBIDORES DE PDE4"

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se a novas acetofenonas substituídas e derivados das mesmas, processos para a preparação das mesmas, aos ditos compostos para utilização em terapêutica, a composições farmacêuticas que compreendem os ditos compostos, a métodos de tratamento de doenças com os ditos compostos, e à utilização dos ditos compostos no fabrico de medicamentos.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

As fosfodiesterases são enzimas que catalisam a hidrólise de AMP cíclico e/ou GMP cíclico em células a 5-AMP e 5-GMP, respectivamente, e como tais são críticas para a regulação celular de níveis de cAMP ou cGMP. Das 11 fosfodiesterases identificadas até o momento, fosfodiesterase (PDE) 4, PDE7 e PDE8 são selectivas para cAMP. A PDE4 é o modulador mais importante de cAMP expresso em células imune e inflamatórias tais como neutrófilos, macrófagos e linfócitos T (Z. Huang e J.A. Mancini, *Current Med. Chem.* 13, 2006, pp. 3253-3262). Como cAMP é um segundo mensageiro chave na modulação de respostas inflamatórias, descobriu-se que a PDE4 regula as respostas inflamatórias de células inflamatórias por meio da modulação de citocinas pró-inflamatórias tais como TNF α , IL-2, IFN- γ , GM-CSF e LTB4. A inibição de PDE4 tornou-se portanto um alvo atractivo para a terapêutica de doenças inflamatórias tais como asma, doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD), artrite reumatóide, dermatite atópica, doença de Crohn etc. (M.D. Houslay *et al.*, *Drug Discovery Today* 10 (22), 2005, pp. 1503-1519). Como pacientes com dermatite atópica (AD) têm actividade de PDE aumentada, a inibição de PDE4 parece também que seria um tratamento viável de AD (*Journal of*

Investigative Dermatology (1986), 87(3), 372-6). A família do gene da PDE4 consiste pelo menos em quatro genes, A, B, C e D, que têm um alto grau de homologia (V. Boswell Smith e D. Spina, Curr. Opin. Investig. Drugs 6(11), 2006, pp. 1136-1141). As quatro isoformas de PDE4 são diferencialmente expressas em tecidos e tipos celulares diferentes. Assim, a PDE4B é predominantemente expressa em monócitos e neutrófilos, mas não em córtex e células epiteliais, enquanto a PDE4D é expressa em pulmão, córtex, cerebelo e células T (C. Kroegel e M. Foerster, Exp. Opin. Investig. Drugs 16(1), 2007, pp. 109-124). Especulou-se que a inibição de PDE4D no cérebro esteja associada aos efeitos adversos encontrados ao administrar inibidores de PDE4 clinicamente, primariamente náusea e êmese, ao passo que a inibição de PDE4B é associada a efeitos anti-inflamatórios (B. Lipworth, Lancet 365, 2005, pp. 167-175). No entanto, não é pensado que os inibidores de PDE desenvolvidos até o momento sejam específicos para quaisquer das quatro isoformas de PDE4. Numerosos inibidores de PDE4 foram estudados para seu efeito terapêutico sobre doenças inflamatórias, primariamente asma e COPD.

O primeiro destes, teofilina, é um inibidor de fosfodiesterase não selectivo fraco utilizado no tratamento de doenças respiratórias tais como asma e COPD. O tratamento com teofilina pode, no entanto, dar causa a tanto efeitos adversos leves como graves, por exemplo, arritmia e convulsões, restringindo a utilidade clínica de teofilina (Kroegel e Foerster, *supra*). Como a fosfodiesterase permaneceu um alvo atractivo para a terapêutica anti-inflamatória, diversos outros, mais inibidores de PDE4 selectivos foram desenvolvidos e investigados num ambiente clínico. O desenvolvimento clínico de muitos dos inibidores de PDE4 de primeira geração tais como rolipram foi descontinuado devido aos

efeitos secundários limitados por dose, primariamente náusea e êmese. Os inibidores de PDE4 de segunda geração com efeitos adversos aparentemente menos pronunciados estão actualmente em ensaios clínicos (Houslay, *supra*). Os inibidores de PDE-4 são, por exemplo, divulgados no documento EP 0771794 e documento EP 0943613. O documento WO95/20578 e o documento WO 96/31476 divulgam 4-substituídos-3,5-dicloropiridinos estruturalmente diferentes que são inibidores de fosfodiesterase de AMP cíclico.

Existe uma necessidade contínua de desenvolver novos inibidores de PDE4 que tenham uma janela terapêutica mais favorável, isto é, menos efeitos adversos, ao mesmo tempo em que retêm seu efeito anti-inflamatório terapêutico. Uma visão geral de ensaios pré-clínicos e clínicos com inibidores de PDE4 selectivos, incluindo tais inibidores que são os objectivos do tratamento de psoríase, foi recentemente dada em *Inflammation & Allergy: Drug Targets*, 2007, 6(1), 17-26.

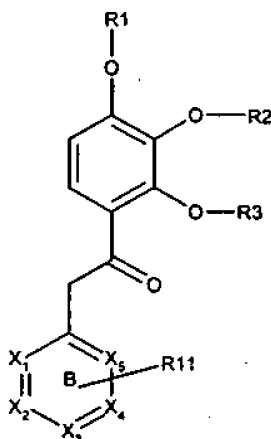
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Os inventores descobriram surpreendentemente que os novos compostos da presente invenção exibem actividade inibitória de PDE4 selectiva (que tem uma actividade >10 vezes reduzida contra PDE 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, ou 11), os quais podem ser úteis como agentes terapêuticos para doenças alérgicas inflamatórias tais como asma brônquica, rinite alérgica, e nefrite; doenças auto-imunes tais como artrite reumatóide, esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, e lúpus eritematoso sistémico; doenças do sistema nervoso central tais como depressão, amnésia, e demência; organopatia associada a refluxo isquémico causada por insuficiência cardíaca, choque, e doenças cerebrovasculares, e similares; diabetes resistente à insulina; feridas; SIDA, e similares.

Os compostos da presente invenção pode também ser benéficos na prevenção, tratamento ou melhora de uma variedade de doenças, tais como patologias ou doenças dérmicas, tais como distúrbios de pele proliferativos e inflamatórios e em particular psoríase, inflamação epidérmica, alopecia, atrofia de pele, atrofia de pele induzida por esteróides, envelhecimento da pele, foto envelhecimento da pele, acne, dermatite, dermatite atópica, dermatite seborreica, dermatite de contacto, urticária, prurido, e eczema.

Os compostos da presente invenção podem também ter propriedades vantajosas tais como citotoxicidade baixa, inibição de HERG reduzida, genotoxicidade baixa, irritação de pele reduzida, propriedades de estabilidade metabólica e propriedades de eliminação metabólica melhoradas, propriedades de distribuição dérmica, características de exposição sistémica após distribuição dérmica, todas as quais podem torná-los especialmente adequados para serem utilizados como ingredientes farmacêuticos activos em formulações de fármacos para o tratamento de doenças dérmicas.

Consequentemente, a presente invenção refere-se a um composto de acordo com fórmula I



I

em que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e X_5 independentemente um do outro representam -CH- ou N;

ou X_3 , X_4 e X_5 independentemente um do outro representam -CH- ou N, e X_1 e X_2 independentemente um do outro representam C e formam parte de um anel aromático de 6 membros adicional;

em que R_1 representa alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, ou alquilcarbonilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_4 , ou R_1 representa hidrogénio;

R_2 representa alquilo, cicloalquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalcenilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilalcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, ou alcoxialquilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_5 ; ou R_2 representa hidrogénio ou $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9-\text{R}_{12}$;

R_3 representa alquilo, cicloalquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalcenilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilalcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, ou alcoxialquilo,

todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_6 ; ou R_3 representa hidrogénio, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ heterocicloalquilo ou $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9-\text{R}_{12}$;

R_4 representa hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, halogéneo, oxo, alcoxi, hidroxí, ou haloalquilo;

R_5 representa alquilarilo, carboxi, alquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxicarboniloxi, alcoxicarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, um anel heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, hidroxí, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarboniloxi, ou amino, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_7 ; ou R_5 representa hidrogénio, oxo, halogéneo, ciano, ou nitro;

R_6 representa alquilarilo, carboxi, alquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxicarboniloxi, alcoxicarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, um anel heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, arilcarbonilo, hidroxí, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, ou amino, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_8 ; ou R_6 representa hidrogénio, oxo, halogéneo, ciano, ou nitro;

R_7 representa alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, alcinilo, alcoxi, haloalquilo, alquiltio, heterocicloalcenilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilcarbonilo, heteroarilo, ariloxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, amino, hidroxí, ou carboxi; todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais

substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_{10} ; ou R_7 representa hidrogénio, halogéneo, ou oxo;

R_8 representa alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, alcinilo, alcoxi, haloalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, heterocicloalcenilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilcarbonilo, heteroarilo, ariloxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, amino, hidroxí, ou carboxi; todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_{10} ; ou R_8 representa hidrogénio, halogéneo, ou oxo;

R_9 representa hidrogénio, alquilo, haloalquilo, ou hidroxialquilo;

R_{10} representa hidrogénio, alquilo, oxo, hidroxí, halogéneo, carboxi, amino, alcoxi, haloalquilo, ou hidroxialquilo;

R_{11} representa um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de hidrogénio, halogéneo, ciano, amino, alquilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, ciano, ou alcoxi;

R_{12} representa alquilarilo, arilalquilo, carboxi, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxicarboniloxi, alcoxicarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, um anel heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, hidroxí, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarboniloxi, ou amino, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_8 , ou R_{12} representa hidrogénio;

com a condição de que R_1 , R_2 e R_3 não podem ser todos metilo;

com a condição de que quando R_2 e R_3 forem ambos hidrogénio, R_1 não pode ser metilo ou hidrogénio;

com a condição de que quando R₁ for metilo ou hidrogénio, R₂ é metilo e R₃ é hidrogénio, então o anel B não pode ser fenilo; e sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, N-óxidos ou solvatos do mesmo.

Em outro aspecto, a invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula geral I como foi definido no presente documento juntamente com um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável ou transportadores farmaceuticamente aceitáveis, opcionalmente juntamente com um ou mais outros compostos terapeuticamente activos.

Em ainda outro aspecto, a invenção refere-se à utilização de um composto de acordo com fórmula I como foi definido no presente documento, e sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, N-óxidos ou solvatos do mesmo, no fabrico de um medicamento para a profilaxia, tratamento ou melhora de patologias ou doenças dérmicas, ou distúrbios de feridas cutâneas agudas ou crónicas.

Em ainda outro aspecto, a presente invenção refere-se a um método para a preparação ou fabrico de um composto de fórmula geral I que compreende um método como é descrito em qualquer parte no presente documento, tal como o método a), b), c) d), ou tal como qualquer um dos métodos ou procedimentos gerais descritos nos exemplos ou preparações no presente documento, e opcionalmente processamento posterior de um composto obtido, para dar um composto de fórmula geral I como é definido em qualquer parte no presente documento.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O termo "radical de hidrocarboneto" pretende-se que indique um radical que contém somente átomos de hidrogénio e carbono, pode conter um ou mais ligações carbono-carbono duplas e/ou triplas, e pode compreender fracções cíclicas em combinação com fracções ramificadas ou lineares. O dito hidrocarboneto compreende 1-20 átomos de carbono, e

preferentemente compreende 1-12, por exemplo, 1-6, por exemplo, 1-4, por exemplo, 1-3, por exemplo, 1-2 átomos de carbono. O termo inclui alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, alcinilo e arilo, como é indicado a seguir.

O termo "arilo" pretende-se que indique um radical de anéis carbocíclicos aromáticos que compreendem 6-20 átomos de carbono, tais como 6-14 átomos de carbono, preferentemente 6-10 átomos de carbono, em particular anéis de 5 ou 6 membros, incluindo anéis carbocíclicos fusionados com pelo menos um anel aromático, tal como fenilo, naftilo, indenilo e indanilo.

O termo "heteroarilo" pretende-se que indique radicais de anéis aromáticos heterocíclicos que compreendem 1-6 heteroátomos (seleccionados de O, S e N) e 1-20 átomos de carbono, tais como 1-5 heteroátomos e 1-10 átomos de carbono, tais como 1-5 heteroátomos e 1-6 átomos de carbono, tais como 1-5 heteroátomos e 1-3 átomos de carbono, em particular anéis de 5 ou 6 membros com 1-4 heteroátomos seleccionados de O, S e N, incluindo anéis bicíclicos fusionados com 1-4 heteroátomos, e em que pelo menos um anel é aromático, por exemplo, piridilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, tiadiazolilo, oxodiazolilo, tetrazolilo, furanilo, piridilo, tiazolilo, benzooxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, thienilo, pirazinilo, isotiazolilo, benzimidazolilo, e benzofuranilo.

No presente contexto, o termo "alquilo" pretende-se que indique um radical obtido quando um hidrogénio átomo é removido de um hidrocarboneto. O dito alquilo compreende 1-20, preferentemente 1-12, tal como 1-6, tal como 1-4 ou tal como 1-3 átomos de carbono. O termo inclui as subclasses alquilo normal (n-alquilo), alquilo secundário e terciário, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo.

O termo "cicloalquilo" pretende-se que indique um radical cicloalcano saturado que compreende 3-20 átomos de carbono, preferentemente 3-10 átomos de carbono, em particular 3-8 átomos de carbono, tais como 3-6 átomos de carbono, incluindo anéis bicíclicos fusionados, por exemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ou cicloheptilo.

O termo "heterocicloalquilo" pretende-se que indique um radical cicloalcano como foi descrito anteriormente, em que um ou mais átomos de carbono são substituídos por heteroátomos, que compreende 1-20 átomos de carbono, por exemplo, 2-5 ou 2-4 átomos de carbono, que compreende ainda 1-6 heteroátomos, preferentemente 1, 2, ou 3 heteroátomos, seleccionados de O, N, ou S, por exemplo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, [1,3]dioxolanilo e [1,3]dioxolilo, ou incluindo anéis bicíclicos fusionados com 1-4 heteroátomos, em que pelo menos um anel compreende um heteroátomo, e em que o outro anel pode, por exemplo, ser um anel carbocíclico, por exemplo, isoindolilo.

O termo "alcenilo" pretende-se que indique um radical de hidrocarboneto mono-, di-, tri-, tetra- ou pentainsaturado que compreende 2-10 átomos de carbono, em particular 2-6 átomos de carbono, tais como 2-4 átomos de carbono, por exemplo, etenilo, propenilo (alilo), metilbutenilo, butenilo, pentenilo ou hexenilo.

O termo "cicloalcenilo" pretende-se que indique radicais de hidrocarbonetos cíclicos não aromáticos mono-, di- tri- ou tetrainsaturado, que compreendem 3-20 átomos de carbono, incluindo anéis bicíclicos fusionados, tipicamente que compreendem 3-10 átomos de carbono, tais como 3, 4, ou 6 átomos de carbono, por exemplo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo.

O termo "heterocicloalcenilo" pretende-se que indique um radical cicloalceno como foi descrito anteriormente, em

que um ou mais átomos de carbono são substituídos por heteroátomos, que compreende 1-20 átomos de carbono, por exemplo, 2-4 átomos de carbono, que compreende ainda 1-6 heteroátomos, preferentemente 1, 2, ou 3 heteroátomos, seleccionados de O, N, ou S, incluindo anéis bicíclicos fusionados com 1-4 heteroátomos, em que pelo menos um anel compreende um heteroátomo e em que o outro anel pode, por exemplo, ser um anel carbocíclico, por exemplo, dihidrofuranilo, ou 2,5-dihidro-1H-pirrolilo.

O termo "alcinilo" pretende-se que indique um radical de hidrocarboneto que compreende 1-5 ligações C-C triplas e 2-20 átomos de carbono, tipicamente que compreende 2-10 átomos de carbono, em particular 2-6 átomos de carbono, tais como 2-4 átomos de carbono, por exemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo ou hexinilo.

O termo "halogéneo" pretende-se que indique um substituinte do sétimo grupo principal da tabela periódica, tal como flúor, cloro e bromo.

O termo "haloalquilo" pretende-se que indique um alquilo grupo como foi definido anteriormente substituído com um ou mais átomos de halogéneo como foi definido anteriormente, por exemplo, flúor ou cloro, tal como difluorometilo, ou trifluorometilo.

O termo "alcoxi" pretende-se que indique um radical da fórmula $-OR'$, em que R' é alquilo como foi indicado anteriormente, por exemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.

O termo "hidroxialquilo" pretende-se que indique um grupo alquilo como foi definido anteriormente substituído com um ou mais hidroxí, por exemplo, hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo.

O termo "amino" pretende-se que indique um radical da fórmula $-NR''_2$, em que cada R'' independentemente representa hidrogénio, ou um radical de hidrocarboneto como foi indicado anteriormente, por exemplo, $-NH_2$, dimetilamino, -

NHMe, -NH₂Et, *terc*-butilamino. O termo "alquiltio" pretende-se que indique um radical da fórmula -S-R', em que R' é alquilo como foi indicado anteriormente, por exemplo, -SMe.

O termo "alcoxicarbonilo" pretende-se que indique um radical da fórmula -C(O)-O-R', em que R' é alquilo como foi indicado anteriormente, por exemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, *n*-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo etc.

O termo "aminocarbonilo" pretende-se que indique um radical da fórmula -C(O)-NR''₂, em que cada R'' é como foi indicado anteriormente.

O termo "alquilcarbonilamino" pretende-se que indique um radical da fórmula -NR''-C(O)-R', em que R' é alquilo como foi indicado anteriormente, e cada R'' é como foi indicado anteriormente.

O termo "alquilcarbonilo" pretende-se que indique um radical da fórmula -C(O)-R', em que R' é alquilo como foi indicado anteriormente, por exemplo, acetilo.

O termo "alquilcarboniloxi" pretende-se que indique um radical da fórmula -O-C(O)-R', em que R' é alquilo como foi indicado anteriormente.

O termo "alcoxicarboniloxi" pretende-se que indique um radical da fórmula -O-C(O)-O-R', em que R' é alquilo como foi indicado anteriormente.

O termo "anel heterocíclico" pretende-se que inclua as definições heteroarilo, heterocicloalquilo e heterocicloalcenilo como foi definido anteriormente, incluindo sistemas de anel anelados um com o outro ou com hidrocarbonetos cíclicos, por exemplo, 2,5-dihidrobenczo(b)dioxocina, 2,3,5,8-tetrahidro-[1,4]dioxocina, 5,8-dihidro-[1,4]dioxocina, 2,3-dihidro-1H-isoindole.

O termo "alquilarilo" pretende-se que indique um radical arilo como foi definido anteriormente, que é substituído com um radical alquilo como foi definido

anteriormente, por exemplo, tolilo (=toloilo), etilbenzeno, etc.

O termo "arilalquilo" pretende-se que indique um radical alquilo como foi definido anteriormente, que é substituído com um radical arilo como foi definido anteriormente, por exemplo, benzilo, feniletilo, naftilmetilo, etc.

O termo "alcoxialquilo" pretende-se que indique um radical alquilo como foi definido anteriormente, que é substituído com um radical alcoxi como foi definido anteriormente, isto é, $-R'-O-R'$, em que cada R' é alquilo, igual ou diferente, como foi indicado anteriormente, por exemplo, metoximetilo, etoximetilo.

O termo "ariloxi" pretende-se que indique $-O-R''$, em que R'' é arilo como foi indicado anteriormente, por exemplo, fenoxi.

O termo "arilcarbonilo" pretende-se que indique $-C(O)-R'''$, em que R''' é um radical arilo como foi definido anteriormente, por exemplo, benzoilo, naftilcarbonilo.

O termo "alquilalcoxycarbonilo" pretende-se que indique $-R'-C(O)-O-R'$, em que cada R' é alquilo, igual ou diferente, como foi indicado anteriormente, por exemplo, *terc*-butoxicarbonilmetilo, metoxicarbonilmetilo.

O termo "sal farmaceuticamente aceitável" pretende-se que indique sais preparados por meio da reacção de um composto de fórmula I com um ácido orgânico ou inorgânico adequado, tal como ácido clorídrico, bromídrico, iodrídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico, acético, 2,2-dicloroacético, adípico, ascórbico, L-aspartico, L-glutámico, galactárico, láctico, maléico, L-málico, ftálico, cítrico, propiónico, benzóico, glutárico, glucónico, D-glucurónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, malónico, tartárico, benzenosulfónico, etano-1,2-disulfónico, 2-hidroxi etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, sulfámico ou fumárico. Os sais

farmaceuticamente aceitáveis de compostos de fórmula I podem também ser preparados por meio da reacção com uma base adequada tal como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de magnésio, hidróxido de cálcio, hidróxido de prata, amónia ou similares, ou aminas não tóxicas adequadas, tais como alquilaminas de cadeia curta, por exemplo, trietilamina, hidroxi-alquilaminas de cadeia curta, por exemplo 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-amina, cicloalquilaminas, por exemplo, diciclohexilamina, ou benzilaminas, por exemplo, N,N'-dibenziletilenediamina, e dibenzilamina, ou L-arginina ou L-lisina. Os sais obtidos por meio da reacção com uma base adequada incluem, mas não são limitados a sais de sódio, sais de colina, sais de 2-(dimetilamino)-etanol, sais de 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, sais de L-lisina, sais de N-(2-hidroxi-etil)-pirrolidino, sais de etanolamina, sais de potássio, sais de tetrabutilamónio, sais de benziltrimetilamónio, sais de cetiltrimetilamónio, sais de tetrametilamónio, sais de tetrapropilamónio, sais de tris(hidroxi-metil)aminometano, sais de N-metil-D-glucamina, sais de prata, sais de benzetónio, e sais de trietanolamina.

O termo "solvato" pretende-se que indique uma espécie formada por meio da interacção entre um composto, por exemplo, um composto de fórmula I, e um solvente, por exemplo, álcool, glicerol ou água, em que as ditas espécies estão numa forma sólida. Quando água é o solvente, a dita espécie é denominada como um hidrato.

Os compostos da invenção que compreendem grupos hidroxilo livres ou grupos de ácido carboxílico livres podem também existir na forma de ésteres farmaceuticamente aceitáveis que podem ser limpos fisiologicamente, e como tal estão incluídos dentro do âmbito da presente invenção. Tais ésteres farmaceuticamente aceitáveis são preferentemente derivados de éster de pró-fármaco, tais sendo convertíveis por meio de solvólise ou clivagem sob

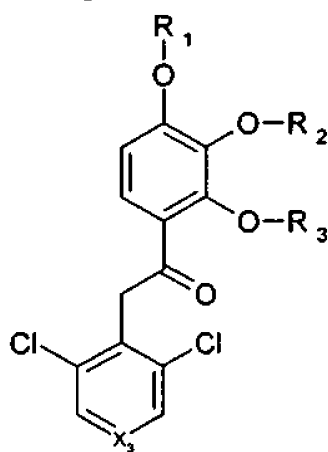
condições fisiológicas para os correspondentes compostos da invenção que compreendem grupos hidroxilo livres ou grupos de ácido carboxílico livres respectivamente, por exemplo, hidrolisáveis *in vivo*.

Formas de realização da presente invenção

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, o anel B representa piridilo, pirazinilo, quinolilo, pirimidinilo ou piridazinilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes iguais ou diferentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, ciano, metoxi, $-NH_2$ ou $aminoC_{1-4}$.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, o anel B, opcionalmente substituído com R_{11} , representa 2-(6-cloro-pirazinilo), 2-pirazinilo, 4-(3-bromo-piridilo), 4-(3,5-dibromo-piridilo), 4-(6-cloro-pirimidinilo), 2-(4-cloro-piridilo), 3-(2-cloro-piridilo), 4-(2-metoxi-piridilo), 4-(2-ciano-piridilo), 3-piridazinilo, 4-(2-*terc*-butilamino-3,5-dicloro-piridilo), 4-(2-amino-3,5-dicloro-piridilo), 4-(3,5-dicloro-piridilo), 2-(3-bromo-pirazinilo), 4-piridilo, 4-quinolilo ou 4-(3,5-dicloro-1-oxi-piridilo).

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, a fórmula I representa a fórmula geral Iz,



Iz

em que X_3 representa $-\text{CH}-$ ou N , e em que R_1 , R_2 , e R_3 são como é definido em qualquer parte no presente documento.

Numa ou mais formas de realização preferidas da presente invenção, R_1 representa alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, ou alquilcarbonilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_4 , e/ou

R_2 representa alquilo, cicloalquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalcenilo, alquilarilo, alquilalcoxicarbonilo, arilalquilo, alquilcarboniloxi, ou alcoxialquilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_5 ; ou R_2 representa $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9-\text{R}_{12}$.

Numa ou mais formas de realização preferidas da presente invenção, R_1 representa metilo ou etilo.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_2 representa alquil C_1-C_6 , alcenil C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 alquil C_1-C_6 , hidroxialquil C_1-C_6 , haloalquil C_1-C_6 , alcinil C_1-C_6 , cicloalquil C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 aril C_6-C_{10} , alquilalcoxi C_1-C_6 carbonil C_1-C_6 ou alquilcarboniloxi C_1-C_6 , todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_5 .

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_2 representa metilo, etilo, propilo, *terc*-butoxicarbonil-metilo, alilo, difluorometilo, etilbenzeno, metilbenzeno, butenilo, hidroxietilo, etilfenilo, tolilo, pentenilo, metoxietilo, butinilo, propinilo, ciclopentilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_5 ,

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_2 representa ciclopropilo, metilciclopropilo,

ciclopentilo, metilo, etilo, propilo, ou alilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de hidroxí, flúor, ou alcoxi.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_3 representa metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hidroxietilo, hexilo, butenilo, pentenilo, alilo, butinilo, metilbenzeno, etilbenzeno, tolilo, toluoilo, propilbenzeno, metilnaftilo, etilnaftilo, metilcarbonilmetoxi, metilcarboniletoxi, metoxietilo, metoxipropilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_6 , todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_8 , ou R_3 representa hidrogénio, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{heterocicloalquilo}$ ou $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9-\text{R}_{12}$.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_3 representa metilo, etilo, propilo, ou alilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de hidroxí, flúor, ou alcoxi.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_5 representa metilo, *terc*-butoxi, etenilo, ciclopropilo, propenilo, fenilo, butenilo, propinilo, etilhidroxí, etinilo, alilo, etilo, ou metoxi, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_7 , ou R_5 representa hidrogénio, oxo, cloro, flúor, ou hidroxí.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_6 representa etenilo, metilo, *terc*-butoxi, isoxazolilo, metoxi, propinilo, butenilo, fenilo, piridilo, benzoxazolilo, tiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, etoxi, tiofenilo, propilo, etilo, butilo, pentilo, alilo,

isopropoxi, isopropilo, naftilo, ciclohexilo, hidroxí, ciclopentilo, fenoxi, tolilo, toluoilo, benzoilo, carbonilnaftaleno, etilbenzeno, quinolinilo, $-NH_2$, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, carbamoilo, isoindole, metilamina, pirrolidilo, morfolinilo, metilsulfonilo, metilsulfinilo, butilamina, propilamina, etilamina, cicloheptilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, indanilo, ou etoxietilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_8 , ou R_6 representa hidrogénio, oxo, flúor, cloro, ou ciano.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_8 representa metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo, ciclopropilo, etoxi, metoxi, alilo, etenilo, etoxycarbonilo, hidroxí, naftilo, ciclohexilo, metoxycarbonilo, fenoxi, isopropoxi, $-NH_2$, metilamina, pirrolidinilo, morfolinilo, metilsulfonilo, metilsulfinilo, cicloheptilo, ciclopentilo, hidroximetilo, hidroxietilo, dimetilamino, furanilo, piridilo, tolilo, piperidinilo, acetilo, tiofenilo, cicloheptilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_{10} , ou R_8 representa hidrogénio, oxo, cloro, bromo, flúor, ciano, ou trifluorometilo.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_9 representa hidrogénio, metilo, ou etilo.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_{10} representa hidrogénio, oxo, metilo, hidroxí, flúor, ciano, cloro, ou metoxi.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_2 representa metilo.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_1 e R_2 ambos representam metilo.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_1 e R_3 representam metilo e/ou difluorometilo.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_3 representa $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}-R_{12}$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ -heterocicloalquilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -fenil- R_6 , ou $-\text{CH}_2$ -fenil- R_6 .

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_2 e/ou R_3 representa - CH_2COOH , metilo, hidrogénio, alilo, etilo, *terc*-butoxicarbonilmetilo, difluorometilo, 3-metil-5-metilisoxazole, 2-metoxi-etano, 2-butino, 2-metil-2-buteno, 2-feniletano, benzilo, 2-metil-1,3-benzoxazole, 4-metil-2-metiltiazole, 2-metil-5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazole, 3-metil-[1,2,4]oxadiazole, acetato de etilo, 4-clorobenzilo, 5-cloro-2-metil-tiofeno, fenox-yetano, (4-metilfenil)etano, 3-fenilpropano, (3-metoxifenil)etano, (4-metoxifenil)etano, (3-bromofenil)etano, (2-metoxifenil)etano, (4-fluorofenil)etano, (2-fluorofenil)etano, (3,4-dimetoxiphenil)etano, acetato de benzilo, acetato de isopropilo, éster metílico do ácido 3-metil benzóico, 3-metil-butano, 1-hexilo, but-1-eno, pent-1-eno, 1-propilo, 1-butilo, 2-metil-propano, éster etílico do ácido butírico, 4-metil-benzilo, 3-cloro-benzilo, propoxibenzeno, 1-(4-metoxifenil)-etanona, 4-metil-benzonitrilo, 2-metil-naftaleno, 1-pentilo, metil-ciclohexano, 3-metil-benzonitrilo, 1-etoxi-4-cloro-benzeno, 2-etil-butano, 2-hidroxi-etano, éster metílico do ácido 4-metil benzóico, 1-naftalen-2-il-etanona, 2,5-dimetoxi-fenil-etanona, 1-p-tolil-etanona, 4-fluoro-benzilo, 2-fluoro-benzilo, 5-trifluorometil-benzilo, 5-trifluorometoxi-benzilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-benzilo, 1-(2-metoxi-fenil)-etanona, 1-(2,4-dimetil-fenil)-etanona, 4-cloro-benzilo, 2-difluorometoxi-benzilo, 4-isopropil-benzilo, 2-fluoro-6-trifluorometil-benzilo, 2,3-difluoro-4-metil-benzilo, 2-metil-benzilo, 3-metil-benzilo, pent-2-eno, 6-metil-2-metil-quinolina, 2-cloro-benzilo, 3-metoxi-benzilo, 4-metoxi-benzilo, (3-Cloro-fenil)-etano, 5-metil-hexano, etil-ciclohexano, éster etílico do ácido pentanóico, (propoximetil)-benzeno, acetamida, 2-etil-

isoindole-1,3-diona, 2-propil-iso-indole-1,3-diona, N-metil-acetamida, metil-ciclopropano, but-1-eno, 4-il-but-1-eno, 2-metil-pent-2-eno, etanol, benzilo, pent-2-eno, 2-metoxi-etano, but-2-ino, propino, acetato, 1-pirrolidin-1-il-etanona, N-benzilacetamida, 1-morfolin-4-il-etanona, N-fenil-acetamida, N-metil-N-fenil-acetamida, N-(3-hidroxi-3-metil-butil)-acetamida, N-n-propil-acetamida, N-etil-acetamida, N-isopropil-acetamida, N-butil-acetamida, N-ciclopentil-acetamida, N-(3-metil-butil)-acetamida, N-(4-metoxi-benzil)-acetamida, N-(2,2-dimetilpropil)-acetamida, N-ciclohexil-acetamida, N-(3-metoxi-benzil)-acetamida, N-cicloheptil-acetamida, N-(2-metoxi-benzil)-acetamida, N-ciclohex-ilmetil-acetamida, N-(2-hidroxi-etil)-acetamida, N-(1-feniletal)-acetamida, N-(3-hidroxi-propil)-acetamida, N-(2-metoxi-etil)-acetamida, N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida, N-(3-dimetilamino-propil)-acetamida, N-(1-fenil-etil)-acetamida, N-(3-isopropoxi-propil)-acetamida, N-furan-2-ilmetil-acetamida, N-piridin-2-ilmetil-acetamida, N-piridin-3-ilmetil-acetamida, N-(2-fenoxi-etil)-acetamida, N-piridin-4-ilmetil-acetamida, N-(4-etil-benzil)-acetamida, N-(3,5-difluoro-benzil)-acetamida, N-(2,3-difluoro-benzil)-acetamida, N-(2-piridin-2-il-etil)-acetamida, N-(2-metil-benzil)-acetamida, N-(3-fluoro-benzil)-acetamida, N-(3-metil-benzil)-acetamida, N-(4-metil-benzil)-acetamida, N-fenetil-acetamida, N-(2-piridin-4-il-etil)-acetamida, N-(3-fenil-propil)-acetamida, N-(2-cloro-benzil)-acetamida, N-(2-piperidin-1-il-etil)-acetamida, N-(3-cloro-benzil)-acetamida, N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida, N-(4-cloro-benzil)-acetamida, N-(2-piridin-3-il-etil)-acetamida, N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida, N-(2-acetilamino-etil)-acetamida, (R)-N-(2-hidroxi-2-feniletal)-acetamida, (S)-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-acetamida, N-tiofen-2-ilmetil-acetamida, N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-acetamida, N-(2-hidroxi-indan-1-il)-acetamida, N-cicloheptilmetil-acetamida, N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida, N-(4-

dimetilamino-butil)-acetamida, ciclopentan, ciclopropilmetilo, etilo, fenil-etano, éster benzílico do ácido acético, 2-metil-benzonitrilo, (1-oxi-piridin-4-il)etano, (4-piridil)etano, (3-piridil)etano, (2-piridil)etano, (4-benzonitrilo) etano, (4-metilsulfinil-fenil)etano, (4-metilsulfonil-fenil)etano, 1-fenil-propano, 2-fenil-propano ou 1-metil-2-fenil-etano.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_{12} representa alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, alquilcarbonilamino, todos os quais são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes iguais ou diferentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, heteroarilo, ariloxi, amino, hidroxil, halogénio, oxi, todos os quais são opcionalmente substituídos com oxo ou hidroxilo, ou R_{12} representa hidrogénio;

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_{12} representa metilo, etilo, 1-propilo, ou 2-propilo, opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de flúor, cloro, bromo, ou metilo; ou R_{12} representa hidrogénio.

Em ainda outra forma de realização, a presente invenção refere-se a um composto de fórmula geral Iz, em que X_3 representa CH, R_1 e R_2 forem ambos metilo, e R_3 é como é descrito em qualquer parte no presente documento.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_1 e R_2 não podem ser ambos hidrogénio.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, R_2 e/ou R_3 são como descritos em qualquer parte nos seguintes compostos exemplificados.

A presente invenção inclui todas as formas de realização em que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} e R_{12} são combinados em qualquer combinação como é descrito em qualquer parte no presente documento.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, os compostos de estrutura geral I têm um peso molecular inferior a 800 Dalton, tal como inferior a 750 Dalton, por exemplo, inferior a 700 Dalton, ou inferior a 650, 600, 550, ou 500 Dalton.

Em particular, os compostos de fórmula I podem ser seleccionados de

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (composto 101),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-hidroxi-2,4-dimetoxi-fenil)-etanona (composto 102),

1-(2-Aliloxi-3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 103),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dietoxi-4-metoxi-fenil)-etanona (composto 104),

éster *terc*-butílico do ácido {2-*terc*-Butoxicarbonilmetoxi-6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-3-metoxi-fenoxi}-acético (composto 105),

1-(2,3-Bis-aliloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 106),

1-(2,3-Bis-difluorometoxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 107),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-fenil]-etanona (composto 108),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona (composto 109),

1-(2-But-2-iniloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 110),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-but-2-eniloxi)-fenil]-etanona (composto 111),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona (composto 112),

1-(2-Benziloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 113),

1-(2-Aliloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3, 5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 114),
 1-[2-(Benzooxazol-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 115),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-etanona (composto 116),
 1-[2-(5-Ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 117),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-([1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-fenil]-etanona (composto 118),
 éster etílico do ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (composto 119),
 1-{2-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 120),
 1-[2-(5-Cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 121),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-etanona (composto 122),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-p-tolil-etoxi)-fenil]-etanona (composto 123),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-fenil-propoxi)-fenil]-etanona (composto 124),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(3-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-etanona (composto 125),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-etanona (composto 126),
 1-{2-[2-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 127),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-etanona (composto 128),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 129),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(2-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 130),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 131),
 éster benzílico do ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (composto 132),
 éster isopropílico do ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (composto 133),
 éster metílico do ácido 3-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzóico (composto 134),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-butoxi)-fenil]-etanona (composto 135),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hexiloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (composto 136),
 1-(2-But-3-eniloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 137),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-pent-4-eniloxi-fenil)-etanona (composto 138),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-propoxi-fenil)-etanona (composto 139),
 1-(2-Butoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 140),
 2-(3, 5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-isobutoxi-3,4-di metoxi-fenil)-etanona (composto 141),
 éster etílico do ácido 4-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-butírico (composto 142),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(4-metil-benziloxi)-fenil]-etanona (composto 143),
 1-[2-(3-Cloro-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 144),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-etanona (composto 145),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-fenil}-etanona (composto 146),

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzonitrilo (composto 147),
 4-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzonitrilo (composto 148),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-etanona (composto 149),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-pentiloxi-fenil)-etanona (composto 150),
 1-(2-Ciclohexilmetoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 151),
 3-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzonitrilo (composto 152),
 1-(2-[2-(4-Cloro-fenoxi)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 153),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-etil-butoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 154),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 155),
 éster metílico do ácido 4-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzóico (composto 156),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-naftalen-2-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-etanona (composto 157),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 158),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-oxo-2-p-tolil-etoxi)-fenil]-etanona (composto 159),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(4-fluoro-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 160),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-fluoro-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 161),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-trifluorometil-benziloxi)-fenil]-etanona (composto 162),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-trifluorometoxi-benziloxi)-fenil]-etanona (composto 163),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 164),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-fenil}-etanona (composto 165),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(2,4-dimetil-fenil)-2-oxo-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 166),

1-[2-(4-Cloro-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 167),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-difluorometoxi-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 168),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(4-isopropil-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 169),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-fluoro-6-trifluorometil-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 170),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2,3-difluoro-4-metil-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 171),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-benziloxi)-fenil]-etanona (composto 172),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-benziloxi)-fenil]-etanona (composto 173),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-pent-2-eniloxi-fenil)-etanona (composto 174),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-quinolin-6-ilmetoxi)-fenil]-etanona (composto 175),

1-[2-(2-Cloro-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 176),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metoxi-benziloxi)-fenil]-etanona (composto 177),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(4-metoxi-benziloxi)-fenil]-etanona (composto 178),

1-{2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 179),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(5-metil-hexiloxi)-fenil]-etanona (composto 180),
 1-[2-(2-Ciclohexil-etoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 181),
 éster etílico do ácido 5-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-pentanóico (composto 182),
 1-[2-(3-Benziloxi-propoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 183),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 184),
 2-(2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-etil)-isoindole-1,3-diona (composto 185),
 2-(3-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-propil)-isoindole-1,3-diona (composto 186),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-metil-acetamida (composto 187),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2,4-dimetoxi-fenil)-etanona (composto 188),
 1-(3-Ciclopropilmetoxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 189),
 1-(2-Aliloxi-3-but-3-eniloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 190),
 1-(3-But-3-eniloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 191),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-propoxi-fenil)-etanona (composto 192),
 1-(3-Aliloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 193),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2,4-dimetoxi-3-(4-metil-pent-3-eniloxi)-fenil]-etanona (composto 194),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-2,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 195),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-fenetiloxi-fenil)-etanona (composto 196),

1-(3-Benziloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 197),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-pent-2-eniloxi-fenil)-etanona (composto 198),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2,4-dimetoxi-3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona (composto 199),
 1-(3-But-2-iniloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 200),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-prop-2-iniloxi-fenil)-etanona (composto 201),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-etanona (composto 202),
 N-Benzil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 203),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-etanona (composto 204),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-fenil-acetamida (composto 205),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-metil-N-fenil-acetamida (composto 206),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-hidroxi-3-metil-butil)-acetamida (composto 207),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 208),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-isopropil-acetamida (composto 209),
 N-Butil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 210),
 N-Ciclopentil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 211),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(3-metil-butil)-acetamida (composto 212),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-metoxi-benzil)-acetamida (composto 213),

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2,2-dimetil-propil)-acetamida (composto 214),
 N-Ciclohexil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxil}-acetamida (composto 215),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-metoxi-benzil)-acetamida (composto 216),
 N-Cicloheptil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 217),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-metoxi-benzil)-acetamida (composto 218),
 N-Ciclohexilmetil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxil}-acetamida (composto 219),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida (composto 220),
 (R)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(1-fenil-etil)-acetamida (composto 221),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-hidroxi-propil)-acetamida (composto 222),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-metoxi-etil)-acetamida (composto 223),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida (composto 224),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-dimetilamino-propil)-acetamida (composto 225),
 (S)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(1-fenil-etil)-acetamida (composto 226),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-isopropoxi-propil)-acetamida (composto 227),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-furan-2-ilmetil-acetamida (composto 228),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-piridin-2-ilmetil-acetamida (composto 229),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-piridin-3-ilmetil-acetamida (composto 230),

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-fenoxi-etil)-acetamida (composto 231),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-piridin-4-ilmetil-acetamida (composto 232),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-etil-benzil)-acetamida (composto 233),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3,5-difluoro-benzil)-acetamida (composto 234),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2,3-difluoro-benzil)-acetamida (composto 235),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piridin-2-il-etil)-acetamida (composto 236),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-metil-benzil)-acetamida (composto 237),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-fluoro-benzil)-acetamida (composto 238),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-metil-benzil)-acetamida (composto 239),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(4-metil-benzil)-acetamida (composto 240),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-fenetil-acetamida (composto 241),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piridin-4-il-etil)-acetamida (composto 242),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(3-fenil-propil)-acetamida (composto 243),
 N-(2-Cloro-benzil)-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 244),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piperidin-1-il-etil)-acetamida (composto 245),
 N-(3-Cloro-benzil)-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 246),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida (composto 247),

N-(4-Cloro-benzil)-2-6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-
 acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 248),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-
 fenoxi}-N-(2-piridin-3-il-etil)-acetamida (composto 249),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-
 fenoxi}-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida (composto
 250),
 N-(2-Acetilamino-etil)-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-
 acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxil}-acetamida (composto 251),
 (R)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-
 dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-acetamida
 (composto 252),
 (S)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-
 dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-acetamida
 (composto 253),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-
 fenoxi}-N-tiofen-2-ilmetil-acetamida (composto 254),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-
 fenoxi}-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-acetamida
 (composto 255),
 (2R)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-
 dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-indan-1-il)-acetamida
 (composto 256),
 N-Cicloheptilmetil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-
 acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 257),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-
 fenoxi}-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida (composto
 258),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-
 fenoxi}-N-(4-dimetilamino-butil)-acetamida (composto 259),
 1-(3-Ciclopentiloxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-
 dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 260),
 1-(3-Ciclopropilmetoxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-
 dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 261),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (composto 262),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona (composto 263),

1-[2-(5-Ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetoxi)-3-etoxi-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 264),

éster benzílico do ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2-etoxi-3-metoxi-fenoxi}-acético (composto 265),

1-(3-Aliloxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 266),

2-{2-Aliloxi-6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-3-metoxi-fenoximetil}-benzonitrilo (composto 267),

1-(3-Aliloxi-4-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 268),

1-{3-Aliloxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 269),

N-Benzil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxil-acetamida (composto 270),

2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona (composto 271),

2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 272),

2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(1-oxi-piridin-4-il)-etoxi]-fenil}-etanona (composto 274),

2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (composto 275),

4-(2-{6-[2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-etil)-benzonitrilo (composto 276),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-piridin-4-il-etoxi)-fenil]-etanona (composto 277),

4-(2-{6-[2-(3,5-Dichloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-etil)-benzonitrilo (composto 278),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-fenil]-etanona (composto 279),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-piridin-3-il-etoxi)-fenil]-etanona (composto 280),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-metanosulfinil-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 281),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 282),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(1-fenil-propoxi)-fenil]-etanona (composto 283),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-fenil-propoxi)-fenil]-etanona (composto 284),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etoxi)-fenil]-etanona (composto 285),
 2-{6-[2-(6-Cloro-pirazin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 286),
 2-{6-[2-(3-Bromo-pirazin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 287),
 2-{6-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 288),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-piridin-4-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (composto 289),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-quinolin-4-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (composto 290),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-pirazin-2-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (composto 291),
 2-{6-[2-(3-Bromo-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 292),
 2-{6-[2-(3,5-Dibromo-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 293),
 2-{6-[2-(6-Cloro-pirimidin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 294),
 2-{6-[2-(4-Cloro-piridin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 295),
 2-{6-[2-(2-Cloro-piridin-3-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 296),

2-{2,3-Dimetoxi-6-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-acetil]-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 297),
 2-{6-[2-(2-Ciano-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 298),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-piridazin-3-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (composto 299),
 2-(2-*terc*-Butilamino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 300),
 2-(2-amino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 301),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(4-etoxi-3-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona (composto 302),
 ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (composto 504),
 éster metílico do ácido 2-*terc*-butoxicarbonilmetoxi-3,4-dimetoxi-benzóico (composto 506a),
 éster metílico do ácido 2-carboximetoxi-3,4-dimetoxi-benzóico (composto 506b),
 éster metílico do ácido 3,4-Dimetoxi-2-propilcarbamoilmetoxi-benzóico (composto 506c), ou
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-etil-acetamida (composto 305),
 e sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, N-óxidos ou solvatos dos mesmos.

Numa forma de realização preferida da presente invenção, X₃ representa N, e X₁, X₂, X₄ e X₅ representam -CH-. Em outra forma de realização X₁ representa N, e X₂, X₃, X₄ e X₅ representam -CH-. Em outra forma de realização X₂ representa N, e X₁, X₃, X₄ e X₅ representam -CH-. Em outra forma de realização X₄ representa N, e X₁, X₂, X₃ e X₅ representam -CH-, ou X₅ representa N, e X₁, X₂, X₃ e X₄ representam -CH-. Numa forma de realização preferida adicional, X₁, X₂, X₃, X₄ e X₅ representam -CH-. Em ainda outra forma de realização, X₁ e X₄ representam N, e X₂, X₃ e

X_5 representam -CH-, ou X_2 e X_5 representam N e X_1 , X_3 e X_4 representam -CH-, ou X_3 e X_5 representam N e X_1 , X_2 e X_4 representam -CH-. Numa forma de realização adicional X_1 e X_2 representam N, e X_3 , X_4 e X_5 representam -CH-, ou X_4 e X_5 representam N e X_1 , X_2 e X_3 representam -CH-.

Os substituintes adequados R_{11} de anel B compreendem halogéneos tais como cloro, bromo ou flúor, ciano, metoxi, etoxi, propoxi ou alquilaminas tais como *terc*-butilamina.

Os substituintes R_{11} de anel B podem preferentemente ser unidos na posição orto (2 e 6 posição) e/ou meta (3 e 5 posição) a partir de onde o anel B é unido à acetofenona.

Em outra forma de realização quando R_3 é hidrogénio, então um de X_1 , X_2 , X_3 , X_4 ou X_5 é azoto.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, os compostos de fórmula I como foram definidos anteriormente são úteis em terapêutica e em particular úteis para o tratamento de doenças dérmicas.

Numa ou mais formas de realização da presente invenção, a patologia ou doença dérmica é seleccionada de distúrbios de pele proliferativos e inflamatórios, psoríase, cancro, inflamação epidérmica, alopecia, atrofia de pele, atrofia de pele induzida por esteróides, envelhecimento da pele, foto envelhecimento da pele, acne, dermatite, dermatite atópica, dermatite seborreica, dermatite de contacto, urticária, prurido, e eczema.

Os compostos de fórmula I podem ser obtidos em forma cristalina directamente por meio da concentração de um solvente orgânico ou por meio da cristalização ou recristalização de um solvente orgânico ou mistura do dito solvente e um co-solvente que pode ser orgânico ou inorgânico, tal como água. Os cristais podem ser isolados em forma essencialmente livre de solvente ou como um solvato, tal como um hidrato. A invenção cobre todas as formas cristalinas, tais como polimorfos e pseudopolimorfos, e também misturas dos mesmos.

Os compostos de fórmula I podem ou podem não compreender átomos de carbono assimetricamente substituídos (quirais) que dão causa à existência de formas isoméricas, por exemplo, enantiómeros e possivelmente diastereómeros. A presente invenção refere-se a todos tais isómeros, em forma pura ou como misturas do mesmo (por exemplo, racematos). As formas estereoisoméricas puras dos compostos e os intermediários desta invenção podem ser obtidos por meio da aplicação de procedimentos conhecidos na técnica. As várias formas isoméricas podem ser separadas por meio de métodos de separação física tais como cristalização selectiva e técnicas cromatográficas, por exemplo, cromatografia líquida utilizando fases estacionárias quirais. Os enantiómeros podem ser separados um do outro por meio da cristalização selectiva dos seus sais diastereoisoméricos com aminas opticamente activas, tais como I-efedrina. Alternativamente, os enantiómeros podem ser separados por meio de técnicas cromatográficas utilizando fases estacionárias quirais. As ditas formas estereoisoméricas puras podem também ser derivadas das formas estereoisoméricas puras correspondentes dos materiais de partida apropriados, com a condição de que a reacção ocorra de maneira estereosselectiva ou estereoespecífica. Preferentemente, se um estereoisómero específico é desejado, o dito composto será sintetizado por meio de métodos de preparação estereosselectivas ou estereoespecíficas. Estes métodos utilizarão vantajosamente materiais de partida quirais puros.

Os compostos da presente invenção, opcionalmente em combinação com outros compostos activos, seriam úteis para o tratamento de patologias ou doenças dérmicas, ou distúrbios de feridas cutâneas agudas ou crónicas, em particular para o tratamento de distúrbios de pele proliferativos e inflamatórios, psoríase, cancro, inflamação epidérmica, alopecia, atrofia de pele, atrofia

de pele induzida por esteróides, envelhecimento da pele, foto envelhecimento da pele, acne, dermatite, dermatite atópica, dermatite seborreica, dermatite de contacto, urticária, prurido, e eczema.

Além de serem úteis para o tratamento humano, os compostos da presente invenção podem também ser úteis para o tratamento veterinário de animais incluindo mamíferos tais como cavalos, gado vacum, ovelha, porcos, cães, e gatos.

Para utilização em terapêutica, os compostos da presente invenção são tipicamente na forma de uma composição farmacêutica. A invenção portanto refere-se a uma composição farmacêutica que compreende um composto de fórmula I, opcionalmente juntamente com um ou mais outros compostos terapeuticamente activos, juntamente com um excipiente farmacêuticamente aceitável, veículo ou transportadores. O excipiente precisa ser "aceitável" no sentido de ser compatível com os outros ingredientes da composição e não deletério ao receptor do mesmo.

Convenientemente, o ingrediente activo compreende de 0,05-99,9% em peso da formulação.

Na forma de uma dosagem unitária, o composto pode ser administrado uma ou mais vezes ao dia em intervalos apropriados, sempre dependendo, no entanto, da condição do paciente, e de acordo com a prescrição feita pelo médico. Convenientemente, uma dosagem unitária de uma formulação contém entre 0,1 mg e 1000 mg, preferentemente entre 1 mg e 100 mg, tal como 5-50 mg de um composto de fórmula I.

Uma dosagem adequada do composto da invenção dependerá, entre outros, da idade e condição do paciente, da gravidade da doença a ser tratada e outros factores bem conhecidos ao médico praticante. O composto pode ser administrado oralmente, parentericamente ou topicamente de acordo com programas de dosagem diferentes, por exemplo, diariamente ou com intervalos semanais. Em geral, uma dose

unitária será no intervalo desde 0,01 até 400 mg/kg de peso corporal. O composto pode ser administrado como um bolus (isto é, a dose diária inteira é administrada de uma vez) ou em doses divididas duas ou mais vezes ao dia.

No contexto de tratamento tópico pode ser mais apropriado referir-se a uma "utilização unitária", que denota uma dose unitária que é capaz de ser administrada a um paciente, e que pode ser prontamente manejada e embalada, permanecendo como uma dose unitária fisicamente e quimicamente estável que compreende o material activo como tal ou uma mistura do mesmo com diluentes ou transportadores farmacêuticos sólidos ou líquidos.

O termo "utilização unitária" em relação com utilização tópica significa uma unitária, isto é, uma dose unitária, capaz de ser administrada topicamente a um paciente numa aplicação por centímetro quadrado da área infectada de desde 0,1 mg até 10 mg e preferentemente desde 0,2 mg até 1 mg do ingrediente activo em questão.

É também previsto que em certos regimes de tratamento, a administração com intervalos mais longos, por exemplo, dia sim, dia não, toda semana, ou mesmo com intervalos mais longos podem ser benéficos.

Se o tratamento envolve a administração de outro composto terapeuticamente activo é recomendado consultar Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª Ed., J.G. Hardman e L.E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995, para dosagens úteis dos ditos compostos.

A administração de um composto da presente invenção com um ou mais outros compostos activos podem ser concomitantemente ou sequencialmente.

As formulações incluem, por exemplo, aquelas numa forma adequada para administração oral (incluindo libertação sustentada ou no tempo), rectal, parentérica (incluindo subcutânea, intraperitoneal, intramuscular,

intra-articular e intravenosa), transdérmica, oftálmica, tópica, nasal ou bucal.

As formulações podem convenientemente ser apresentadas em forma unitária de dosagem e podem ser preparadas por qualquer dos métodos bem conhecidos na técnica de farmácia, por exemplo, como foram divulgadas em Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 21ed ed., 2005.

Todos os métodos incluem a etapa de fazer com que o ingrediente activo se associe ao transportador, o que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas por fazer com que o ingrediente activo se associe uniformemente e intimamente a um transportador líquido ou um transportador sólido finamente dividido ou ambos, e então, se for necessário, modelar o produto na formulação desejada.

As formulações da presente invenção adequadas para administração oral podem ser na forma de unidades discretas como cápsulas, saquetas, comprimidos ou pastilhas, cada uma contendo uma quantidade predeterminada do ingrediente activo; na forma de um pó ou grânulos; na forma de uma solução ou uma suspensão num líquido aquoso ou líquido não aquoso, tal como etanol ou glicerol; ou na forma de uma emulsão óleo-em-água ou uma emulsão água-em-óleo. Tais óleos podem ser óleos comestíveis, tais como, por exemplo, óleo de semente de algodão, óleo de gergelim, óleo de coco ou óleo de amendoim. Os agentes de dispersão ou suspensão adequados para suspensões aquosas incluem gomas sintéticas ou naturais tais como tragacanto, alginato, acácia, dextrana, carboximetil-celulose de sódio, gelatina, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, carbómeros e polivinilpirrolidona. Os ingredientes activos podem também ser administrados na forma de um bolus, electuário ou pasta.

Um comprimido pode ser feito por meio de compressão ou moldagem do ingrediente activo opcionalmente com um ou mais

ingredientes acessórios. Os comprimidos comprimidos podem ser preparados por meio de compressão, numa máquina adequada, o(s) ingrediente(s) activo(s) numa forma de fluxo livre tal como um pó ou grânulos, opcionalmente misturado por um ligante, tal como, por exemplo, lactose, glicose, amido, gelatinas, goma acácia, goma tragacanto, alginato de sódio, carboximetilcelulose, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, polietilenoglicol, ceras ou similares; um lubrificante tal como, por exemplo, oleato de sódio, estearato de sódio, estearato de magnésio, benzoato de sódio, acetato de sódio, cloreto de sódio ou similares; um agente desintegrante tal como, por exemplo, amido, metilcelulose, agar, bentonita, croscarmelose de sódio, glicolato de amido e sódio, crospovidona ou similares ou um agente dispersante, tal como polisorbato 80. Os comprimidos moldados podem ser feitos por meio de moldagem, numa máquina adequada, uma mistura do ingrediente activo em pó e transportador adequado humedecido com um diluente líquido inerte.

As formulações para administração rectal podem ser na forma de supositórios em que o composto da presente invenção é misturado com sólidos de fusão baixa solúveis ou insolúveis em água tais como manteiga de cacau, óleos vegetais hidrogenados, polietilenoglicol ou ésteres de ácidos gordos de polietilenoglicóis, enquanto elixires podem ser preparados utilizando palmitato de miristilo.

As formulações adequadas para administração parentérica convenientemente compreendem uma preparação aquosa ou oleosa estéril dos ingredientes activos, que é preferentemente isotónica com o sangue do receptor, por exemplo, solução salina isotónica, solução de glicose isotónica ou solução tampão. A formulação pode ser convenientemente esterilizada por, por exemplo, filtração através de um filtro de retenção de bactérias, adição de agente esterilizante à formulação, irradiação da formulação

ou aquecimento da formulação. As formulações lipossómicas como foram divulgadas em, por exemplo, Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 9, 1994, são também adequadas para administração parentérica.

Alternativamente, os compostos de fórmula I podem ser apresentados como uma preparação sólida estéril, por exemplo, um pó liofilizado, que é prontamente dissolvido num solvente estéril imediatamente antes da utilização.

As formulações transdérmicas podem ser na forma de um emplastro ou um sistema transdérmico.

As formulações adequadas para administração oftálmica podem ser na forma de uma preparação aquosa estéril dos ingredientes activos, que pode ser em forma microcristalina, por exemplo, na forma de uma suspensão microcristalina aquosa. As formulações lipossómicas ou sistemas poliméricos biodegradáveis, por exemplo, como foram divulgadas em Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 2, 1989, podem também ser utilizadas para apresentar o ingrediente activo para administração oftálmica.

As formulações adequadas para administração oftálmica ou tópica incluem preparações líquidas ou semi-líquidas tais como linimentos, loções, géis, aplicações, emulsões óleo-em-água ou água-em-óleo tais como cremes, pomadas ou pastas; ou soluções ou suspensões tais como gotas. As composições para tratamento oftálmico podem preferentemente adicionalmente conter uma ciclodextrina.

Para administração tópica, o composto de fórmula I pode tipicamente estar presente numa quantidade de desde 0,01 até 20% em peso da composição, tal como 0,1% a aproximadamente 10%, mas pode também estar presente numa quantidade de até aproximadamente 50% da composição.

As formulações adequadas para administração nasal ou bucal incluem pó, formulações auto-propelentes e spray, tais como aerossóis e atomizadores. Tais formulações são

divulgadas em mais detalhe em, por exemplo, Modern Pharmaceutics, 2^a ed., G.S. Banker e C.T. Rhodes (Eds.), página 427-432, Marcel Dekker, Nova Iorque; Modern Pharmaceutics, 3^a ed., G.S. Banker e C.T. Rhodes (Eds.), página 618-619 e 718-721, Marcel Dekker, Nova Iorque e Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 10, J. Swarbrick e J.C. Boilan (Eds), página 191-221, Marcel Dekker, Nova Iorque.

Além dos ingredientes mencionados anteriormente, as formulações de um composto de fórmula I podem incluir um ou mais ingredientes adicionais tais como diluentes, tampões, agentes aromatizantes, corante, agentes tensioactivos, espessantes, conservantes, por exemplo, hidroxibenzoato de metilo (incluindo anti-oxidantes), agentes emulsificantes e similares.

Quando o ingrediente activo é administrado na forma de sais com ácidos ou bases não tóxicas farmacologicamente aceitáveis, os sais preferidos são, por exemplo, facilmente solúveis em água ou ligeiramente solúveis em água, a fim de obter uma taxa de absorção particular e apropriada.

A composição farmacêutica pode compreender adicionalmente um ou mais outros componentes activos convencionalmente utilizados no tratamento de doença dérmica ou condições, por exemplo, seleccionadas do grupo que consiste em distúrbios de pele proliferativos e inflamatórios, psoríase, cancro, inflamação epidérmica, alopecia, atrofia de pele, atrofia de pele induzida por esteróides, envelhecimento da pele, foto envelhecimento da pele, acne, dermatite, dermatite atópica, dermatite seborreica, dermatite de contacto, urticária, prurido, e eczema.

Os exemplos de tais componentes activos adicionais podem, por exemplo, ser seleccionados do grupo que consiste em glicocorticóides, vitamina D e análogos de vitamina D, anti-histamínicos, factor de activação de plaquetas (PAF)

antagonistas, agentes anti-colinérgicos, metilxantinas, agentes β -adrenérgicos, inibidores de COX-2, salicilatos, indometacina, flufenamato, naproxeno, timegadina, sais de ouro, penicilamina, agentes de redução de colesterol no soro, retinóides, sais de zinco e salicilazo-sulfapiridina.

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO

Os compostos da presente invenção podem ser preparados num número de modos bem conhecidos a aqueles peritos na especialidade de síntese. Os compostos de fórmula I podem, por exemplo, ser preparados utilizando as reacções e técnicas delineadas a seguir juntamente com métodos conhecidos na técnica de química orgânica de síntese, ou variações da mesma como é apreciado por aqueles peritos na especialidade. Os métodos preferidos incluem, mas não são limitados a, aqueles descritos a seguir. As reacções são levadas a cabo em solventes apropriados aos reagentes e materiais utilizados e adequados para as transformações que estão a ser realizadas. Também, nos métodos de síntese descritos a seguir, é para ser entendido que todas as condições de reacção propostas, incluindo a escolha do solvente, atmosfera de reacção, temperatura de reacção, duração da experiência e procedimentos de preparação inicial, são escolhidas para serem condições de padrão para essa reacção, que deve ser prontamente reconhecida por um perito na especialidade. Nem todos os compostos que estão dentro de uma dada classe podem ser compatíveis com algumas das condições de reacção requeridas em alguns dos métodos descritos. Tais restrições aos substituintes que são compatíveis com as condições de reacção serão prontamente aparentes a um perito na especialidade e métodos alternativos podem ser utilizados. Os compostos da presente invenção ou qualquer intermediário podem ser purificados se for necessário utilizando métodos padrão bem conhecidos a um químico orgânico de síntese, por exemplo, os métodos descritos em "Purification of Laboratory Chemicals", 5ª ed.

2003. Os materiais de partida são compostos conhecidos, disponíveis comercialmente, ou podem ser preparados por meio de métodos de síntese de rotina bem conhecidos a um perito na especialidade.

PROCEDIMENTOS GERAIS, PREPARAÇÕES E EXEMPLOS

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) ^1H foram usualmente registados em 300 MHz. Os valores de desvio químico (δ , em ppm) são cotados no solvente especificado em relação a padrões de tetrametilsilano interno ($\delta = 0,00$) ou clorofórmio ($\delta = 7,25$). O valor de um multiplete, definido (duplete (d), tripleto (t), quarteto (q)) ou não (m) no ponto médio aproximado é dado a não ser que um intervalo seja cotado. (sl) indica um singlete largo. Os solventes orgânicos utilizados eram usualmente anidro. A cromatografia foi realizada em sílica gel de Merck 60 (0,040 - 0-063 mm). As razões de solvente indicadas referem-se a v:v a não ser que de outro modo notado.

As seguintes abreviações foram utilizadas ao longo do presente documento:

ADDP	1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidino
AIBN	Azobisisobutironitrilo
Ar-Me	aril-metilo
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DMF	N,N'-Dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
Et	etilo
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurónio
HetAr-Me	heteroaril-metilo
L	litro
LDA	diisopropilamida de lítio
LiHMDS	hexametildisilazida de lítio

m	mili
MCPBA	ácido m-cloroperoxibenzóico
Me	metilo
NBS	N-bromosuccinimida
NMP	1-metil-2-pirrolidinona
RMN	ressonância magnética nuclear
ta	temperatura ambiente
TR	tempo de retenção
TBAD	di- <i>terc</i> -butil-azodicarboxilato
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TIS	triethylsilano
v	volume

HPLC Preparativa/EM

A HPLC Preparativa/EM foi realizada num sistema APS de Dionax com duas bombas prep. Shimadzu PP150 e um espectrômetro de massas Thermo MSQ Plus. Coluna: Waters XTerra C-18, 150 mm x 19 mm, 5 mm; sistema de solvente: A = água (0,1% de ácido fórmico) e B = acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico); taxa de fluxo = 18 mL/min; método (10 min): Método de gradiente linear indo desde 10% de B até 100% de B em 6 minutos e permanecendo em 100% de B durante outros 2 minutos. As frações foram colhidas com base em traços de iões de iões relevantes e sinal de PDA (240-400 nm).

HPLC Analítica/EM

Método A:

A HPLC Analítica/EM foi realizada num sistema APS de Dionax com uma bomba analítica P680A e um espectrômetro de massas Thermo MSQ Plus. Coluna: Waters XTerra C-18, 150 mm x 4,6 mm, 5 mm; sistema de solvente: A = água (0,1% de ácido fórmico) e B = acetonitrilo (0,1% de ácido fórmico); taxa de fluxo = 1,0 mL/min; método (10 min): Método de gradiente linear indo desde 10% de B até 100% de B em 6,6 minutos e permanecendo em 100% de B durante outros 1,5 minutos.

Método B: -

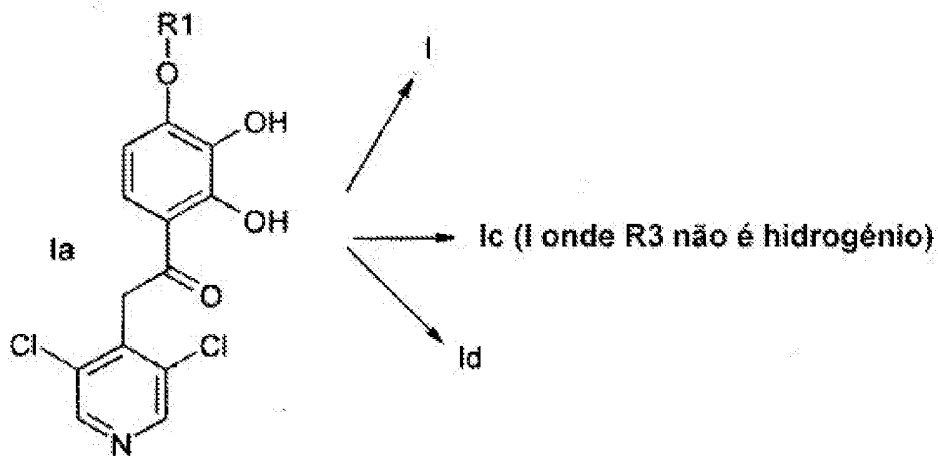
A HPLC Analítica/EM foi realizada num sistema que consiste em uma HPLC Waters 2795, espectrómetro de massas Micromass ZQ, Waters 996 PDA. Coluna: Waters XTerra C-18, 50 mm x 3,0 mm, 5 mm; sistema de solvente: A = água: acetonitrilo 95:5 (0,05% de ácido fórmico) e B = acetonitrilo (0,05% de ácido fórmico); taxa de fluxo = 1,0 mL/min; método (8 min): Método de gradiente linear indo desde 10% de B até 100% de B em 6,0 minutos e permanecendo em 100% de B durante 1 minuto.

Métodos Gerais e Exemplos:

Os compostos da invenção podem, por exemplo, ser preparados de acordo com os seguintes Métodos Gerais e exemplos não limitativos:

Método a)

Mono ou dialquilação de compostos com fórmula Ia

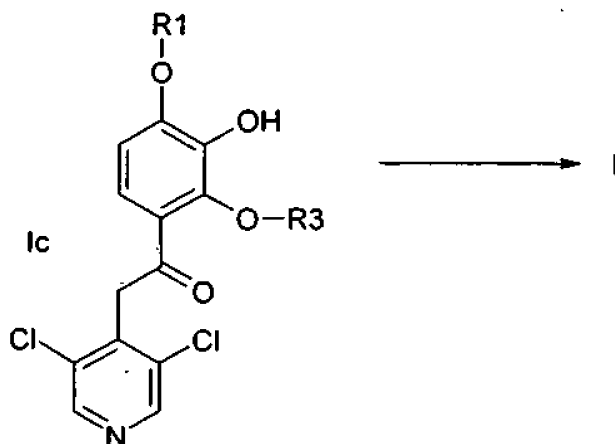


em que R1 é como descrito no presente documento, com cloretos, brometos, iodetos, mesilatos ou tosilatos de alquilo ou alcenilo adequados sob condições básicas (Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, Ed: T. Greene e P. G. Wuts, 3ª edição (1999), p 249-72), ou por álcoois adequados, por exemplo, álcoois de alquilo, utilizando condições de Mitsunobu (veja-se Synthesis (1981), 1; Tet. Lett. (1993), 34, 1639-42 e Eur. J. Org.

Chem. (2004), 2763-72), num solvente adequado tal como THF, benzeno ou DMF. A reacção pode ser de etapa única ou em duas etapas subsequentes.

Método b)

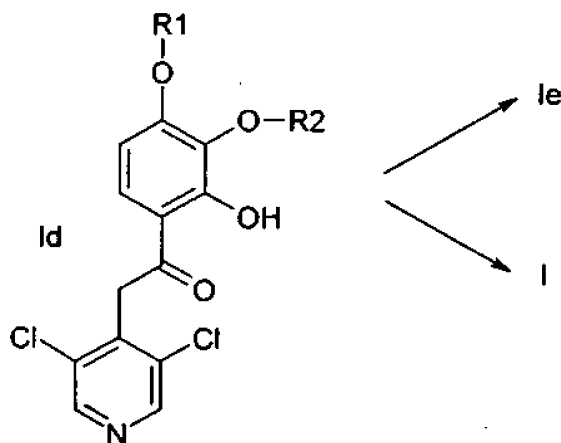
Alquilação de compostos com fórmula Ic,



em que R1 e R3 (R3 $\neq$ H) são como descritos no presente documento, com alquilo, cloretos, brometos, iodetos, mesilatos ou tosilatos de alcenilo ou alcinilo sob condições básicas ou com álcoois de alquilo utilizando condições de Mitsunobu num solvente adequado tal como THF, acetona, benzeno, tolueno ou DMF.

Método c)

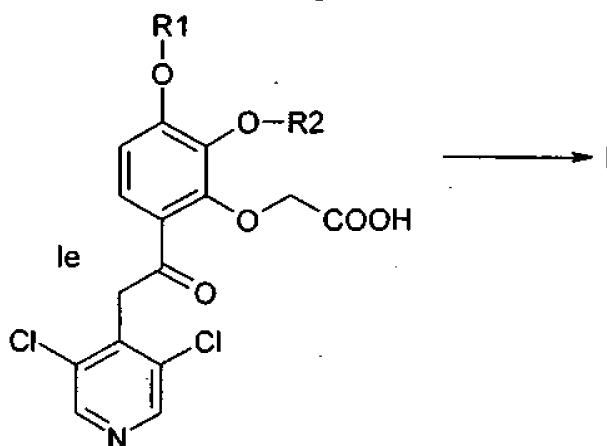
Alquilação de compostos com fórmula Id (I onde R3 = hidrogénio),



em que R1 e R2 (R2 $\neq$ H) são como descritos no presente documento, com cloretos, brometos, iodetos, mesilatos ou tosilatos de alquilo, alcenilo ou alcinilo sob condições básicas ou por álcoois de alquilo utilizando condições de Mitsunobu num solvente adequado tal como THF, acetona, benzeno, tolueno ou DMF.

Método d)

Formação de amida de compostos com fórmula Ie,



em que R1 e R2 são como descritos no presente documento, com aminas primárias ou secundárias utilizando, por exemplo, um reagente de acoplamento tal como HATU (Carpino, L. A. J. Am. Chem. Soc. (1993), 115, 4397), ou quaisquer outros reagentes de acoplamento de péptidos padrão (Larry Yet, Albany Molecular Research, Technical Reports Vol 4, número 1, p 1-7).

Os materiais de partida de fórmula Ia-Ie podem ser preparados de acordo com procedimentos padrão bem conhecidos a um perito na especialidade, por exemplo, ácido 2,3,4-Metoxi benzóico disponível comercialmente (Aldrich) é esterificado com MeI na presença de uma base adequada, tal como K₂CO₃ ou Et₃N num solvente adequado tal como DMF, THF ou DCM em temperaturas desde ta até 100 °C. O éster resultante é então condensado com 3,5-dicloro-4-metilpiridino (por exemplo, preparado de acordo com J. Org. Chem. (1961), 26, 789-92, Heterocycles (2001), 55, 2075-84

ou documento PCT9414742) na presença de uma base adequada, tal como LDA ou LiHMDS, num solvente adequado tal como THF, em temperaturas desde menos 78 °C até ta. A cetona resultante é desprotegida:

A) Na presença de um ácido adequado, tal como HI ou HBr num solvente adequado tal como AcOH em temperaturas desde 50 °C até 120 °C para proporcionar compostos de fórmula Ia.

B) Na presença de um ácido de Lewis adequado, tal como BCl₃, BBr₃ ou AlCl₃ num solvente adequado, tal como diclorometano em temperaturas desde 0° até ta para proporcionar compostos de fórmula Id.

A dialquilação de compostos com fórmula Ia com cloretos, brometos, iodetos, mesilatos ou tosilatos de alcenilo na presença de uma base adequada, tal como K₂CO₃ ou Et₃N num solvente adequado tal como DMF, NMP, THF ou DCM em temperaturas desde ta até 100 °C proporcionam compostos de fórmula Ib. A desprotecção subsequente de compostos com fórmula Ib na presença de um ácido de Lewis adequado, tal como BCl₃, BBr₃ ou AlCl₃ num solvente adequado, tal como diclorometano em temperaturas desde 0° até ta, seguido por re-alquilação com cloretos, brometos, iodetos, mesilatos ou tosilatos de alcenilo na presença de uma base adequada, tal como K₂CO₃ ou Et₃N num solvente adequado tal como DMF, NMP, THF ou DCM em temperaturas desde ta até 100 °C proporcionam compostos assimétricos de fórmula Ib.

A monoalquilação selectiva de compostos com fórmula Ia com brometos ou iodetos de alquilo, alcenilo ou alcinilo na presença de uma base adequada, tal como K₂CO₃ num solvente adequado tal como DMF ou NMP em temperaturas desde ta até 100 °C proporcionam compostos de fórmula Ic ou Id.

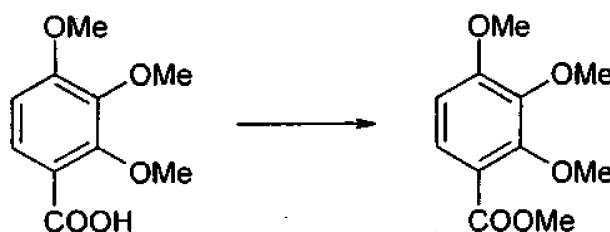
A alquilação de compostos com fórmula Id com cloro ou bromoacetato de alquilo na presença de base adequada, tal como K₂CO₃ num solvente adequado tal como DMF ou NMP em temperaturas desde ta até 100 °C seguido por hidrólise do

éster carboxílico sob condições padrão (Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, Ed: T. Greene e P. G. Wuts, 3ª edição (1999), p 384-86) proporcionam compostos de fórmula Ie.

Preparação 1 (composto 501)

2,3,4-trimetoxibenzoato de metilo

[0119]

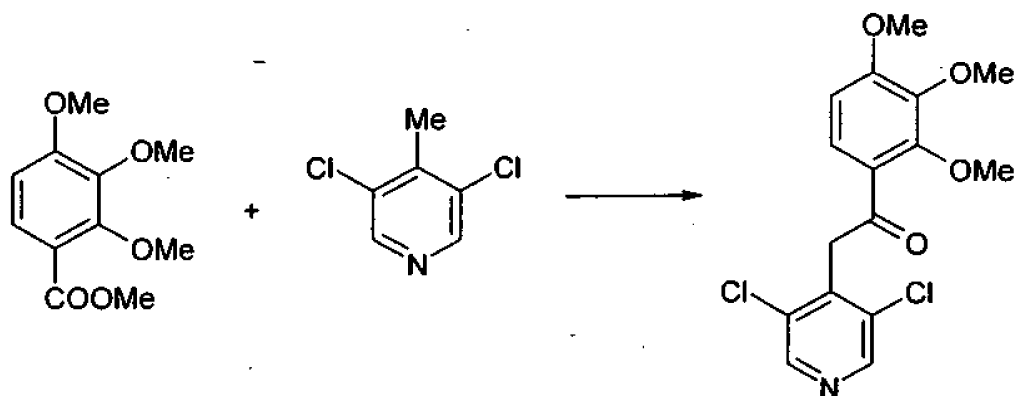


O ácido 2,3,4-Trimetoxibenzóico (Aldrich) (20 g, 94 mmol) foi dissolvido em DMF seco (250 mL). K_2CO_3 (13 g, 94 mmol) e MeI (6,5 mL, 103,4 mmol) foram adicionados e a mistura de reacção foi aquecida até 50 °C durante 5 h. A mistura de reacção foi arrefecida até ta e água (250 mL) foi adicionada. EtOAc (1L) foi adicionada e a fase orgânica foi lavada com água (3x 500 mL) e finalmente com NaCl (sat.). A fase orgânica foi lavada seca em $MgSO_4$, filtrada e concentrada *em vácuo*. Redissolve-se em tolueno e evapora-se. 2,3,4-trimetoxibenzoato de metilo foi obtido como um óleo ligeiramente amarelo. 1H RMN ($CDCl_3$) δ = 7,60 (1H, d), 6,70 (1H, d), 3,99 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,88 (3H, s). Rendimento 21 g (99%).

Preparação 2 (composto 502)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-etanona

[0120]

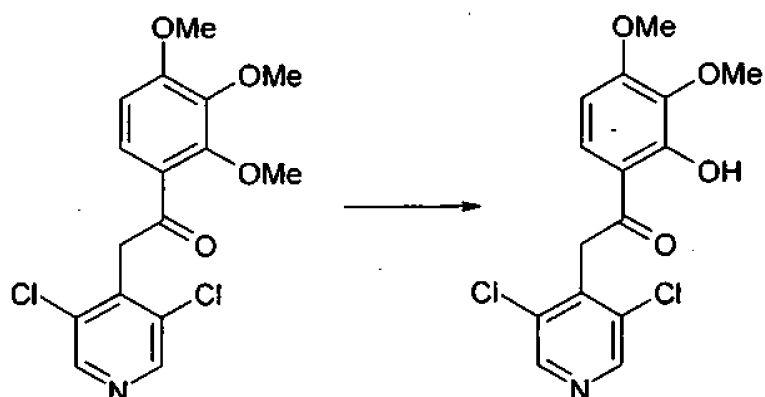


2,3,4-trimetoxibenzoato de metilo a partir da preparação 1 (2,7 g, 10 mmol) e 3,5-dicloro-4-metilpiridino (preparado de acordo com procedimentos da literatura) foi dissolvido em THF seco (40 mL). A reacção foi arrefecida em gelo e tratada gota a gota (durante 5 minutos) com 1M bis(trimetilsilil)amida de lítio (12 mL, 12 mmol). Após 1,5 horas em 0 °C a reacção foi extinta com NH_4Cl (sat, 100 mL). Os produtos orgânicos foram extraídos com EtOAc (2x100 mL), e as fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl (sat, 100 mL). A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 , evaporada *em vácuo* e purificada por meio de cromatografia flash utilizando um gradiente de EtOAc em heptano como eluente. 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-etanona foi obtida como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,43 (2H, s), 7,55 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,61 (2H, s), 4,02 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,84 (3H, s). Rendimento 2,3 g (65%).

Exemplo 1 (composto 101)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxifenil)-etanona

[0122]

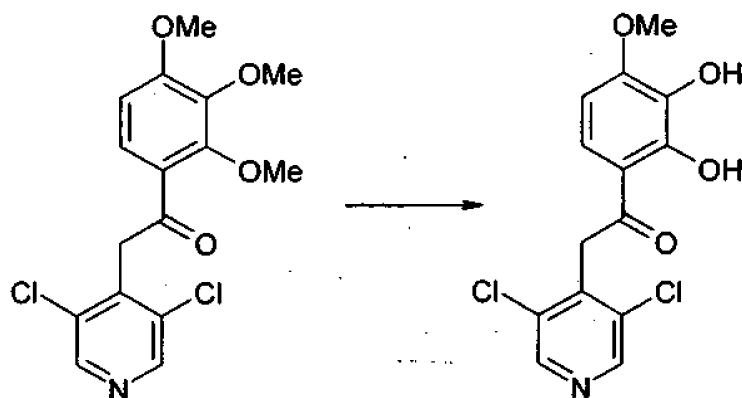


2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-etanona a partir da preparação 2 (20 g, 56 mmol) foi dissolvido em DCM (75 mL) sob árgon. BCl_3 (95 mL de uma solução a 1 M em DCM) foi adicionada lentamente na temperatura ambiente durante 2 horas. Água (50 mL) foi adicionada lentamente seguido por EtOH (200 mL). O precipitado branco foi filtrado e re-cristalizado a partir de EtOH. 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona foi obtida como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3) δ = 11,92 (1H, s), 8,54 (2H, s), 7,68 (1H, d), 6,60 (1H, d), 4,67 (2H, s), 3,98 (3H, s), 3,90 (3H, s). Rendimento 14,2 g (74%)

Preparação 3 (composto 503)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona

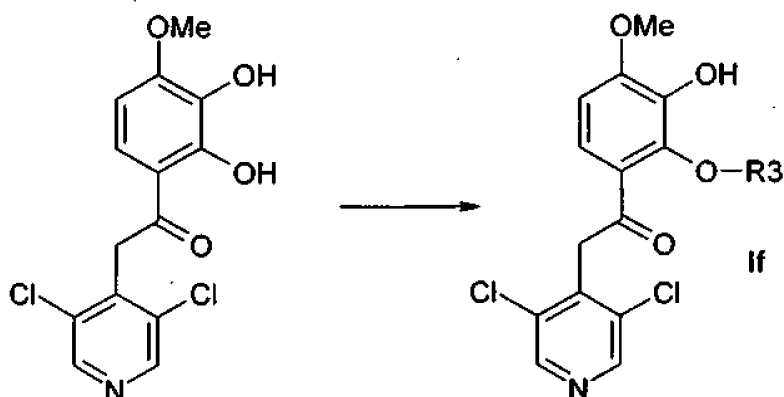
[0124]



2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-etanona a partir da preparação 2 (1,25 g, 3,5 mmol) foi dissolvido em AcOH (100%, 9,25 mL) sob árgon. HI (55-58%, 4,55 mL) foi adicionada e a mistura de reacção foi aquecida a 80 °C durante 18 horas. A mistura de reacção foi arrefecida até ta e evaporada *em vácuo*. NaHCO₃ (sat., 150 mL) foi adicionado lentamente seguido por NaCl (sat., 50 mL). Os produtos orgânicos foram extraídos com EtOAc (4x100 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com NaCl (sat, 100 mL), Na₂S₂O₃ (10%, 100 mL), secas em Na₂SO₄ e evaporadas *em vácuo*. 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona foi obtida como um sólido castanho. ¹H RMN (CDCl₃) δ = 11,88 (1H, s), 8,54 (2H, s), 7,51 (1H, d), 6,60 (1H, d), 5,62 (1H, sl), 4,67 (2H, s), 4,00 (3H, s). Rendimento 0,935 g (81%)

Procedimento geral para a preparação de compostos com fórmula If, em que R3 é como foi definido no presente documento (R3 ≠ hidrogénio):

[0126]



2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (0,1 mmol) a partir da preparação 3 foi dissolvida em DMF seco (0,75 mL). K_2CO_3 (0,1 mmol) foi adicionada seguido por 0,1 mmol de um brometo ou iodeto alquilo. A mistura de reacção foi aquecida até 70 °C durante 18 horas. Após o arrefecimento até ta, água (1 mL) foi adicionada e os produtos orgânicos foram extraídos com EtOAc (3x1 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl (sat, 1mL) e então secas em Na_2SO_4 . Os compostos puros foram obtidos redissolvendo a mistura de reacção em DMSO seguido por purificação por HPLC preparativa padrão.

Utilizando este procedimento os seguintes compostos foram obtidos:

Exemplo 2 (composto 102)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-hidroxi-2,4-dimetoxi-fenil)-etanona

CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 342,1 (MH⁺); TR = 3,34 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: Iodeto de metilo

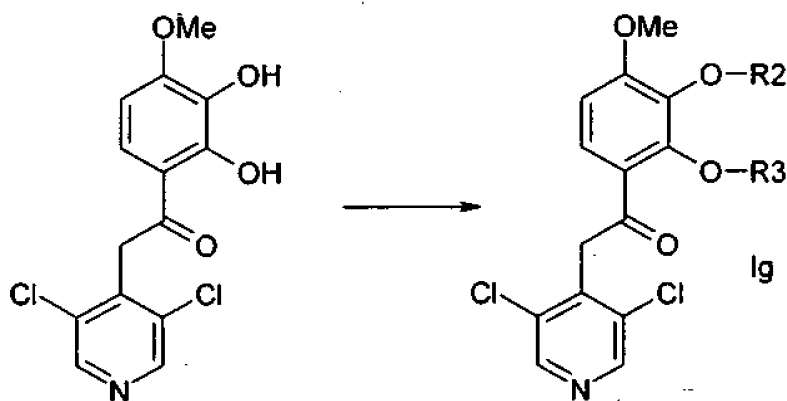
Exemplo 3 (composto 103)

1-(2-Aliloxi-3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 368,2 (MH⁺); TR = 3,81 min ; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: Brometo de alilo

Procedimento geral para a preparação de compostos com fórmula Ig, em que R2 = R3 e são como foram definidos no presente documento (R3 ≠ hidrogénio):

[0131]



2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (0,1 mmol) a partir da preparação 3 foi dissolvida em DMF seco (0,75 mL). K₂CO₃ (0,2 mmol) foi adicionado seguido por 0,2 mmol de um cloreto, brometo ou iodeto de alquilo. No caso dos cloretos de alquilo KI adicional (0,05 mmol) foi adicionado. A mistura de reacção foi aquecida até 70 °C durante 18 horas. Após o arrefecimento até ta, água (1 mL) foi adicionada e os produtos orgânicos foram extraídos com EtOAc (3x1mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl (sat, 1mL) e então secas em Na₂SO₄. Os compostos puros foram obtidos redissolvendo a mistura de reacção em DMSO seguido por purificação por HPLC preparativa padrão.

Utilizando este procedimento os seguintes compostos foram obtidos:

Exemplo 4 (composto 104)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dietoxi-4-metoxi-fenil)-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 384,1 (MH⁺); TR = 4,69 min; pureza (UV) = 100%

Haletos de alquilo: Iodeto de etilo

Exemplo 5 (composto 105)

éster *terc*-butílico do ácido {2-*terc*-Butoxicarbonilmetoxi-6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-3-metoxi-fenoxi}-acético

CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 554,3 (MH⁻); TR = 5,39 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: Bromoacetato de *terc*-butílico

Exemplo 6 (composto 106)

- 1-(2,3-Bis-aliloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona

CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 408,2 (MH⁺); TR = 4,94 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: Brometo de alilo

Exemplo 107 (composto 107)

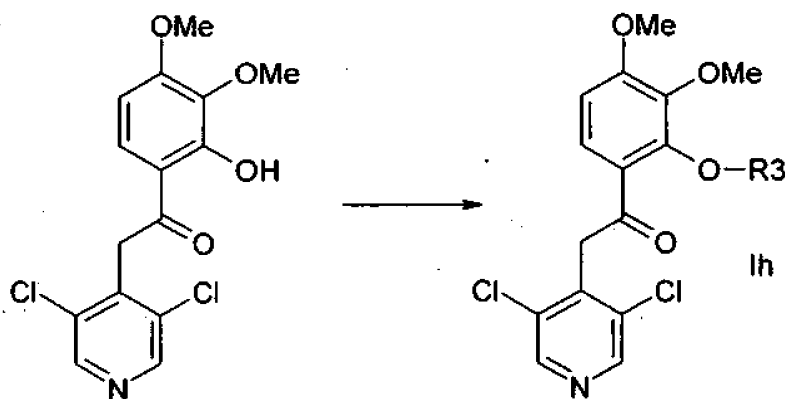
1-(2,3-Bis-difluorometoxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (MÉTODO B):

(m/z) 428,1 (MH⁺); TR = 4,23 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: Clorodifluoroacetato de sódio. Aqueceu-se até 100 °C durante 30 minutos.

Procedimento geral para a preparação de compostos com fórmula Ih, em que R3 (R3 ≠ hidrogénio) é como foi definido anteriormente:

[0138]



2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-metoxi-fenil)-etanona (0,035 mmol) a partir do exemplo 1 foi dissolvido em DMSO seco (0,25 mL). K₂CO₃ aquoso (0,025 mL de 2M) foi adicionado seguido por 0,053 mmol de um cloreto,

brometo ou iodeto de alquilo dissolvido em 0,025 mL de DMSO. A mistura de reacção foi deixada a ta durante 48 horas. Os compostos puros foram obtidos por meio de purificação por HPLC preparativa padrão.

Utilizando este procedimento os seguintes compostos foram obtidos:

Exemplo 108 (composto 108)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-fenil]-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 437,1 (MH+); TR = 4,01 min; pureza (UV) = 100%
Haleto de alquilo: 3-Clorometil-5-metilisoxazole

Exemplo 109 (composto 109)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 400,1 (MH+); TR = 3,90 min; pureza (UV) = 100%
Haleto de alquilo: 1-Bromo-2-metoxi-etano

Exemplo 110 (composto 110)

1-(2-But-2-iniloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 394,1 (MH+); TR = 4,30 min; pureza (UV) = 100%
Haleto de alquilo: 1-Bromo-2-butino

Exemplo 111 (composto 111)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-but-2-eniloxi)-fenil]-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 410,1 (MH+); TR = 4,83 min; pureza (UV) = 100%
Haleto de alquilo: 1-Bromo-2-metil-2-butenol

Exemplo 112 (composto 112)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona
¹H RMN (CDCl₃) δ = 8,48 (2H, s), 7,61 (1H, d), 7,31-7,08 (5H, m), 6,75 (1H, d), 4,50-4,46 (4H, m), 3,92 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,18 (2H, t).
Haleto de alquilo: 1-Bromo-2-fenil-etano

Exemplo 113 (composto 113)

1-(2-Benziloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 432,1 (MH+); TR = 4,70 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: Brometo de benzilo

Exemplo 114 (composto 114)

1-(2-Aliloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 382 (MH+); TR = 4,34 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: Brometo de alilo

Exemplo 115 (composto 115)

1-[2-(Benzooxazol-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 473 (MH+); TR = 4,36 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 2-(clorometil)-1,3-benzoxazole

Exemplo 116 (composto 116)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi) -p henil]-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 453 (MH+); TR = 4,02 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 4-(clorometil)-2-metiltiazole

Exemplo 117 (composto 117)

1-[2-(5- Ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi- fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 480,1 (MH+); TR = 3,86 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 2-(clorometil)-5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazole

Exemplo 118 (composto 118)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-([1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-fenil]-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 424 (MH+); TR = 3,65 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 3-(Clorometil)-[1,2,4]oxadiazole

Exemplo 119 (composto 119)

éster etílico do ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético

^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,48 (2H, s), 7,61 (1H, d), 6,76 (1H, d), 4,92 (1H, s), 4,79 (2H, s), 4,25 (2H, q), 3,93 (3H, s), 3,88 (3H, s), 1,27 (3H, t).

Haleto de alquilo: Etilo bromoacetato

Exemplo 120 (composto 120)

1-{2-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona

^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,49 (2H, s), 7,61 (1H, d), 7,23-7,18 (4H, m), 6,75 (1H, d), 4,45 (2H, t), 4,37 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,14 (2H, t).

Haleto de alquilo: 4-Clorobenzilo cloreto

Exemplo 121 (composto 121)

1-[2-(5-Cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 474 (MH⁺); TR = 5,01 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 5-Cloro-2-(clorometil)-tiofeno

Exemplo 122 (compostos 122)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-etanona ^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,48 (2H, s), 7,65 (1H, d), 7,23 (2H, t), 6,92 (1H, t), 6,85 (2H, d), 6,76 (1H, d), 4,78 (2H, s), 4,69-4,63 (2H, m), 4,39-4,33 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s).

Haleto de alquilo: 1-Bromo-2-fenoxi-etano

Exemplo 123 (composto 123)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-p-tolil-etoxi)-fenil]-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 460 (MH⁺); TR = 5,29 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 1-Bromo-2-(4-metilfenil)-etano

Exemplo 124 (composto 124)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-fenil-propoxi)-fenil]-etanona ^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,49 (2H, s), 7,59 (1H, d), 7,22 (5H, m), 6,75 (1H, d), 4,69 (2H, s), 4,28 (2H, t), 3,93 (3H, s), 3,88 (3H, s), 2,85 (2H, t), 2,21 (2H, m).

Haleto de alquilo: 1-Bromo-3-fenil-propano

Exemplo 125 (composto 125)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(3-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 476,2 (MH+); TR = 4,86 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 1-Bromo-2-(3-metoxifenil)-etano

Exemplo 126 (composto 126)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 476,2 (MH+); TR = 4,84 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 1-Bromo-2-(4-metoxifenil)-etano

Exemplo 127 (composto 127)

1-{2-[2-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
¹H RMN (DMSO-d₆) δ = 8,62 (2H, s), 7,54 (2H, m), 7,26 (3H, m), 6,97 (1H, d), 4,43 (2H, t), 4,36 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,14 (2H, t).

Haleto de alquilo: 1-Bromo-2-(3-bromofenil)-etano

Exemplo 128 (composto 128)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 476,2 (MH+); TR = 5,08 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 1-Bromo-2-(2-metoxifenil)-etano

Exemplo 129 (composto 129)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 464,3 (MH+); TR = 4,83 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 1-Bromo-2-(4-fluorofenil)-etano

Exemplo 130 (composto 130)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(2-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 464,2 (MH+); TR = 4,99 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 1-Bromo-2-(2-fluorofenil)-etano

Exemplo 131 (composto 131)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona

^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 8,60 (2H, s), 7,52 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,89 (1H, d), 6,81 (1H, d), 6,73 (1H, d), 4,43 (2H, t), 4,26 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,55 (3H, s), 3,06 (2H, t).

Haleto de alquilo: 1-Bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-etano

Exemplo 132 (composto 132)

éster benzílico do ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 490,2 (MH+); TR = 4,66 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: Bromoacetato de benzilo

Exemplo 133 (composto 133)

éster isopropílico do ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 442,2 (MH+); TR = 4,44 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: Bromoacetato de isopropilo

Exemplo 134 (composto 134)

éster metílico do ácido 3-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzóico CL/EM (Método a): (m/z) 489,9 (MH+); TR = 8,14 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: éster metílico do ácido 3-Clorometil benzóico

Exemplo 135 (composto 135)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-butoxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 412 (MH+); TR = 8,99 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 1-Bromo-3-metil-butan

Exemplo 136 (composto 136)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hexiloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 395,9 (MH+); TR = 9,42 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 1-Bromo-hexan

Exemplo 137 (composto 137)

1-(2-But-3-eniloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 395,9 (MH+);
TR = 8,27 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 4-Bromo-but-1-eno

Exemplo 138 (composto 138)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-pent-4-eniloxi-fenil)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 410 (MH+);
TR = 8,62 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 5-Bromo-pent-1-eno

Exemplo 139 (composto 139)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-propoxi-fenil)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 383,9 (MH+);
TR = 8,34 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 1-Iodo-propano

Exemplo 140 (composto 140)

1-(2-Butoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 397,9 (MH+);
TR = 8,72 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 1-Iodo-butano

Exemplo 141 (composto 141)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-isobutoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 397,9 (MH+); TR = 8,72 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 1-Iodo-2-metil-propano

Exemplo 142 (composto 142)

éster etílico do ácido 4-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-butírico CL/EM (Método a): (m/z) 456 (MH+); TR = 7,89 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: éster etílico do ácido 4-Bromo-butírico

Exemplo 143 (composto 143)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(4-metil-benziloxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 445,9 (MH+); TR = 8,69 min; pureza (UV) = 97,1%

Haleto de alquilo: 4-Metil-benzilcloreto

Exemplo 144 (composto 144)

1-[2-(3-Cloro-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 465,9 (MH+); TR = 8,69 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 3-Cloro-benzilcloreto

Exemplo 145 (composto 145)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 476 (MH+); TR = 8,59 min; pureza (UV) = 98,2%

Haleto de alquilo: (3-Bromo-propoxi)-benzeno

Exemplo 146 (composto 146)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-fenil}-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 490 (MH+); TR = 7,74 min; pureza (UV) = 97,1%

Haleto de alquilo: 2-Bromo-1-(4-metoxi-fenil)-etanona

Exemplo 147 (composto 147)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzonitrilo CL/EM (Método a): (m/z) 456,9 (MH+); TR = 7,81 min; pureza (UV) = 97,1%. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ = 8,60 (2H, s), 7,91 (1H, d), 7,81 (1H, d), 7,78 (1H, t), 7,59 (1H, t), 7,55 (1H, d), 7,02 (1H, d), 5,43 (2H, s), 4,50 (2H, s), 3,92 (3H, s), 3,81 (3H, s).

Haleto de alquilo: 2-Clorometil-benzonitrilo

Exemplo 148 (composto 148)

4-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzonitrilo CL/EM (Método a): (m/z) 456,9 (MH+); TR = 7,82 min; pureza (UV) = 98,5%

Haleto de alquilo: 4-Clorometil-benzonitrilo

Exemplo 149 (composto 149)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 481,9 (MH+); TR = 8,86 min; pureza (UV) = 77,3%

Haleto de alquilo: 2-Bromometil-naftaleno

Exemplo 150 (composto 150)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-pentiloxi-fenil)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 411,9 (MH+); TR = 9,06 min; pureza (UV) = 100%

Haleta de alquilo: 1-Iodo-pentane

Exemplo 151 (composto 151)

1-(2-Ciclohexilmetoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 438 (MH+); TR = 9,59 min ; pureza (UV) = 100%

Haleta de alquilo: Bromometil-ciclohexano

Exemplo 152 (composto 152)

3-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzonitrilo CL/EM (Método a): (m/z) 456,9 (MH+); TR = 7,81 min; pureza (UV) = 96,5%

Haleta de alquilo: 3-Clorometil-benzonitrilo

Exemplo 153 (composto 153)

1-{2-[2-(4-Cloro-fenoxi)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 495,9 (MH+); TR = 8,56 min; pureza (UV) = 100%

Haleta de alquilo: 1-(2-Bromo-etoxi)-4-cloro-benzeno

Exemplo 154 (composto 154)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-etil-butoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 426 (MH+); TR = 9,39 min; pureza (UV) = 92,5%

Haleta de alquilo: 1-Iodo-2-etil-butano

Exemplo 155 (composto 155)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 385,9 (MH+); TR = 6,22 min; pureza (UV) = 88,0%

Haleta de alquilo: 1-Iodo-2-hidroxi-etano

Exemplo 156 (composto 156)

éster metílico do ácido 4-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzóico CL/EM (Método a): (m/z) 489,9 (MH+); TR = 8,17 min; pureza (UV) = 89,6%

Haleta de alquila: éster metílico do ácido 4-Clorometil benzóico

Exemplo 157 (composto 157)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-naftalen-2-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 509,9 (MH+); TR = 8,41 min; pureza (UV) = 89,9%

Haleta de alquila: 2-Bromo-1-naftalen-2-il-etanona

Exemplo 158 (composto 158)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 519,9 (MH+); TR = 7,99 min; pureza (UV) = 95,7%

Haleta de alquila: 2-Bromo-2,5-dimetoxi-fenil-etanona

Exemplo 159 (composto 159)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-oxo-2-p-tolil-etoxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 473,9 (MH+); TR = 8,11 min; pureza (UV) = 88,1%

Haleta de alquila: 2-Bromo-1-p-tolil-etanona

Exemplo 160 (composto 160)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(4-fluoro-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 449,9 (MH+); TR = 8,32 min; pureza (UV) = 100%

Haleta de alquila: 4-Fluoro-benzilcloreto

Exemplo 161 (composto 161)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-fluoro-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 449,9 (MH+); TR = 8,34 min; pureza (UV) = 95,7%

Haleta de alquila: 2-Fluoro-benzilcloreto

Exemplo 162 (composto 162)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-trifluorometil-benziloxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 499,9 (MH+); TR = 8,61 min; pureza (UV) = 98,9%

Haleta de alquila: 5-Trifluorometil-benzilcloreto

Exemplo 163 (composto 163)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-trifluorometoxi-benziloxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a):
(m/z) 515,9 (MH+); TR = 8,72 min; pureza (UV) = 98,9%
Haleta de alquilo: 5-Trifluorometoxi-benzilcloreto
Exemplo 164 (composto 164)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona CL/EM
(Método a): (m/z) 558,9 (MH+); TR = 8,71 min; pureza (UV) = 98,9%
Haleta de alquilo: 3-Fluoro-5-trifluorometil-benzilcloreto
Exemplo 165 (composto 165)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-fenil}-etanona CL/EM (Método a):
(m/z) 490 (MH+); TR = 7,96 min; pureza (UV) = 95,8%
Haleta de alquilo: 2-Bromo-1-(2-metoxi-fenil)-etanona
Exemplo 166 (composto 166)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(2,4-dimetil-fenil)-2-oxo-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona CL/EM
(Método a): (m/z) 487,9 (MH+); TR = 8,49 min; pureza (UV) = 99,1%
Haleta de alquilo: 2-Bromo-1-(2,4-dimetil-fenil)-etanona
Exemplo 167 (composto 167)

1-[2-(4-Cloro-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 465,9
(MH+); TR = 8,72 min; pureza (UV) = 98,5%
Haleta de alquilo: 4-Cloro-benzilcloreto
Exemplo 168 (composto 168)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-difluorometoxi-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona CL/EM (Método a):
(m/z) 497,8 (MH+); TR = 8,19 min; pureza (UV) = 98,5%
Haleta de alquilo: 2-Difluorometoxi-benzilcloreto
Exemplo 169 (composto 169)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(4-isopropil-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona CL/EM (Método a):
(m/z) 474 (MH+); TR = 9,21 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 4-Isopropil-benzilcloreto

Exemplo 170 (composto 170)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-fluoro-6-trifluorometil-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 517,9 (MH+); TR = 8,52 min; pureza (UV) = 98,9%

Haleto de alquilo: 2-Fluoro-6-trifluorometil-benzilcloreto

Exemplo 171 (composto 171)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2,3-difluoro-4-metil-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 481,9 (MH+); TR = 8,71 min; pureza (UV) = 98,6%

Haleto de alquilo: 2,3-Difluoro-4-metil-benzilcloreto

Exemplo 172 (composto 172)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-benziloxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 445,9 (MH+); TR = 8,67 min; pureza (UV) = 98,5%

Haleto de alquilo: 2-Metil-benzilcloreto

Exemplo 173 (composto 173)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-benziloxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 446 (MH+); TR = 8,69 min; pureza (UV) = 98,4%

Haleto de alquilo: 3-Metil-benzilcloreto

Exemplo 174 (composto 174)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-pent-2-eniloxi-fenil)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 409,9 (MH+); TR = 8,67 min; pureza (UV) = 98,3%

Haleto de alquilo: 1-Bromo-pent-2-eno

Exemplo 175 (composto 175)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-quinolin-6-ilmetoxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 497 (MH+); TR = 5,27 min; pureza (UV) = 98,1%

Haleto de alquilo: 6-Bromometil-2-metil-quinolina

Exemplo 176 (composto 176)

1-[2-(2-Cloro-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 465,9 (MH+); TR = 8,71 min; pureza (UV) = 96,3%

Haleto de alquilo: 2-Cloro-benzilcloreto

Exemplo 177 (composto 177)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metoxi-benziloxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 461,9 (MH+); TR = 8,26 min; pureza (UV) = 96,3%

Haleto de alquilo: 3-Metoxi-benzilcloreto

Exemplo 178 (composto 178)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(4-metoxi-benziloxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 461,9 (MH+); TR = 8,22 min; pureza (UV) = 77,9%

Haleto de alquilo: 4-Metoxi-benzilcloreto

Exemplo 179 (composto 179)

1-{2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 479,9 (MH+); TR = 8,81 min; pureza (UV) = 98,6%

Haleto de alquilo: 1-Bromo-2-(3-Cloro-fenil)-etano

Exemplo 180 (composto 180)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(5-metil-hexiloxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 440 (MH+); TR = 9,69 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 1-Bromo-5-metil-hexano

Exemplo 181 (composto 181)

-1-[2-(2-Ciclohexil-etoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 452 (MH+); TR = 9,92 min; pureza (UV) = 97,7%

Haleto de alquilo: (2-Bromo-etil)-ciclohexano

Exemplo 182 (composto 182)

éster etílico do ácido 5-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-pentanóico CL/EM (Método a): (m/z) 470 (MH+); TR = 8,11 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: éster etílico do ácido 4-Bromo-pentanóico

Exemplo 183 (composto 183)

1-[2-(3-Benziloxi-propoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 490 (MH⁺); TR = 8,64 min; pureza (UV) = 97,5%

Haleto de alquilo: (3-Bromo-propoximetil)-benzeno

Exemplo 184 (composto 184)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida

¹H RMN (DMSO-d₆) δ = 8,64 (2H, s), 7,67-7,58 (2H, m), 7,37 (1H, sl), 6,98 (1H, d), 4,79 (2H, s), 4,62 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,80 (3H, s).

Haleto de alquilo: 2-Cloro-acetamida

Exemplo 185 (composto 185)

2-(2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-etil)-isoindole-1,3-diona

¹H RMN (CDCl₃) δ = 8,36 (2H, s), 7,74 (2H, m), 7,60 (3H, m), 6,75 (1H, d), 4,52 (2H, t), 4,48 (2H, s), 4,21 (2H, t), 3,91 (3H, s), 3,83 (3H, s).

Haleto de alquilo: 2-(2-Bromo-etil)-isoindole-1,3-diona

Exemplo 186 (composto 186)

2-(3-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-propil)-isoindole-1,3-diona

¹H RMN (CDCl₃) δ = 8,48 (2H, s), 7,81 (2H, m), 7,70 (2H, m), 7,59 (1H, d), 6,75 (1H, d), 4,67 (2H, s), 4,31 (2H, t), 3,96 (2H, t), 3,93 (3H, s), 3,89 (3H, s), 2,30 (2H, m).

Haleto de alquilo: 2-(3-Bromo-propil)-isoindole-1,3-diona

Exemplo 187 (composto 187)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-metil-acetamida

¹H RMN (CDCl₃) δ = 8,52 (2H, s), 7,75-7,64 (2H, m), 6,79 (1H, d), 4,67 (2H, s), 4,60 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,87 (3H, s), 2,86 (3H, d).

Haleto de alquilo: 2-Cloro-N-metil-acetamida

Exemplo 305 (composto 305)

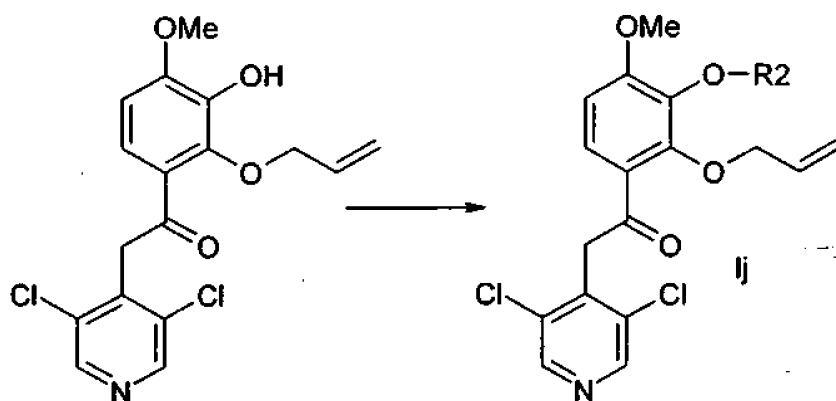
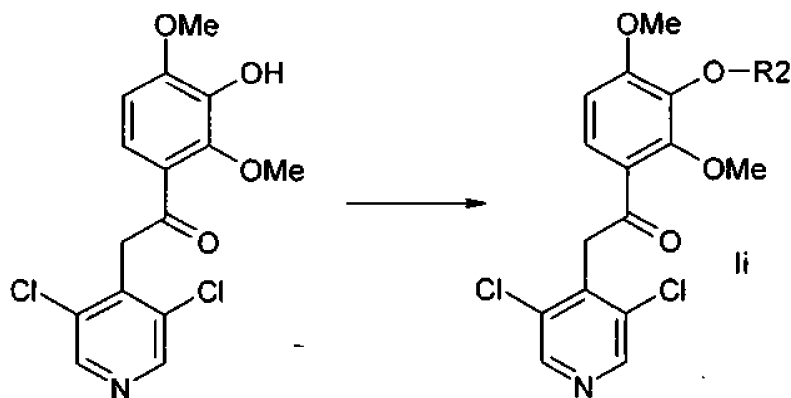
2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-etil-acetamida

^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 8,64 (2H, s), 8,18 (1H, sl), 7,61 (1H, d), 6,99 (1H, d), 4,77 (2H, s), 4,62 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,15 (2H, m), 1,01 (3H, t).

Haleto de alquila: 2-Cloro-N-etil-acetamida

Procedimento geral para a preparação de compostos com fórmula Ii ou Ij, em que R2 é como foi definido anteriormente:

[0222]



2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-hidroxi-2,4-metoxi-fenil)-etanona (0,035 mmol) a partir do exemplo 2 (Ii) ou 1-(2-aliloxi-3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-

piridin-4-il)-etanona (0,035 mmol) a partir do exemplo 3 (Ij) foi dissolvida em 3-pentanona seca (0,4 mL). K_2CO_3 sólido (0,052 mmol) foi adicionado seguido por 0,052 mmol de um brometo ou iodeto de alquilo dissolvido em 3-pentanona (0,1 mL). No caso dos brometos de alquilo KI adicional (0,5 eq) foi adicionado. A mistura de reacção foi aquecida até 70 °C durante 18 horas. As amostras foram filtradas no solvente removido *em vácuo*. Os compostos puros foram obtidos redissolvendo a mistura de reacção em DMSO seguido por meio de purificação por HPLC preparativa padrão.

Utilizando este procedimento os seguintes compostos foram obtidos:

Exemplo 188 (composto 188)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2,4-dimetoxi-fenil)-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 370 (MH⁺); TR = 4,45 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: Iodoetano

Exemplo 189 (composto 189)

1-(3-Ciclopropilmetoxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 396,1 (MH⁺); TR = 4,78 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: Bromometil-ciclopropano

Exemplo 190 (composto 190)

1-(2-Aliloxi-3-but-3-eniloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona

CL/EM (MÉTODO B: (m/z) 422,1 (MH⁺); TR = 5,27 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 4-Bromo-but-1-eno

Exemplo 191 (composto 191)

1-(3-But-3-eniloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 396,3 (MH⁺); TR = 8,39 min; pureza (UV) = 94,0%

Haleto de alquilo: 4-Bromo-but-1-eno

Exemplo 192 (composto 192)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-propoxi-fenil)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 384,3 (MH+);
TR = 8,42 min; pureza (UV) = 100%

Haleta de alquilo: 1-Iodoetano

Exemplo 193 (composto 193)

1-(3-Aliloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 382,3 (MH+);
TR = 8,01 min; pureza (UV) = 100%

Haleta de alquilo: Brometo de alilo

Exemplo 194 (composto 194)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2,4-dimetoxi-3-(4-metil-pent-3-eniloxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a):
(m/z) 424,3 (MH+); TR = 8,99 min; pureza (UV) = 100%

Haleta de alquilo: 5-Bromo-2-metil-pent-2-eno

Exemplo 195 (composto 195)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-2,4-dimetoxi-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 386,3
(MH+); TR = 6,21 min; pureza (UV) = 70,5%

Haleta de alquilo: 2-Iodo-etanol

Exemplo 196 (composto 196)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-fenetiloxi-fenil)-etanona CL/EM (Método a): (m/z)
446,2 (MH+); TR = 8,71 min ; pureza (UV) = 82,0%

Haleta de alquilo: 2-Fenil-1-bromo-etano

Exemplo 197 (composto 197)

1-(3-Benziloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 432,2 (MH+);
TR = 8,49 min; pureza (UV) = 96,3%

Haleta de alquilo: Brometo de benzilo

Exemplo 198 (composto 198)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-pent-2-eniloxi-fenil)-etanona CL/EM (Método a): (m/z)
410,3 (MH+); TR = 8,67 min ; pureza (UV) = 91,9%

Haleta de alquilo: 1-Bromo-pent-2-eno

Exemplo 199 (composto 199)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2,4-dimetoxi-3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 400,3 (MH⁺); TR = 7,34 min; pureza (UV) = 91,6%

Haleto de alquilo: 1-Bromo-2-metoxi-etano

Exemplo 200 (composto 200)

1-(3-But-2-iniloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 394,3 (MH⁺); TR = 7,81 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 1-Bromo-but-2-ino

Exemplo 201 (composto 201)

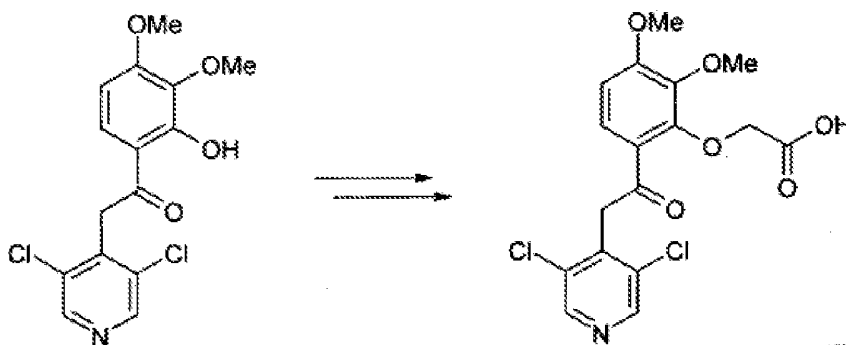
2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-prop-2-iniloxi-fenil)-etanona CL/EM (Método a): (m/z) 380,2 (MH⁺); TR = 7,44 min; pureza (UV) = 100%

Haleto de alquilo: 3-Bromo-propino

Preparação 4 / Exemplo 273 (composto 504)

ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético

[0239]

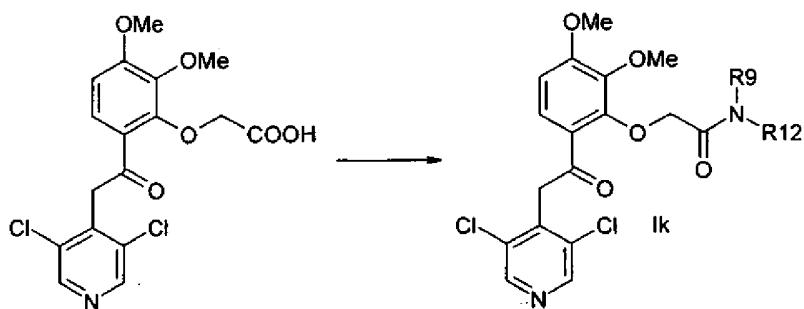


2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-metoxi-fenil)-etanona (1,37 g, 4,1 mmol) a partir do exemplo 1 foi dissolvida em NMP seco (50 mL). Bromoacetato de etilo (660 mL, 6,1 mmol) foi adicionado seguido por K₂CO₃ (830 mg, 6,1 mmol) e a mistura de reacção foi agitada a ta durante a noite. Água (500 mL) foi adicionada e o produto extraído com EtOAc (2x250 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (250 mL), salmoura (250 mL) e secas em

MgSO₄. O solvente foi removido *em vácuo* e o produto puro obtido por cromatografia em sílica gel padrão para proporcionar éster etílico do ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético como um sólido branco. Rendimento 990 mg (78%). O composto foi redissolvido em MeOH-água (1:1, 200 mL) por meio de aquecimento. LiOH (490 mg, 12 mmol, 5 eq.) foi adicionado e a mistura de reacção foi agitada a ta durante 1 hora. A mistura de reacção foi acidificada até pH =1 por adição de 1N HCl (15 mL) e extraída com EtOAc (2x250 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura (250 mL) e secas em MgSO₄. O solvente foi removido *em vácuo* para proporcionar ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃) δ = 8,52 (2H, s), 7,76 (1H, d), 6,81 (1H, d), 4,85 (2H, s), 4,66 (2H, s), 3,99 (3H, s), 3,88 (3H, s). Rendimento 0,85 g (92%).

Procedimento geral para a preparação de compostos com fórmula Ik, em que R9 e R12 são como foram definidos no presente documento:

[0241]



ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (0,037 mmol) a partir da preparação 4 foi dissolvido em DMF seco (0,25 mL). Uma amina primária ou secundária (0,045 mmol) dissolvida em DMF (0,05 mL) foi adicionada seguido por HATU (0,045 mmol) dissolvido em DMF (0,050 mL). A mistura de reacção foi

deixada a ta durante 48 horas. Os compostos puros foram obtidos por meio de purificação por HPLC preparativa padrão.

Utilizando este procedimento os seguintes compostos foram obtidos:

Exemplo 202 (composto 202)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-etanona

^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,47 (2H, s), 7,64 (1H, d), 6,76 (1H, d), 4,92 (2H, s), 4,88 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,53 (2H, t), 3,39 (2H, t), 1,98 (2H, m), 1,86 (2H, m).

Amina: Pirrolidino

Exemplo 203 (composto 203)

N-Benzil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida

^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,49 (2H, s), 8,12 (1H, sl), 7,66 (1H, d), 7,29-7,20 (5H, m), 6,77 (1H, d), 4,72 (2H, s), 4,55 (2H, s), 4,50 (2H, d), 3,95 (3H, s), 3,81 (3H, s).

Amina: Benzilamina

Exemplo 204 (composto 204)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-etanona

^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,48 (2H, s), 7,63 (1H, d), 6,78 (1H, d), 4,96 (2H, s), 4,80 (2H, s), 3,94 (3H, s), 3,89 (3H, s), 3,72-3,61 (6H, m), 3,54-3,45 (2H, m).

Amina: Morfolina

Exemplo 205 (composto 205)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-fenil-acetamida

^1H RMN (CDCl_3) δ = 9,97 (1H, sl), 8,50 (2H, s), 7,75 (1H, d), 7,59 (2H, d), 7,25 (2H, t), 7,07 (1H, t), 6,81 (1H, d), 4,80 (2H, s), 4,65 (2H, s), 3,99 (3H, s), 3,89 (3H, s).

Amina: Anilina

Exemplo 206 (composto 206)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-metil-N-fenil-acetamida

^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,48 (2H, s), 7,59 (1H, d), 7,45-7,32 (3H, m), 7,25-7,19 (2H, m), 6,70 (1H, d), 4,83 (2H, s), 4,68 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,32 (3H, s).

Amina: N-Metil anilina

Exemplo 207 (composto 207)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-hidroxi-3-metil-butil)-acetamida

CL/EM (Método a): (m/z) 485 (MH+); TR = 5,89 min; pureza (UV) = 100% Amina: 3-Hidroxi-3-metil-butilamina

Exemplo 208 (composto 208)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida

CL/EM (Método a): (m/z) 441 (MH+); TR = 6,71 min; pureza (UV) = 89,3%

^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,51 (2H, s), 7,79 (1H, sl), 7,67 (1H, d), 6,78 (1H, d), 4,67 (2H, s), 4,60 (2H, s), 3,97 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,27 (2H, q), 1,50 (2H, m), 0,87 (3H, t).

Amina: n-Propilamina

Exemplo 209 (composto 209)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-isopropil-acetamida

CL/EM (Método a): (m/z) 441 (MH+); TR = 6,72 min; pureza (UV) = 87,7%

^1H RMN (DMSO-d_6) δ = 8,64 (2H, s), 8,01 (1H, d), 7,65 (1H, d), 6,99 (1H, d), 4,77 (2H, s), 4,61 (2H, s), 3,91 (4H, m), 3,80 (3H, s), 1,04 (6H, d)

Amina: Isopropilamina

Exemplo 210 (composto 210)

N-Butil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 455 (MH+); TR = 7,09 min ; pureza (UV) = 100%

Amina: Butilamina

Exemplo 211 (composto 211)

N-Ciclopentil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida CL/EM (Método a):
(m/z) 466,9 (MH+); TR = 7,19 min; pureza (UV) = 100%

Amina: Ciclopentilamina

Exemplo 212 (composto 212)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-metil-butil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 469 (MH+); TR = 7,42 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 3-Metil-butilamina

Exemplo 213 (composto 213)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-metoxi-benzil)-acetamida

¹H RMN (DMSO-d₆) δ = 8,67 (1H, t), 8,64 (2H, s), 7,61 (1H, d), 7,15 (2H, d), 6,99 (1H, d), 6,75 (2H, d), 4,75 (2H, s), 4,70 (2H, s), 4,26 (2H, d), 3,90 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,70 (3H, s)

Amina: 4-Metoxi-benzilamina

Exemplo 214 (composto 214)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2,2-dimetil-propil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 469 (MH+); TR = 7,44 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2,2-Dimetil-propilamina

Exemplo 215 (composto 215)

N-Ciclohexil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida CL/EM (Método a):
(m/z) 481 (MH+); TR = 7,52 min; pureza (UV) = 100%

Amina: Ciclohexilamina

Exemplo 216 (composto 216)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-metoxi-benzil)-acetamida

¹H RMN (DMSO-d₆) δ = 8,72 (1H, t), 8,63 (2H, s), 7,60 (1H, d), 7,12 (1H, t), 6,99 (1H, d), 6,83-6,74 (3H, m), 4,75 (2H, s), 4,73 (2H, s), 4,30 (2H, d), 3,90 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,69 (3H, s).

Amina: 3-Metoxi-benzilamina

Exemplo 217 (composto 217)

N-Cicloheptil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 495 (MH⁺); TR = 7,84 min; pureza (UV) = 92,2%

Amina: Cicloheptilamina

Exemplo 218 (composto 218)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-metoxi-benzil)-acetamida
¹H RMN (DMSO-d₆) δ = 8,64 (2H, s), 8,50 (1H, t), 7,62 (1H, d), 7,19 (1H, t), 7,12 (1H, d), 6,99 (1H, d), 6,93 (1H, d), 6,76 (1H, t), 4,78 (2H, s), 4,74 (2H, s), 4,31 (2H, d), 3,91 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,76 (3H, s).

Amina: 2-Metoxi-benzilamina

Exemplo 219 (composto 219)

N-Ciclohexilmetil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 495 (MH⁺); TR = 7,86 min; pureza (UV) = 100%

Amina: Ciclohexilmetilamina

Exemplo 220 (composto 220)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 442,9 (MH⁺); TR = 5,41 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2-Hidroxi-etilamina

Exemplo 221 (composto 221)

(R)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(1-fenil-etil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 502,9 (MH⁺); TR = 7,37 min; pureza (UV) = 100%

Amina: (R)-1-Fenil-etilamina

Exemplo 222 (composto 222)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-hidroxi-propil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 457 (MH⁺); TR = 5,51 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 3-Hidroxi-propilamina

Exemplo 223 (composto 223)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-metoxi-etil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 457 (MH+); TR = 6,12 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2-Metoxi-etilamina

Exemplo 224 (composto 224)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 470 (MH+); TR = 4,26 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2-Dimetilamino-etilamina

Exemplo 225 (composto 225)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-dimetilamino-propil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 484 (MH+); TR = 4,29 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 3-Dimetilamino-propilamina

Exemplo 226 (composto 226)

(S)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(1-fenil-etil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 503 (MH+); TR = 7,39 min; pureza (UV) = 100%

Amina: (S)-1-Fenil-etilamina

Exemplo 227 (composto 227)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-isopropoxi-propil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 498,9 (MH+); TR = 6,89 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 3-Isopropoxi-propilamina

Exemplo 228 (composto 228)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-furan-2-ilmetil-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 478,9 (MH+); TR = 6,74 min; pureza (UV) = 100%

Amina: Furan-2-il-metilamina

Exemplo 229 (composto 229)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-piridin-2-ilmetil-acetamida CL/EM
(Método a): (m/z) 490 (MH+); TR = 5,17 min; pureza (UV) = 100%

Amina: Piridino-2-il-metilamina

Exemplo 230 (composto 230)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-piridin-3-ilmetil-acetamida CL/EM
(Método a): (m/z) 490 (MH+); TR = 4,62 min; pureza (UV) = 100%

Amina: Piridino-3-il-metilamina

Exemplo 231 (composto 231)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-fenoxi-etil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 518,9 (MH+); TR = 7,19 min; pureza (UV) = 98,3%

Amina: 2-Fenoxi-etilamina

Exemplo 232 (composto 232)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-piridin-4-ilmetil-acetamida CL/EM
(Método a): (m/z) 490 (MH+); TR = 4,46 min; pureza (UV) = 100%

Amina: Piridino-4-il-metilamina

Exemplo 233 (composto 233)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-etil-benzil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 517 (MH+); TR = 7,71 min; pureza (UV) = 96,8%

Amina: 4-Etil-benzilamina

Exemplo 234 (composto 234)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3,5-difluoro-benzil)-acetamida CL/EM
(Método a): (m/z) 524,9 (MH+); TR = 7,27 min; pureza (UV) = 95,3%

Amina: 3,5-Difluoro-benzilamina

Exemplo 235 (composto 235)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2,3-difluoro-benzil)-acetamida CL/EM
(Método a): (m/z) 524,9 (MH+); TR = 7,22 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2,3-Difluoro-benzilamina

Exemplo 236 (composto 236)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piridin-2-il-etil)-acetamida CL/EM
(Método a): (m/z) 503,9 (MH+); TR = 4,54 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2-Piridino-2-il-etilamina

Exemplo 237 (composto 237)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-metil-benzil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 503 (MH+); TR = 7,37 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2-Metil-benzilamina

Exemplo 238 (composto 238)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-fluoro-benzil)-acetamida CL/EM
(Método a): (m/z) 506,9 (MH+); TR = 7,14 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 3-Fluoro-benzilamina

Exemplo 239 (composto 239)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-metil-benzil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 503 (MH+); TR = 7,39 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 3-Metil-benzilamina

Exemplo 240 (composto 240)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-metil-benzil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 502,9 (MH+); TR = 7,39 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 4-Metil-benzilamina

Exemplo 241 (composto 241)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-fenetil-acetamida CL/EM (Método a):
(m/z) 503 (MH⁺); TR = 7,29 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2-Fenil-etilamina

Exemplo 242 (composto 242)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piridin-4-il-etil)-acetamida
¹H RMN (DMSO-d₆) δ = 8,65 (2H, s), 8,44 (2H, d), 8,33 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,30 (2H, d), 6,99 (1H, d), 4,74 (2H, s), 4,62 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,44 (2H, q), 2,81 (2H, t).

Amina: 2-Piridino-4-il-etilamina

Exemplo 243 (composto 243)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-fenil-propil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 517 (MH⁺); TR = 7,56 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 3-Fenil-propilamina

Exemplo 244 (composto 244)

N-(2-Cloro-benzil)-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 522,9 (MH⁺); TR = 7,46 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2-Cloro-benzilamina

Exemplo 245 (composto 245)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piperidin-1-il-etil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 510 (MH⁺); TR = 4,46 min; pureza (UV) = 92,5%

Amina: 2-Piperidin-1-il-etilamina

Exemplo 246 (composto 246)

N-(3-Cloro-benzil)-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 522,8 (MH⁺); TR = 7,46 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 3-Cloro-benzilamina

Exemplo 247 (composto 247)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 512 (MH+); TR = 4,31 min; pureza (UV) = 98,1%

Amina: 2-Morfolin-4-il-etilamina

Exemplo 248 (composto 248)

N-(4-Cloro-benzil)-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 522,9 (MH+); TR = 7,49 min; pureza (UV) = 98,7%

Amina: 4-Cloro-benzilamina

Exemplo 249 (composto 249)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piridin-3-il-etil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 504 (MH+); TR = 4,47 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2-Piridino-3-il-etilamina

Exemplo 250 (composto 250)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 496 (MH+); TR = 4,37 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2-Pirrolidin-1-il-etilamina

Exemplo 251 (composto 251)

N-(2-Acetilamino-etil)-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 484 (MH+); TR = 5,31 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2-Acetilamino-etilamina

Exemplo 252 (composto 252)

(R)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidrox-2-fenil-etil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 518,9 (MH+); TR = 6,47 min; pureza (UV) = 73,4%

Amina: (R)-2-Hidrox-2-fenil-etilamina

Exemplo 253 (composto 253)

(S)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-acetamida
CL/EM (Método a): (m/z) 519 (MH+); TR = 6,47 min; pureza (UV) = 73,8%

Amina: (S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamina

Exemplo 254 (composto 254)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-tiofen-2-ilmetil-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 494,9 (MH+); TR = 6,97 min; pureza (UV) = 100%

Amina: Tiofen-2-il-metilamina

Exemplo 255 (composto 255)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-acetamida

CL/EM (Método a): (m/z) 524 (MH+); TR = 5,66 min; pureza (UV) = 95,7%

Amina: 3-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-propilamina

Exemplo 256 (composto 256)

(2R)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-indan-1-il)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 530,8 (MH+); TR = 6,62 min; pureza (UV) = 90,4%

Amina: (2R)-2-Hidroxi-indan-1-il-amina

Exemplo 257 (composto 257)

N-Cicloheptilmetil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 509 (MH+); TR = 8,19 min; pureza (UV) = 100%

Amina: Cicloheptilmetilamina

Exemplo 258 (composto 258)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida
CL/EM (Método a): (m/z) 487 (MH+); TR = 5,41 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2-(2-Hidroxi-etoxi)-etilamina

Exemplo 259 (composto 259)

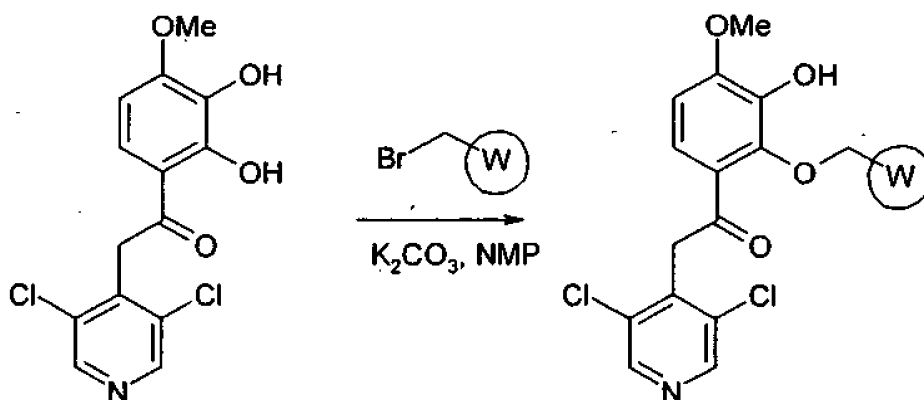
2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-dimetilamino-butil)-acetamida CL/EM (Método a): (m/z) 497,9 (MH⁺); TR = 4,36 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 4-Dimetilamino-butilamina

Preparação 5 (composto 505)

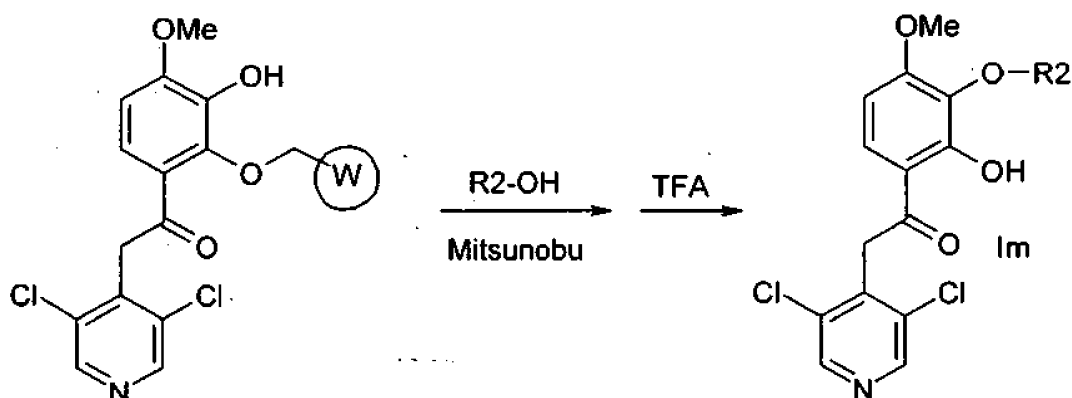
2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona ligada por resina

[0302]



2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (530 mg, 1,6 mmol) a partir da preparação 3 foi dissolvida em NMP seco (5 mL), K₂CO₃ (210 mg, 1,5 mmol) foi adicionado seguido por resina Wang-bromometilo (560 mg, L = 1,45 mmol/g, 0,81 mmol). A mistura de reacção foi submetida a vórtice a ta durante a noite. A resina foi filtrada e lavada com MeOH:água (4:1, 3x10 mL), NMP (3x25 mL), MeOH (3x25mL), THF seco (5x25 mL) e seca *em vácuo* para proporcionar 760 mg de 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona ligada por resina.

Procedimento geral para a preparação de compostos com fórmula Im, em que R2 é como foi definido anteriormente:



2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona ligada por resina (90 mg, L = 1,07 mmol/g, 0,1 mmol) a partir da preparação 5 foi tratada com um 1 mL de uma solução stock de R2-OH (0,5 mmol) e PBU₃ (0,5 mmol.) arrefecida até 0 °C e então tratada com 0,5 mL de uma solução stock de TBAD (0,5 mmol). Após 3 horas a ta a mistura de reacção foi filtrada e 1 mL da solução stock de R2-OH (0,5 mmol) e PBU₃ (0,5 mmol) foi adicionada. Após o arrefecimento até 0 °C 0,5 mL da solução stock de TBAD (0,5 mmol) foi adicionada. A mistura de reacção foi submetida a vórtice a ta durante a noite. A resina foi lavada com THF (5x3 mL) e DCE (5x3 mL). A clivagem dos produtos foi realizada por adição de uma solução stock de DCE-TFA-TIS (90:10:1, 1 mL). Após 30 min a solução de clivagem foi substituída por 1 mL de uma solução de clivagem fresca. Após 30 min adicionais as soluções de clivagem combinadas foram evaporadas *em vácuo*. Os compostos puros foram obtidos redissolvendo a mistura de reacção em DMSO seguido por meio de purificação por HPLC preparativa padrão.

Utilizando este procedimento os seguintes compostos foram obtidos:

Exemplo 260 (composto 260)

1-(3-Ciclopentiloxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 396 (MH⁺); TR = 4,84 min; pureza (UV) = 100%

Álcool: Ciclopentanol

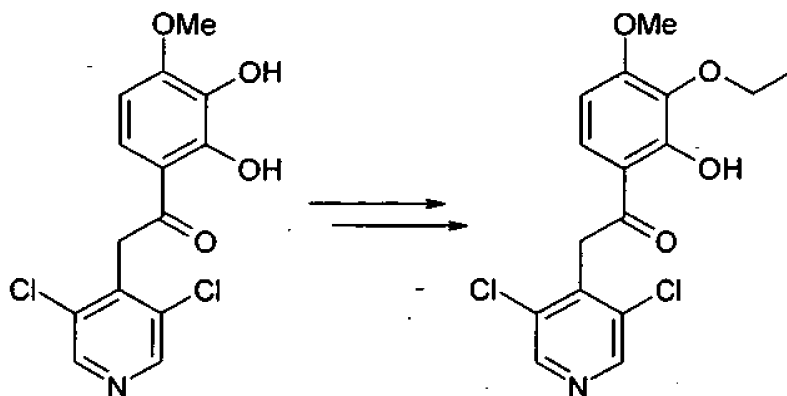
Exemplo 261 (composto 261)

1-(3-Ciclopropilmetoxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 382,1 (MH⁺); TR = 4,36 min; pureza (UV) = 100%

Álcool: Ciclopropilmetilalcohol -

Exemplo 262 (composto 262)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona

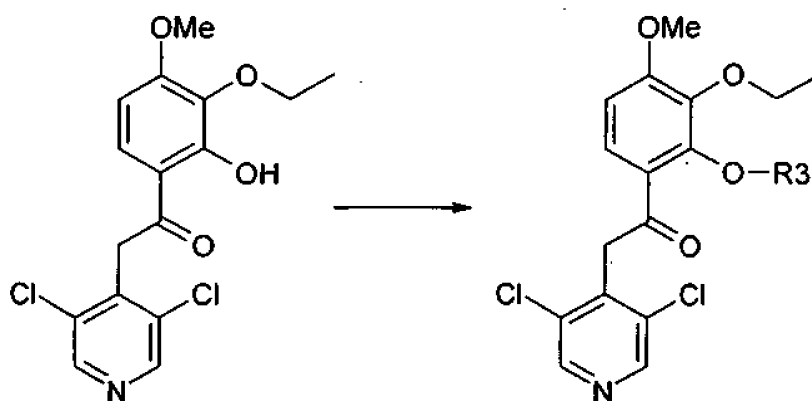


2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (450 mg, 1,4 mmol) a partir da preparação 3 foi dissolvida em DMF seco (10 mL). K₂CO₃ (566 mg, 4,1 mmol) foi adicionado seguido por iodeto de etilo (442 mL, 5,5 mmol). A mistura de reação foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. Água (10 mL) foi adicionada e os produtos orgânicos foram extraídos com EtOAc (2x25 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água (10 mL) e salmoura (10 mL) e então secas em MgSO₄. O solvente foi removido *em vácuo* e o produto puro obtido por meio de cromatografia em sílica gel padrão para proporcionar 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dietoxi-4-metoxi-fenil)-etanona como um sólido branco. Rendimento 220 mg (42%). O composto foi redissolvido em DCM (1 mL) sob árgon. BCl₃

(0,97 mL de uma solução a 1 M em DCM) foi adicionada lentamente na temperatura ambiente. EtOH (2 mL) foi adicionada lentamente após 2 horas. O solvente foi removido *em vácuo* e o produto puro obtido por meio de cromatografia em sílica gel padrão para proporcionar 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2-hidroxi-4-metoxifenil)-etanona que foi obtida como um sólido branco. ^1H RMN (DMSO-d_6) δ = 11,36 (1H, s), 8,67 (2H, s), 7,88 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,80 (2H, s), 3,96 (2H, q), 3,91 (3H, s), 1,26 (3H, t). Rendimento 100 mg (49%)

Procedimento geral para a preparação de compostos com fórmula In, em que R3 (R3 $\neq$ hidrogénio) é como foi definido anteriormente:

[0311]



In

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona a partir do exemplo 263 (12 mg, 0,034 mmol) foi dissolvida em DMSO seco (0,25 mL). K_2CO_3 aquoso (0,025 mL de um 2M) foi adicionado seguido por 1,5 eq. de um brometo ou iodeto de alquilo dissolvido em 0,025 mL de DMSO. A mistura de reacção foi deixada a ta durante 48 horas. Os compostos puros foram obtidos por meio de purificação por HPLC preparativa padrão.

Utilizando este procedimento os seguintes compostos foram obtidos:

Exemplo 263 (composto 263)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona ^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,47 (2H, s), 7,61 (1H, d), 7,26 (4H, m), 7,10 (1H, t), 6,75 (1H, d), 4,49 (2H, t), 4,43 (2H, s), 4,01 (2H, q), 3,91 (3H, s), 3,17 (2H, t), 1,35 (3H, t). Haleto de alquilo: 2-Bromo-1-fenil-etano

Exemplo 264 (composto 264)

1-[2-(5- Ciclopropil-[1,3,4] tiadiazol- 2- ilmetoxi)-3- etoxi- 4- metoxi- fenil]- 2-(3,5- dicloro- piridin- 4-il)-etanona

^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,47 (2H, s), 7,61 (1H, d), 6,81 (1H, d), 5,64 (2H, s), 4,56 (2H, s), 4,15 (2H, q), 3,95 (3H, s), 2,39 (1H, m), 1,41 (3H, t), 1,56-1,11 (4H, m). Haleto de alquilo: 2-Clorometil-5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol

Exemplo 265 (composto 265)

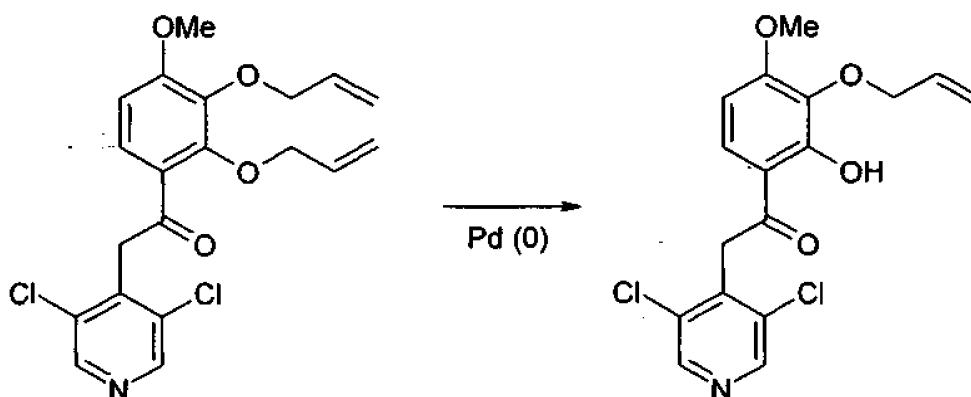
éster benzílico do ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2-etoxi-3-metoxi-fenoxi}-acético

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,62 (2H, s), 7,51 (1H, d), 7,32 (5H, m), 6,96 (1H, d), 5,19 (2H, s), 4,74 (2H, s), 3,98 (2H, q), 3,88 (3H, s), 1,27 (3H, t).

Haleto de alquilo: 2-Bromo-éster benzílico do ácido acético

Exemplo 266 (composto 266)

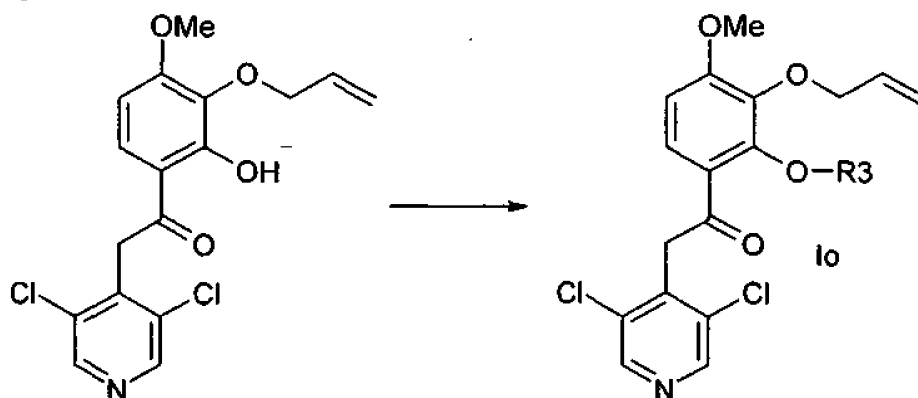
1-(3-Aliloxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona



1-(2,3-Bis-aliloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona a partir do exemplo 6 (3,9 g, 9,55 mmol) foi dissolvida em MeOH (96 mL) e arrefecida até 0 °C sob árgon. Pd(PPh₃)₄ (110 mg, 0,0955 mmol) foi adicionado seguido por K₂CO₃ (1,3 g, 9,55 mmol). O banho de arrefecimento foi removido e a reacção misturada foi agitada durante 3 horas e então evaporada *em vácuo*. O bruto foi redissolvido em EtOAc (100 mL) e lavado duas vezes com NH₄Cl (sat, 50 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ e evaporada *em vácuo* e purificada por meio de cromatografia flash utilizando um gradiente de tolueno e 2% EtOAc como eluente. 1-(3-Aliloxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona foi obtida como um sólido branco. ¹H RMN (CDCl₃) δ = 11,90 (1H, s), 8,53 (2H, s), 7,68 (1H, d), 6,58 (1H, d), 6,10 (1H, m), 5,26 (2H, m), 4,66 (2H, s), 4,59 (2H, d), 3,96 (3H, s). Rendimento 2,2 g (64%)

Procedimento geral para a preparação de compostos com fórmula Io, em que R3 (R3 ≠ hidrogénio) é como foi definido anteriormente:

[0319]



2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona a partir do exemplo 263 (12 mg, 0,034 mmol) foi dissolvida em DMSO seco (0,25 mL). K₂CO₃ aquoso (0,025 mL de um 2M) foi adicionado seguido por 1,5 eq. de um brometo ou iodeto de alquilo dissolvido em 0,025 mL de

DMSO. A mistura de reacção foi deixada a ta durante 48 horas. Os compostos puros foram obtidos por meio de purificação por HPLC preparativa padrão.

Utilizando este procedimento os seguintes compostos foram obtidos:

Exemplo 267 (composto 267)

2-{2-Aliloxi-6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-3-metoxi-fenoximetil}-benzonitrilo CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 383,2 (MH⁺); TR = 4,72 min; pureza (UV) = 100%

Haleta de alquilo: 2-Clorometil-benzonitrilo

Exemplo 268 (composto 268)

1-(3-Aliloxi-4-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 472,3 (MH⁺); TR = 5,32 min; pureza (UV) = 100%

Haleta de alquilo: 1-Bromo-2-fenil-etano

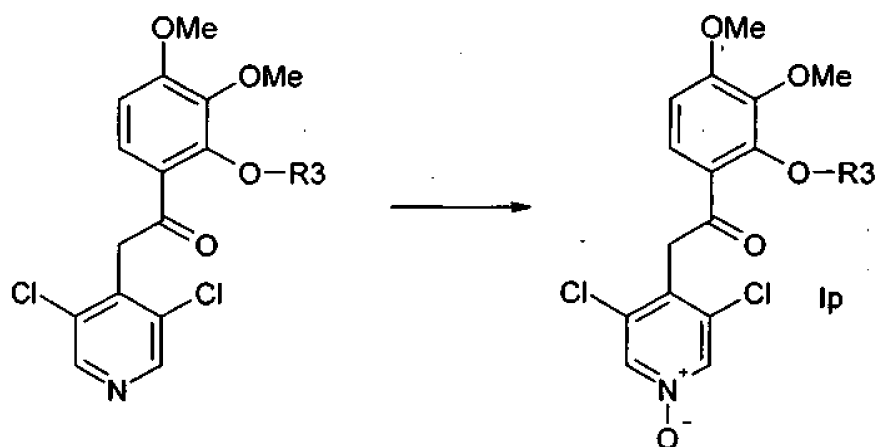
Exemplo 269 (composto 269)

1-{3-Aliloxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 490,2 (MH⁺); TR = 5,26 min; pureza (UV) = 100%

Haleta de alquilo: 1-Bromo-2-(4-fluoro-fenil)-etano

Procedimento geral para a preparação de compostos com fórmula Ip, em que R3 é como foi definido anteriormente:

[0325]



1-(2-Alcoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona a partir dos exemplos anteriores (0,021 mmol) foi dissolvida em DCM seco (0,25 mL). Metiltrioxorénio (0,105 mmol) foi adicionado seguido por peróxido de hidrogénio (0,042 mmol) e a mistura de reacção foi agitada a ta durante a noite. MnO_2 (0,063 mmol) foi adicionado. Após 2 minutos, a mistura de reacção foi em seguida filtrada e a mistura de reacção evaporada *em vácuo*. O bruto foi re-dissolvido em DMSO (0,4 mL). Os compostos puros foram obtidos por meio de purificação por HPLC preparativa padrão.

Utilizando este procedimento os seguintes compostos foram obtidos:

Exemplo 270 (composto 270)

N-Benzil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida ^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,15 (2H, s), 8,10 (1H, -sl), 7,62 (1H, d), 7,30 (5H, m), 6,76 (1H, d), 4,72 (2H, s), 4,50 (2H, d), 4,46 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,80 (3H, s). Utilizando N-benzil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida a partir do exemplo 203 como material de partida.

Exemplo 271 composto 271)

2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona
 ^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,13 (2H, s), 7,61 (1H, d), 7,26 (5H, m), 6,75 (1H, d), 4,40 (2H, t), 4,30 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,17 (2H, t).

Utilizando 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona a partir do exemplo 112 como material de partida.

Exemplo 272 (composto 272)

2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona ^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,19 (2H, s), 7,61 (1H, d), 7,26 (2H, t), 6,95 (2H, t), 6,75 (1H, d), 4,44 (2H, t), 4,34 (2H, s), 3,93 (3H, s),

3,77 (3H, s), 3,14 (2H, t). Utilizando 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona a partir do exemplo 129 como material de partida.

Exemplo 274 (composto 274)

2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(1-oxi-piridin-4-il)-etoxi]-fenil}-etanona

^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 8,62 (2H, s), 8,11 (2H, d), 7,54 (1H, d), 7,39 (2H, d), 6,97 (1H, d), 4,41 (4H, m), 3,88 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,11 (2H, t).

Utilizando exemplo 100 como material de partida.

Exemplo 275 (composto 275)

2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona

^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 11,20 (1H, sl), 8,64 (2H, s), 7,84 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,70 (2H, sl), 3,91 (3H, s), 3,72 (3H, s).

Utilizando 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona a partir do exemplo 1 como material de partida.

Exemplo 276 (composto 276)

4-(2-{6-[2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-etil)-benzonitrilo

^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 8,61 (2H, s), 7,73 (2H, d), 7,55 (3H, m), 6,96 (1H, d), 4,45 (2H, t), 4,20 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,22 (2H, t).

Utilizando exemplo 100 como material de partida.

Procedimento geral para a preparação de compostos com fórmula Ig, em que R³ (R³ ≠ hidrogénio) é como foi definido anteriormente:

[0334]

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona a partir do exemplo 1 (1,5 mmol) ou 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona a partir do exemplo 274 (1,5 mmol),

PBu₃ (1,5 mmol) e R3-OH (1,0 mmol) foi dissolvido em benzeno seco (10 mL) sob árgon. A mistura de reacção foi arrefecida até 0 °C e então tratada com ADDP (1,5 mmol). Após 0,5 hora, a mistura de reacção foi trazida até ta e agitada durante a noite. Decalite foi adicionada e a mistura de reacção foi evaporada *em vácuo* e purificada por meio de cromatografia flash utilizando um gradiente de éter de petróleo e EtOAc como eluente.

Utilizando este procedimento os seguintes compostos foram obtidos:

Exemplo 277 (composto 277)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-piridin-4-il-etoxi)-fenil]-etanona

¹H RMN (DMSO-d₆) δ = 8,63 (2H, s), 8,44 (2H, d), 7,53 (1H, d), 7,37 (2H, d), 6,97 (1H, d), 4,46 (4H, m), 3,88 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,15 (2H, t). R3-OH: 2-Piridin-4-il-etanol

Exemplo 278 (composto 278)

4-(2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-etil)-benzonitrilo

¹H RMN (DMSO-d₆) δ = 8,63 (2H, s), 7,70 (2H, d), 7,55 (3H, m), 6,97 (1H, d), 4,47 (2H, t), 4,30 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,23 (2H, t).

R3-OH: 4-(2-Hidroxi-etil)-benzonitrilo preparado a partir de 2-(4-bromo-fenil)-etanol de acordo com

Exemplo 279 (composto 279)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-fenil]-etanona

¹H RMN (DMSO-d₆) δ = 8,62 (2H, s), 8,41 (1H, t), 7,65 (1H, t), 7,50 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,10 (1H, m), 6,95 (1H, d), 4,61 (2H, t), 4,38 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,28 (2H, t).

R3-OH: 2-Piridin-2-il-etanol

Exemplo 280 (compostos 280)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-piridin-3-il-etoxi)-fenil]-etanona

^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 8,64 (2H, s), 8,55 (1H, s), 8,34 (1H, d), 7,77 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,28 (1H, m), 6,97 (1H, d), 4,47 (2H, s), 4,43 (2H, t), 3,88 (3H, s), 3,64 (3H, s), 3,15 (2H, t).

R3-OH: 2-Piridin-3-il-etanol

Exemplo 281 (composto 281)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-metanosulfinil-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (CDCl₃) δ = 8,50 (2H, s), 7,59 (3H, m), 7,49 (2H, d), 6,78 (1H, d), 4,48 (4H, m), 3,93 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,24 (2H, t), 2,63 (3H, s).

R3-OH: 2-(4-Metanosulfinil-fenil)-etanol, preparado por meio de oxidação de 2-(4-metilsulfanil-fenil)-etanol com 1,5 eq de MCPBA em DCM ta durante a noite. ^1H RMN (CDCl₃) δ = 7,88 (2H, d), 7,45 (2H, d), 3,92 (2H, t), 3,04 (3H, s), 2,97 (2H, t), 1,70 (1H, sl). CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 185 (MH+); TR = 1,27 min

Exemplo 282 (composto 282)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-metanosulfonil-feny)-etoxi]-3,4-- dimetoxi-fenil}-etanona ^1H RMN (CDCl₃) δ = 8,50 (2H, s), 7,88 (2H, d), 7,59 (1H, d), 7,53 (2H, d), 6,77 - (1H, d), 4,51 (2H, s), 4,49 (2H, t), 3,93 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,27 (2H, t), 2,98 (3H, s).

R3-OH: 2-(4-Metanosulfonil-fenil)-etanol, preparado por meio de oxidação de 2-(4-metilsulfanil-fenil)-etanol com 1,5 eq de MCPBA em DCM ta durante a noite. ^1H RMN (CDCl₃) δ = 7,59 (2H, d), 7,40 (2H, d), 3,90 (2H, t), 2,94 (2H, t), 2,72 (3H, s), 1,85 (1H, sl). CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 201 (MH+); TR = 1,48 min

Exemplo 283 (composto 283)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(1-fenil-propoxi)-fenil]-etanona

^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 8,65 (2H, s), 7,34 (6H, m), 6,85 (1H, d), 5,48 (1H, t), 4,63 (2H, s), 3,85 (3H, s), 3,72. (3H, s), 2,14 (1H, m), 1,95 (1H, m), 0,88 (3H, t).

R3-OH: 1-Fenil-propan-1-ol

Exemplo 284 (composto 284)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-fenil-propoxi)-fenil]-etanona

^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 8,62 (2H, s), 7,51 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,23 (2H, t), 7,06 (1H, t), 6,95 (1H, d), 4,33 (4H, m), 3,88 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,33 (1H, m), 1,37 (3H, d).

R3-OH: 2-Fenil-propan-1-ol

Exemplo 285 (composto 285)

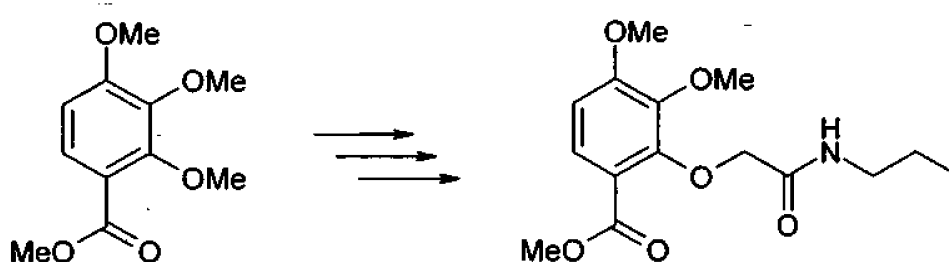
2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etoxi)-fenil]-etanona

^1H RMN (DMSO- d_6) δ = 8,66 (2H, s), 7,46 (1H, d), 7,28 (4H, d), 7,17 (1H, m), 6,93 (1H, d), 4,94 (1H, m), 4,60 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,58 (3H, s), 3,02 (2H, m), 1,18 (3H, d).

R3-OH: 1-Fenil-propan-2-ol

Preparação 6 (composto 506):

[0346]



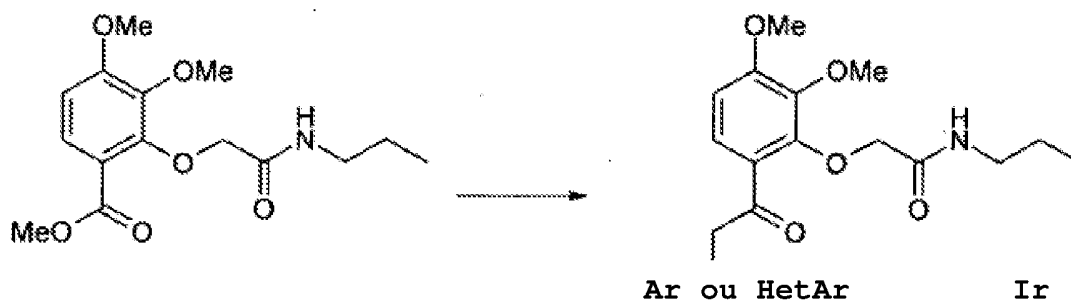
ácido metil 2,3,4-Trimetoxibenzóico (25,7 g, 114 mmol) foi dissolvido em DCM (25 mL) sob árgon. BCl_3 (133 mL de uma solução a 1 M em DCM, 133 mmol) foi adicionado gota a gota e a mistura de reacção foi deixada a ta durante 2 horas. EtOH (200 mL) foi adicionada e a mistura de reacção foi agitada durante 2 horas. Filtrou-se o precipitado e recristalizou-se a partir de EtOAc-éter de petrñoleo para proporcionar 6 g (25%) de éster metílico do ácido 2-hidroxi-3,4-dimetoxi-benzóico como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3) δ = 10,90 (1H, s), 7,59 (1H, d), 6,48 (1H, d), 3,93 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,89 (3H, s). O éster metílico do ácido 2-Hidroxi-3,4-dimetoxi-benzóico (6 g, 28,2 mmol) foi

redissolvido em NMP (35 mL) e tratado com bromoacetato de *terc*-butílico (42,4 mmol) e K_2CO_3 (42,4 mmol). A mistura de reacção foi aquecida até 50 °C durante a noite. A mistura de reacção foi deitada em água (300 mL). Os produtos orgânicos foram extraídos com EtOAc (2x100 mL), e as fases orgânicas combinadas lavadas com NaCl (sat, 100 mL). A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 , evaporada *em vácuo* e purificada por meio de cromatografia flash utilizando um gradiente de EtOAc em heptano como eluente para proporcionar éster metílico do ácido 2-*terc*-butoxicarbonilmetoxi-3,4-dimetoxi-benzóico (composto 506a) como um óleo incolor. 1H RMN ($CDCl_3$) δ = 7,58 (1H, d), 6,71 (1H, d), 4,56 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,86 (3H, s), 1,50 (9H, s). Rendimento 8,19 g (89%). O éster metílico do ácido 2-*terc*-butoxicarbonilmetoxi-3,4-dimetoxi-benzóico (8,19 g, 25,1 mmol) foi dissolvido em DCM (50 mL) e tratado com trietilsilano (4mL, 25,1 mmol) e TFA (9,66 mL, 125,5 mmol). A mistura de reacção foi deixada durante a noite. A mistura de reacção foi evaporada *em vácuo*, redissolvida em tolueno (200 mL) e evaporada até *secura*. Este procedimento foi repetido três vezes para propiciar éster metílico do ácido 2-carboximetoxi-3,4-dimetoxi-benzóico (composto 506b) como um sólido branco. 1H RMN ($CDCl_3$) δ = 12,6 (1H, sl), 7,75 (1H, d), 6,73 (1H, d), 4,84 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,85 (3H, s). Rendimento 6,71 g (99%). O éster metílico do ácido 2-carboximetoxi-3,4-dimetoxi-benzóico (6,71 g, 24,8 mmol) foi dissolvido em DMF seco (130 mL) sob árgon. Propilamina (4,1 mL, 49,8 mmol) foi adicionada seguido por HATU (11,32 g, 29,8 mmol) e a mistura de reacção foi deixada durante a noite. O solvente foi evaporada *em vácuo* e a mistura bruta foi redissolvida em EtOAc (150 mL). Lavou-se a fase orgânica com $CaCl_2$ aq. (2x50 mL), água (2x50 mL) e salmoura (50 mL). A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 , evaporada *em vácuo* e purificada por meio de cromatografia flash

utilizando um gradiente de EtOAc em heptano como eluente. O éster metílico do ácido 3,4-Dimetoxi-2-propilcarbamoilmetoxi-benzóico (composto 506c) foi obtido como um sólido branco. ^1H RMN (CDCl_3) δ = 8,47 (1H, sl), 7,71 (1H, d), 6,70 (1H, d), 4,69 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,33 (2H, q), 1,64 (2H, m), 0,99 (3H, t). Rendimento 6,67 g (86%).

Procedimento geral para a preparação de compostos com fórmula Ir, em que Ar e HetAr é como foi definido anteriormente:

[0348]



O éster metílico do ácido 3,4-Dimetoxi-2-propilcarbamoilmetoxi-benzóico (28 mg, 0,09 mmol) obtido a partir da preparação 6 e um composto Ar-Me ou HetAr-Me (1,2 eq, veja-se a seguir) foi dissolvido em THF seco (1 mL) sob árgon. A mistura foi arrefecida até 0° e tratada gota a gota com LiHMDS (0,273 mL de uma solução a 1 M). A mistura de reacção foi trazida até temperatura ambiente e deixada durante a noite. A reacção foi extinta com NH_4Cl (sat., 2 mL) e os produtos orgânicos foram extraídos com EtOAc (2x2 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl (sat, 2 mL). A fase orgânica foi seca em Na_2SO_4 , evaporada *em vácuo* e redissolvida em MeOH (0,350 mL) seguido por meio de purificação por HPLC padrão.

Utilizando este procedimento os seguintes compostos foram obtidos:

Exemplo 286 (composto 286)

2-{6-[2-(6-Cloro-pirazin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 408,4 (MH+); TR = 3,33 min; pureza (UV) = 91% HetAr-Me: 2-Cloro-6-metil-pirazina

Exemplo 287 composto 287)

2-{6-[2-(3-Bromo-pirazin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 454,3 (MH+); TR = 3,26 min; pureza (UV) = 86% HetAr-Me: 2-Bromo-3-metil-pirazina

Exemplo 288 (composto 288)

2-{6-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida

¹H RMN (CDCl₃) δ = 7,84 (1H, sl), 7,68 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,19 (1H, t), 6,77 (1H, d), 4,66 (2H, s), 4,60 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,25 (2H, q), 1,48 (2H, m), 0,86 (3H, t).

Ar-Me: 1,3-Dicloro-2-metil-benzeno

Exemplo 289 (composto 289)

2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-piridin-4-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida

¹H RMN (DMSO-d₆) δ = 8,49 (2H, sl), 8,15 (1H, t), 7,55 (1H, d), 7,24 (2H, d), 6,95 (1H, d), 4,56 (2H, s), 4,44 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,09 (2H, q), 1,42 (2H, m), 0,81 (3H, t).

HetAr-Me: 4-Metil-piridino

Exemplo 290 (composto 290)

2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-quinolin-4-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida -CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 423,4 (MH+); TR = 2,45 min; pureza (UV) = 100% HetAr-Me: 4-Metil-quinolina

Exemplo 291 (composto 291)

2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-pirazin-2-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 374,1 (MH+); TR = 2,58 min; pureza (UV) = 81%

HetAr-Me: 2-Metil-pirazina

Exemplo 292 (composto 292)

2-{6-[2-(3-Bromo-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 453,07 (MH+); TR = 3,13 min; pureza (UV) = 100% HetAr-Me: 3-Bromo-4-metil-piridino

Exemplo 293 (composto 293)

2-{6-[2-(3,5-Dibromo-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 531,0 (MH+); TR = 3,68 min; pureza (UV) = 100% HetAr-Me: 3,5-Dibromo-4-metil-piridino

Exemplo 294 (composto 294)

2-{6-[2-(6-Cloro-pirimidin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 408,3 (MH+); TR = 3,19 e 3,79 min (provavelmente isómero de cetona e enol); pureza (UV) = 100%

HetAr-Me: 4-Cloro-6-metil-pirimidino

Exemplo 295 (composto 295)

2-{6-[2-(4-Cloro-piridin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 407,4 (MH+); TR = 3,50 min; pureza (UV) = 100% HetAr-Me: 4-Cloro-2-metil-piridino

Exemplo 296 (composto 296)

2-{6-[2-(2-Cloro-piridin-3-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 407,4 (MH+); TR = 3,26 min; pureza (UV) = 100% HetAr-Me: 2-Cloro-3-metil-piridino

Exemplo 297 (composto 297)

2-{2,3-Dimetoxi-6-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-acetil]-fenoxi}-N-propil-acetamida CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 403,3 (MH+); TR = 3,24 min; pureza (UV) = 100% HetAr-Me: 2-Metoxi-4-metil-piridino

Exemplo 298 (composto 298)

2-{6-[2-(2-Ciano-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 398,4

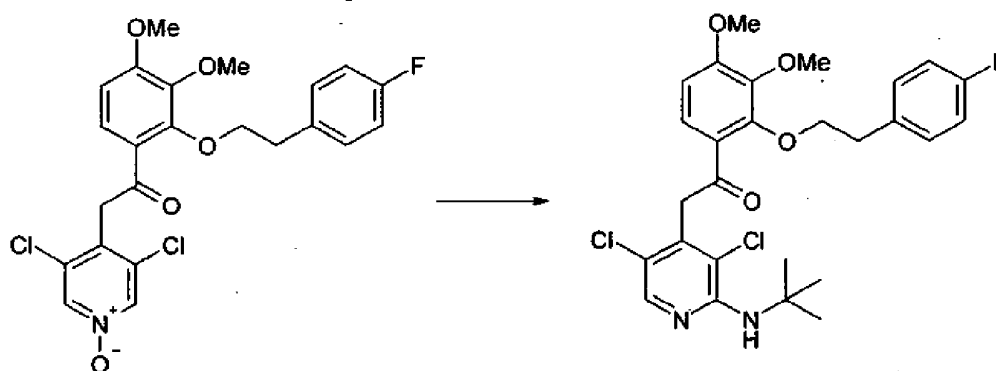
(MH⁺); TR = 3,23 min; pureza (UV) = 94% HetAr-Me: 4-Metil-piridino-2-carbonitrilo

Exemplo 299 (composto 299)

2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-piridazin-3-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 374,2 (MH⁺); TR = 2,39 min; pureza (UV) = 90% HetAr-Me: 3-Metil-piridazina

Exemplo 300 (composto 300)

2-(2-*terc*-Butilamino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona

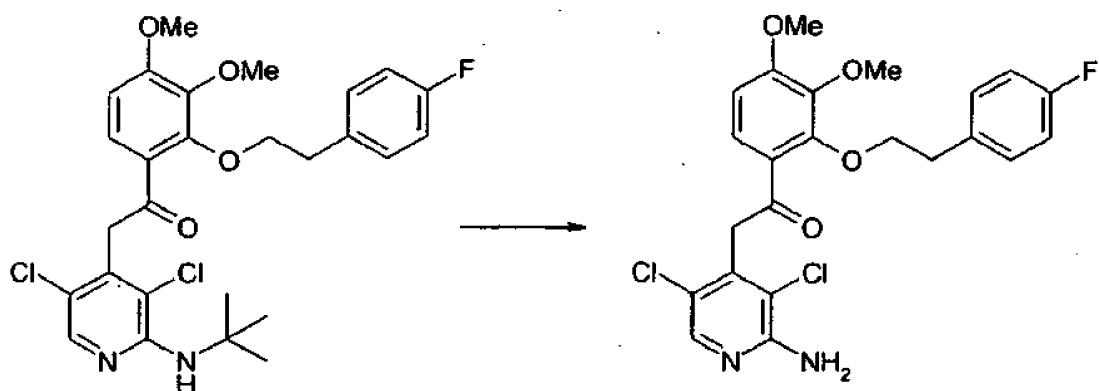


2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona obtida a partir do exemplo 272 foi convertida em 2-(2-*terc*-Butilamino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona de acordo com o procedimento descrito em J. Org. Chem. (2007), 72,4554-57. 2-(2-*terc*-butilamino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona pura foi obtida por meio de purificação por HPLC padrão.

CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 535,2 (MH⁺); TR = 6,21 min; pureza (UV) = 100%

Exemplo 301 (composto 301)

2-(2-amino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona

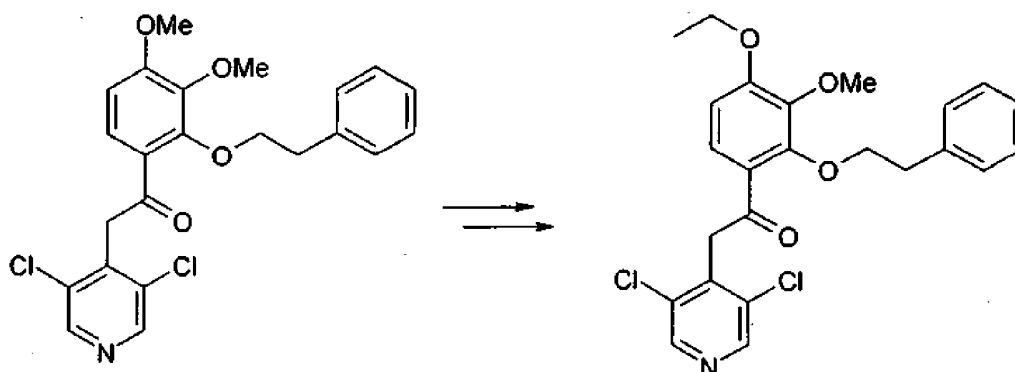


2-(2-*tert*-Butilamino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona obtida a partir do exemplo 300 (16,5 mg, 0,0308 mmol), trietilsilano (2 eq.) e TFA (0,1 mL) em dicloroetano (0,2 mL) foi aquecida até 50 °C durante 24 horas. A mistura bruta foi evaporada *em vácuo*, redissolvida em dicloroetano (1 mL) e lavada com NaHCO₃ (sat, 2x0,5 mL). A fase orgânica foi seca em Na₂SO₄ e o solvente evaporado *em vácuo*. 2-(2-amino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona pura foi obtida por meio de cromatografia flash utilizando um gradiente de MeOH em diclorometano como eluente.

CL/EM (MÉTODO B): (m/z) 479,3 (MH⁺); TR = 4,53 min; pureza (UV) = 100%

Exemplo 302 (composto 302)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(4-etoxi-3-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona



2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona obtida a partir do exemplo 112 (89,3 mg, 0,1 mmol) foi tratada com piperidino (0,8 mL) e água (0,32 mL). A suspensão amarela foi aquecida até 90 °C durante 54 horas. O solvente foi evaporado *em vácuo*. A mistura bruta foi tratada com NH₄Cl (sat., 1 mL) e os produtos orgânicos foram extraídos com EtOAc (3x2 mL). As fases orgânicas combinadas foram secas em Na₂SO₄ e evaporadas *em vácuo*. A purificação por meio de cromatografia flash utilizando um gradiente de EtOAc em tolueno como eluente proporcionou 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-hidroxi-3-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona como um sólido branco. Rendimento 8,6 mg (20%). 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(4-hidroxi-3-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona (5,5 mg, 0,013 mmol) foi dissolvida em DMSO (0,45 mL) e tratada com K₂CO₃ (0,019 mL de uma solução a 1 M aq.) seguido por iodeto de etilo (0,019 mL de uma solução a 1 M em DMSO). A mistura de reacção foi deixada a ta durante 48 horas e purificada por meio de purificação por HPLC padrão. 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(4-etoxi-3-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona foi obtida como um sólido incolor. Rendimento 3,2 mg (36%).

¹H RMN (CDCl₃) δ = 8,48 (2H, s), 7,59 (1H, d), 7,27 (4H, m), 7,11 (1H, t), 6,73 (1H, d), 4,48 (4H, m), 4,14 (2H, q), 3,78 (3H, s), 3,18 (2H, t), 1,49 (3H, t).

Exemplo 303

Ensaio de PDE4

PDE4 recombinante humano (Nº de acesso do Gene bank NM_006203) são incubadas durante 1 hora, respectivamente, com o composto de teste em concentrações até 10 uM, com cAMP (1×10^{-5} M), e com uma quantidade baixa (0,021 MBq) de cAMP marcada radioativamente. No final da incubação, a clivagem do substrato é avaliada pela ligação do produto de AMP a pérolas de SPA, que geram quimioluminescência quando ligado à traçador radioactivo. O produto de AMP inibe a ligação do traçador radioactivo às pérolas, e o sinal luminescente é competido. Os resultados são calculados como as concentrações molares que resultam em 50% de inibição da clivagem de substrato em comparação com amostras de controlos, e são expressas como $-\log \text{CI}_{50}$ (M).

Compostos 101, 103, 104, 106-148, 150-155, 157-206, 208-234, 236-241, 243, 244, 246, 248, 249, 251,-258, 260-272, 274-5, 277-285, 287-290, 292-293, 296, 301 e 302 mostraram ser inibidores eficazes com $-\log \text{IC}_{50}$ (M) acima de 6. -

Exemplo 304

Libertação de TNFalfa

As células mononucleares do sangue periférico humano (PBMC) são isoladas de camadas leucocitárias. O sangue é misturado com solução salina numa razão de 1:1, e a PBMC é isolada pela utilização de Lymphoprep tubes™ (Nycomed, Noruega). A PBMC é suspensa em RPMI1640 com 2% de soro fetal de bezerro (FCS), pen/strep e 2 mM de L-glutamina numa concentração de 5×10^5 c/ml. As células são pré-incubadas durante 30 minutos com os compostos de teste em placas de cultura de tecidos de 96 poços e estimuladas durante 18 horas com 1 mg/ml de lipopolissacáridos Sigma). O nível de TNF- α é medido no sobrenadante da cultura por meio de ensaios imunoenzimáticos utilizando anticorpos primários e secundários biotinilados a partir de sistemas R&D. Os resultados são expressos como valores de pCI_{50}

calculados a partir de curvas de inibição utilizando como controles positivos a secreção em poços estimulados com LPS e como controles negativos a secreção em células não estimuladas. Os compostos 101, 104, 106-138, 140-148, 150-153, 155, 157, 161-164, 168, 170, 171, 176, 177, 182-186, 188-190, 193, 202-206, 208-241, 243, 244, 246, 248, 249, 251-258, 260-275, 277-282, 284, 285, 288-290, 292 e 293 mostraram ser inibidores eficazes com $-\log IC_{50}$ (M) acima de 6.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patente referidos na descrição

- EP 0771794 A [0003]
- EP 0943613 A [0003]
- WO 9520578 A [0003]
- WO 9631476 A [0003]

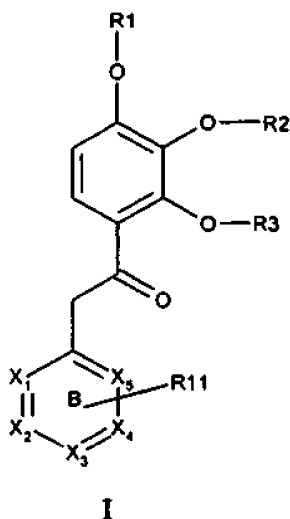
Literatura não relacionada com patentes referida na descrição

- **Z. Huang ; J.A. Mancini.** *Current Med. Chem.*, 2006, vol. 13, 3253-3262 [0002]
- **M.D. Houslay et al.** *Drug Discovery Today*, 2005, vol. 10 (22), 1503-1519 [0002]
- *Journal of Investigative Dermatology*, 1986, vol. 87 (3), 372-6 [0002]
- **V. Boswell Smith ; D. Spina.** *Curr. Opinion Investig. Drugs*, 2006, vol. 6 (11), 1136-1141 [0002]
- **C. Kroegel ; M. Foerster.** *Exp. Opinion Investig. Drugs*, 2007, vol. 16 (1), 109-124 [0002]
- **B. Lipworth.** *Lancet*, 2005, vol. 365, 167-175 [0002]
- *Inflammation & Allergy: Drug Targets*, 2007, vol. 6 (1), 17-26 [0003]
- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill, 1995 [0085]
- **Remington.** The Science and Practice of Pharmacy. 2005 [0088]
- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 1994, vol. 9 [0093]

- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 1989, vol. 2 [0096]
- Modern Pharmaceutics. Marcel Dekker, 427-432 [0099]
- Modern Pharmaceutics. Marcel Dekker, 618-619718-721 [0099]
- Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker, vol. 10, 191-221 [0099]
- Purification of Laboratory Chemicals. 2003 [0104]
- Protective Groups in Organic Chemistry. John Wiley & sons, 1999, 249-72 [0111]
- *Synthesis*, 1981, 1 [0111]
- *Tet. Lett.*, 1993, vol. 34, 1639-42 [0111]
- *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 2763-72 [0111]
- **Carpino, L. A.** *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, vol. 115, 4397 [0114]
- **Larry Yet.** *Albany Molecular Research, Technical Reports*, vol. 4 (1), 1-7 [0114]
- *J. Org. Chem.*, 1961, vol. 26, 789-92 [0115]
- *Heterocycles*, 2001, vol. 55, 2075-84 [0115]
- Protective Groups in Organic Chemistry. John Wiley & sons, 1999, 384-86 [0118]
- *J. Org. Chem.*, 2007, vol. 72, 4554-57 [0366]

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de acordo com fórmula I



em que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e X_5 independentemente uns dos outros representam -CH- ou N;

ou X_3 , X_4 e X_5 independentemente uns dos outros representam -CH- ou N, e X_1 e X_2 independentemente um do outro representam C e formam parte de um anel aromático de 6 membros adicional;

em que R_1 representa alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, ou alquilcarbonilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_4 , ou R_1 representa hidrogénio;

R_2 representa alquilo, cicloalquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalcenilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilalcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, ou alcoxialquilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_5 ; ou R_2 representa hidrogénio ou $-CH_2-C(O)NR_9-R_{12}$;

R_3 representa alquilo, cicloalquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, haloalquilo, hidroxialquilo,

heterocicloalcenilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilalcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, ou alcoxialquilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_6 ; ou R_3 representa hidrogénio, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ heterocicloalquilo ou $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9-\text{R}_{12}$;

R_4 representa hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, halogéneo, oxo, alcoxi, hidroxí, ou haloalquilo;

R_5 representa alquilarilo, carboxi, alquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxicarboniloxi, alcoxicarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, um anel heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, hidroxí, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarboniloxi, ou amino, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_7 ; ou R_5 representa hidrogénio, oxo, halogéneo, ciano, ou nitro;

R_6 representa alquilarilo, carboxi, alquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxicarboniloxi, alcoxicarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, um anel heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, arilcarbonilo, hidroxí, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, ou amino, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_8 ; ou R_6 representa hidrogénio, oxo, halogéneo, ciano, ou nitro;

R_7 representa alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, alcinilo, alcoxi, haloalquilo, alquiltio, heterocicloalcenilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilcarbonilo, heteroarilo, ariloxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, amino, hidroxí, ou carboxi; todos os quais

são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_{10} ; ou R_7 representa hidrogénio, halogéneo, ou oxo;

R_8 representa alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, alcinilo, alcoxi, haloalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, heterocicloalcenilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilcarbonilo, heteroarilo, ariloxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, amino, hidroxí, ou carboxi; todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_{10} ;

ou R_8 representa hidrogénio, halogéneo, ou oxo;

R_9 representa hidrogénio, alquilo, haloalquilo, ou hidroxialquilo;

R_{10} representa hidrogénio, alquilo, oxo, hidroxí, halogéneo, carboxi, amino, alcoxi, haloalquilo, ou hidroxialquilo;

R_{11} representa um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de hidrogénio, halogéneo, ciano, amino, alquilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, ciano, ou alcoxi;

R_{12} representa alquilarilo, arilalquilo, carboxi, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxicarboniloxi, alcoxicarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, um anel heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, hidroxí, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarboniloxi, ou amino, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_8 , ou R_{12} representa hidrogénio;

com a condição de que R_1 , R_2 e R_3 não podem ser todos metilo;

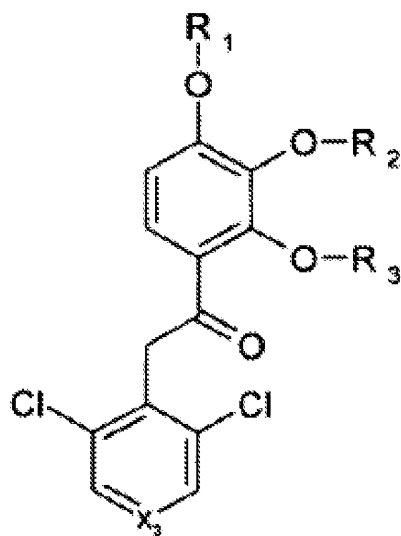
com a condição de que quando R_2 e R_3 forem ambos hidrogénio, R_1 não pode ser metilo ou hidrogénio;

com a condição de que quando R_1 for metilo ou hidrogénio, R_2 é metilo e R_3 é hidrogénio, então o anel B não pode ser fenilo; e sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, N-óxidos ou solvatos do mesmo.

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que o anel B representa piridilo, pirazinilo, quinolilo, pirimidinilo ou piridazinilo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes iguais ou diferentes seleccionados de flúor, cloro, bromo, ciano, metoxi, $-NH_2$ ou amino C_{1-4} .

3. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-2, em que o anel B, opcionalmente substituído com R_{11} , representa 2-(6-cloro-pirazinilo), 2-pirazinilo, 4-(3-bromo-piridilo), 4-(3,5-dibromo-piridilo), 4-(6-cloro-pirimidinilo), 2-(4-cloro-piridilo), 3-(2-cloro-piridilo), 4-(2-metoxi-piridilo), 4-(2-ciano-piridilo), 3-piridazinilo, 4-(2-*terc*-butilamino-3,5-dicloro-piridilo), 4-(2-amino-3,5-dicloro-piridilo), 4-(3,5-dicloro-piridilo), 2-(3-bromo-pirazinilo), 4-piridilo, 4-quinolilo ou 4-(3,5-dicloro-1-oxi-piridilo).

4. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que a fórmula I representa a fórmula geral Iz,

**Iz**

em que X_3 representa $-CH-$ ou N.

5. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4 em que R_1 representa metilo ou etilo.

6. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R_2 representa alquil C_1-C_6 , alcenil C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 alquil C_1-C_6 , hidroxialquil C_1-C_6 , haloalquil C_1-C_6 , alcinil C_1-C_6 , cicloalquil C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 aril C_6-C_{10} , alquil C_1-C_6 alcoxycarbonil C_1-C_6 ou alquilcarboniloxi C_1-C_6 , todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_5 .

7. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R_2 representa metilo, etilo, propilo, *terc*-butoxicarbonilmetilo, alilo, difluorometilo, etilbenzeno, metilbenzeno, butenilo, hidroxietilo, tolilo, pentenilo, metoxietilo, butinilo, propinilo, ciclopentilo, todos os quais são opcionalmente

substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_5 .

8. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R_3 representa metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, hidroxietilo, butenilo, pentenilo, alilo, butinilo, benzilo, metilbenzeno, etilbenzeno, etilpiridino, tolilo, toluoilo, propilbenzeno, metilnaftilo, etilnaftilo, metilcarbonilmetoxi, metilcarboniletoxi, metoxietilo, metoxipropilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_6 , o dito substituinte R_6 sendo opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_8 , ou R_3 representa hidrogénio, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{-heterocicloalquilo}$ ou $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9\text{-R}_{12}$.

9. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R_5 representa metilo, *terc*-butoxi, etenilo, ciclopropilo, propenilo, fenilo, butenilo, propinilo, metilhidroxi, etinilo, alilo, etilo, ou metoxi, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_7 , ou R_5 representa hidrogénio, oxo, cloro, flúor, ou hidroxi.

10. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R_6 representa etenilo, metilo, *terc*-butoxi, isoxazolilo, metoxi, propinilo, butenilo, fenilo, piridilo, benzoxazolilo, tiazolilo, [1,3,4]tiadiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, 2,3-dihidro-1H-isoindolilo, etoxi, tiofenilo, propilo, etilo, butilo, pentilo, alilo, isopropoxi, isopropilo, naftilo, ciclohexilo, hidroxi, ciclopentilo, fenoxi, tolilo,

toluoilo, benzoilo, carbonilnaftaleno, etilbenzeno, quinolinilo, $-NH_2$, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, carbamoilo, isoindole, metilamina, pirrolidilo, morfolinilo, metilsulfonilo, metilsulfinilo, butilamina, propilamina, etilamina, cicloheptilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, indanilo, ou etoxietilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_8 , ou R_6 representa hidrogénio, oxo, flúor, cloro, ou ciano.

11. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R_8 representa, metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo, ciclopropilo, etoxi, metoxi, alilo, etenilo, etoxycarbonilo, hidroxido, naftilo, ciclohexilo, metoxycarbonilo, fenoxido, isopropoxido, $-NH_2$, metilamina, pirrolidinilo, morfolinilo, metilsulfonilo, metilsulfinilo, cicloheptilo, ciclopentilo, hidroximetilo, hidroxietilo, dimetilamino, furanilo, piridilo, tolilo, piperidinilo, acetilo, tiofenilo, cicloheptilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_{10} , ou R_8 representa hidrogénio, oxo, cloro, bromo, flúor, ciano, ou trifluorometilo.

12. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R_9 representa hidrogénio, metilo ou etilo.

13. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R_{10} representa hidrogénio, oxo, metilo, hidroxido, flúor, ciano, cloro, ou metoxido.

14. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que

R₃ representa -CH₂-C(O)NH-R₁₂, -CH₂-C(O)-heterocicloalquilo, -CH₂CH₂-fenil-R₆, ou -CH₂-fenil-R₆.

15. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R₂ e/ou R₃ representa -CH₂COOH, metilo, hidrogénio, alilo, etilo, *terc*-butoxicarbonilmetilo, difluorometilo, 3-metil-5-metilisoxazole, 2-metoxi-etano, 2-butino, 2-metil-2-buteno, 2-feniletano, benzilo, 2-metil-1,3-benzoxazole, 4-metil-2-metiltiazole, 2-metil-5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazole, 3-metil-[1,2,4]oxadiazole, acetato de etilo, (4-clorofenil)etano, 5-cloro-2-metil-tiofeno, fenoxietano, (4-metilfenil)etano, 3-fenilpropano, (3-metoxifenil)etano, (4-metoxifenil)etano, (3-bromofenil)etano, (2-metoxifenil)etano, (4-fluorofenil)etano, (2-fluorofenil)etano, (3,4-dimetoxifenil)etano, acetato de benzilo, acetato de isopropilo, éster metílico do ácido 3-metil benzóico, 3-metil-butano, 1-hexilo, but-1-eno, pent-1-eno, 1-propilo, 1-butilo, 2-metil-propano, éster etílico do ácido butírico, 4-metil-benzilo, 3-cloro-benzilo, propoxibenzeno, 1-(4-metoxi-fenil)-etanona, 4-metil-benzonitrilo, 2-metil-naftaleno, 1-pentilo, metil-ciclohexano, 3-metil-benzonitrilo, 1-etoxi-4-cloro-benzeno, 2-etil-butano, 2-hidroxi-etano, éster metílico do ácido 4-metil benzóico, 1-naftalen-2-il-etanona, 2,5-dimetoxifenil-etanona, 1-p-tolil-etanona, 4-fluoro-benzilo, 2-fluoro-benzilo, 5-trifluorometil-benzilo, 5-trifluorometoxibenzilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-benzilo, 1-(2-metoxi-fenil)-etanona, 1-(2,4-dimetil-fenil)-etanona, 4-cloro-benzilo, 2-difluorometoxi-benzilo, 4-isopropil-benzilo, 2-fluoro-6-trifluorometil-benzilo, 2,3-difluoro-4-metil-benzilo, 2-metil-benzilo, 3-metil-benzilo, pent-2-eno, 6-metil-2-metil-quinolina, 2-cloro-benzilo, 3-metoxibenzilo, 4-metoxi-benzilo, (3-Clorofenil)-etano, 5-metil-hexano, etil-ciclohexano, éster etílico do ácido

pentanóico, (propoximetil)-benzeno, acetamida, 2-etil-isoindole-1,3-diona, 2-propilisoindole-1,3-diona, N-metil-acetamida, metil- ciclopropano, but-1-eno, 4-ilbut-1-eno, 2-metil-pent-2-eno, etanol, 2-metoxi-etano, but-2-ino, propino, acetato, 1-pirrolidin-1-il-etanona, N-benzilacetamida, 1- morfolin-4-il-etanona, N-fenil-acetamida, N-metil-N-fenil-acetamida, N-(3-hidroxi-3-metil-butyl)-acetamida, N-n-propil-acetamida, N-etil-acetamida, N-iso-propil-acetamida, N-butyl-acetamida, N-ciclopentil-acetamida, N-(3-metil-butyl)-acetamida, N-(4-metoxi-benzil)-acetamida, N-(2,2-dimetilpropil)-acetamida, N-ciclohexil-acetamida, N-(3-metoxi-benzil)-acetamida, N-cicloheptil- acetamida, N-(2-metoxi-benzil)-acetamida, N-ciclohexilmetil-acetamida, N-(2-hidroxi-etil)-acetamida, N-(1-feniletil)-acetamida, N-(3-hidroxi-propil)-acetamida, N-(2-metoxi-etil)-acetamida, N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida, N-(3-dimetilamino-propil)-acetamida, N-(1-fenil-etil)-acetamida, N-(3-isopropoxi-propil)-acetamida, N-furan-2-ilmetil-acetamida, N-piridin-2-ilmetil-acetamida, N-piridin-3-ilmetil-acetamida, N-(2-fenoxi-etil)-acetamida, N-piridin-4-ilmetilacetamida, N-(4-etil-benzil)-acetamida, N-(3,5-difluoro-benzil)-acetamida, N-(2,3-difluoro-benzil)-acetamida, N-(2-piridin-2-il-etil)-acetamida, N-(2-metil-benzil)-acetamida, N-(3-fluoro-benzil)-acetamida, N-(3-metil-benzil)-acetamida, N-(4-metil-benzil)-acetamida, N-fenetil-acetamida, N-(2-piridin-4-il-etil)-acetamida, N-(3-fenil-propil)-acetamida, N-(2-clorobenzil)-acetamida, N-(2-piperidin-1-il-etil)-acetamida, N-(3-cloro-benzil)-acetamida, N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida, N-(4-cloro-benzil)-acetamida, N-(2-piridin-3-il-etil)-acetamida, N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida, N-(2-acetilamino-etil)-acetamida, (R)-N-(2-hidroxi-2-feniletil)-acetamida, (S)-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-acetamida, N-tiofen-2-ilmetil-acetamida, N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-acetamida, N-(2-hidroxi-indan-1-il)-acetamida, N-cicloheptilmetil-

acetamida, N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida, N-(4-dimetilamino-butyl)-acetamida, ciclopentano, ciclopropilmetilo, fenil-etano, éster benzílico do ácido acético, 2-metil-benzonitrilo, 2-(1-oxi-piridin-4-il)etano, (4-piridil)etano, (3-piridil)etano, (2-piridil)etano, (4-benzonitrilo)etano, (4-metilsulfinilfenil)etano, (4-metilsulfonil-fenil)etano, 1-fenil-propano, 2-fenil-propano ou 1-metil-2-fenil-etano.

16. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que R_2 representa metilo.

17. Um composto de acordo com a reivindicação 16, em que R_{12} representa alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, alquilcarbonilamino, todos os quais são opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes iguais ou diferentes seleccionados de alquilo, cicloalquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, heteroarilo, ariloxi, amino, hidroxi, halogéneo, oxi, todos os quais são opcionalmente substituídos com oxo ou hidroxilo, ou R_{12} representa hidrogénio.

18. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores com um peso molecular inferior a 800 Dalton.

19. Um composto de acordo com a reivindicação 1 seleccionado de
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (composto 101),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-hidroxi-2,4-dimetoxi-fenil)-etanona (composto 102),
 1-(2-Aliloxi-3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 103),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dietoxi-4-metoxi-fenil)-etanona (composto 104),
 éster *terc*-butílico do ácido {2-*terc*-Butoxicarbonilmetoxi-6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-3-metoxi-fenoxi}-acético (composto 105),
 1-(2,3-Bis-aliloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 106),
 1-(2,3-Bis-difluorometoxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 107),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-fenil]-etanona (composto 108),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona (composto 109),
 1-(2-But-2-iniloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 110),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-but-2-eniloxi)-fenil]-etanona (composto 111),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona (composto 112),
 1-(2-Benziloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 113),
 1-(2-Aliloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 114),
 1-[2-(Benzooxazol-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 115),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-etanona (composto 116),
 1-[2-(5-Ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 117),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-([1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-fenil]-etanona (composto 118),
 éster etílico do ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (composto 119),

1-{2-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-3,4-di metoxi-fenil}-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 120),
 1-[2-(5-Cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 121),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-etanona (composto 122),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-p-tolil-etoxi)-fenil]-etanona (composto 123),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-fenil-propoxi)-fenil]-etanona (composto 124),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(3-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-etanona (composto 125),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-etanona (composto 126),
 1-{2-[2-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 127),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-etanona (composto 128),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 129),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(2-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 130),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 131),
 éster benzílico do ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (composto 132),
 éster isopropílico do ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (composto 133),
 éster metílico do ácido 3-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzóico (composto 134),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-butoxi)-fenil]-etanona (composto 135),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hexiloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (composto 136),

1-(2-But-3-eniloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 137),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-pent-4-eniloxi-fenil)-etanona (composto 138),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-propoxi-fenil)-etanona (composto 139),
 1-(2-Butoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 140),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-isobutoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (composto 141),
 éster etílico do ácido 4-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-butírico (composto 142),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(4-metil-benziloxi)-fenil]-etanona (composto 143),
 1-[2-(3-Cloro-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 144),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-etanona (composto 145),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-fenil}-etanona (composto 146),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzonitrilo (composto 147),
 4-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzonitrilo (composto 148),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-etanona (composto 149),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-pentiloxi-fenil)-etanona (composto 150),
 1-(2-Ciclohexilmetoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 151),
 3-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzonitrilo (composto 152),
 1-{2-[2-(4-Cloro-fenoxi)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 153),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-etil-butoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 154),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 155),
 éster metílico do ácido 4-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzóico (composto 156),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-naftalen-2-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-etanona (composto 157),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 158),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-oxo-2-p-tolil-etoxi)-fenil]-etanona (composto 159),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(4-fluoro-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 160),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-fluoro-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 161),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-trifluorometil-benziloxi)-fenil]-etanona (composto 162),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-trifluorometoxi-benziloxi)-fenil]-etanona (composto 163),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 164),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-fenil}-etanona (composto 165),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(2,4-dimetil-fenil)-2-oxo-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 166),
 1-[2-(4-Cloro-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 167),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-difluorometoxi-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 168),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(4-isopropil-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 169),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-fluoro-6-trifluorometil-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 170),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2,3-difluoro-4-metil-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 171),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-benziloxi)-fenil]-etanona (composto 172),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-benziloxi)-fenil]-etanona (composto 173),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-pent-2-eniloxi-fenil)-etanona (composto 174),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-quinolin-6-ilmetoxi)-fenil]-etanona (composto 175),

1-[2-(2-Cloro-benziloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 176),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metoxi-benziloxi)-fenil]-etanona (composto 177),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(4-metoxi-benziloxi)-fenil]-etanona (composto 178),

1-{2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 179),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(5-metil-hexiloxi)-fenil]-etanona (composto 180),

1-[2-(2-Ciclohexil-etoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 181),

éster etílico do ácido 5-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-pentanóico (composto 182),

1-[2-(3-Benziloxi-propoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 183),

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 184),

2-(2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-etil)-isoindole-1,3-diona (composto 185),

2-(3-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-propil)-isoindole-1,3-diona (composto 186),

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-metil-acetamida (composto 187),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2,4-dimetoxi-fenil)-etanona (composto 188),
 1-(3-Ciclopropilmetoxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 189),
 1-(2-Aliloxi-3-but-3-eniloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 190),
 1-(3-But-3-eniloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 191),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-propoxi-fenil)-etanona (composto 192),
 1-(3-Aliloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 193),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2,4-dimetoxi-3-(4-metil-pent-3-eniloxi)-fenil]-etanona (composto 194),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-2,4-dimetoxi-fenil]-etanona (composto 195),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-fenetiloxi-fenil)-etanona (composto 196),
 1-(3-Benziloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 197),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-pent-2-eniloxi-fenil)-etanona (composto 198),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2,4-dimetoxi-3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona (composto 199),
 1-(3-But-2-iniloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 200),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-prop-2-iniloxi-fenil)-etanona (composto 201),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-etanona (composto 202),
 N-Benzil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 203),

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-etanona (composto 204),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-fenil-acetamida (composto 205),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-metil-N-fenil-acetamida (composto 206),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-hidroxi-3-metil-butil)-acetamida (composto 207),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 208),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-isopropil-acetamida (composto 209),
 N-Butil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 210),
 N-Ciclopentil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 211),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-metil-butil)-acetamida (composto 212),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-metoxi-benzil)-acetamida (composto 213),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2,2-dimetil-propil)-acetamida (composto 214),
 N-Ciclohexil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 215),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-metoxi-benzil)-acetamida (composto 216),
 N-Cicloheptil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 217),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-metoxi-benzil)-acetamida (composto 218),
 N-Ciclohexilmetil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 219),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida (composto 220),

(R)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(1-fenil-etil)-acetamida (composto 221),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-idroxi-propil)-acetamida (composto 222),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-metoxi-etil)-acetamida (composto 223),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida (composto 224),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(3-dimetilamino-propil)-acetamida (composto 225),
 (S)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(1-fenil-etil)-acetamida (composto 226),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-isopropoxi-propil)-acetamida (composto 227),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-furan-2-ilmetil-acetamida (composto 228),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-piridin-2-ilmetil-acetamida (composto 229),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-piridin-3-ilmetil-acetamida (composto 230),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-fenoxi-etil)-acetamida (composto 231),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-piridin-4-ilmetil-acetamida (composto 232),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-etil-benzil)-acetamida (composto 233),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3,5-difluoro-benzil)-acetamida (composto 234),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2,3-difluoro-benzil)-acetamida (composto 235),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piridin-2-il-etil)-acetamida (composto 236),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-metil-benzil)-acetamida (composto 237),

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-fluoro-benzil)-acetamida (composto 238),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-metil-benzil)-acetamida (composto 239),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-metil-benzil)-acetamida (composto 240),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-fenetil-acetamida (composto 241),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piridin-4-il-etil)-acetamida (composto 242),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-fenil-propil)-acetamida (composto 243),
 N-(2-Cloro-benzil)-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 244),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piperidin-1-il-etil)-acetamida (composto 245),
 N-(3-Cloro-benzil)-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 246),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida (composto 247),
 N-(4-Cloro-benzil)-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 248),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piridin-3-il-etil)-acetamida (composto 249),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida (composto 250),
 N-(2-Acetilamino-etil)-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 251),
 (R)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-acetamida (composto 252),
 (S)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-acetamida (composto 253),

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-tiofen-2-ilmetil-acetamida (composto 254),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-acetamida (composto 255),
 (2R)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-indan-1-il)-acetamida (composto 256),
 N-Cicloheptilmetil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 257),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida (composto 258),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-dimetilamino-butil)-acetamida (composto 259),
 1-(3-Ciclopentiloxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 260),
 1-(3-Ciclopropilmetoxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 261),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (composto 262),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona (composto 263),
 1-[2-(5-Ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetoxi)-3-etoxi-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 264),
 éster benzílico do ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2-etoxi-3-metoxi-fenoxi}-acético (composto 265),
 1-(3-Aliloxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 266),
 2-{2-Aliloxi-6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]}-3-metoxi-fenoximetil}-benzonitrilo (composto 267),
 1-(3-Aliloxi-4-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 268),

1-{3-Aliloxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-fenil}-
 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (composto 269),
 N-Benzil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-acetil]-
 2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (composto 270),
 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-
 fenetiloxi-fenil)-etanona (composto 271),
 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-
 fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 272),
 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(1-
 oxi-piridin-4-il)-etoxi]-fenil}-etanona (composto 274),
 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-
 dimetoxi-fenil)-etanona (composto 275),
 4-(2-{6-[2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-acetil]-2,3-
 dimetoxi-fenoxi}-etil)-benzonitrilo (composto 276),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-piridin-
 4-il-etoxi)-fenil]-etanona (composto 277),
 4-(2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-
 fenoxi)-etil)-benzonitrilo (composto 278),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-piridin-
 2-il-etoxi)-fenil]-etanona (composto 279),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-piridin-
 3-il-etoxi)-fenil]-etanona (composto 280),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-metanosulfinil-
 fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 281),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-metanosulfonil-
 fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 282),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(1-fenil-
 propoxi)-fenil]-etanona (composto 283),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-fenil-
 propoxi)-fenil]-etanona (composto 284),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(1-metil-2-
 fenil-etoxi)-fenil]-etanona (composto 285),
 2-{6-[2-(6-Cloro-pirazin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-
 fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 286),

2-{6-[2-(3-Bromo-pirazin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 287),
 2-{6-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 288),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-piridin-4-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (composto 289),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-quinolin-4-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (composto 290),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-pirazin-2-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (composto 291),
 2-{6-[2-(3-Bromo-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 292),
 2-{6-[2-(3,5-Dibromo-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 293),
 2-{6-[2-(6-Cloro-pirimidin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 294),
 2-{6-[2-(4-Cloro-piridin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 295),
 2-{6-[2-(2-Cloro-piridin-3-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 296),
 2-{2,3-Dimetoxi-6-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-acetil]-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 297),
 2-{6-[2-(2-Ciano-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida (composto 298),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-piridazin-3-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (composto 299),
 2-(2-*terc*-Butilamino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 300),
 2-(2-amino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (composto 301),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(4-etoxi-3-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona (composto 302),
 ácido {6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (composto 504),

éster metílico do ácido 2-*terc*-butoxicarbonilmetoxi-3,4-dimetoxi-benzóico (composto 506a),
éster metílico do ácido 2-carboximetoxi-3,4-dimetoxi-benzóico (composto 506b),
éster metílico do ácido 3,4-Dimetoxi-2-propilcarbamoilmetoxi-benzóico (composto 506c),
ou 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-etil-acetamida (composto 305),
e sais farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, N-óxidos ou solvatos dos mesmos.

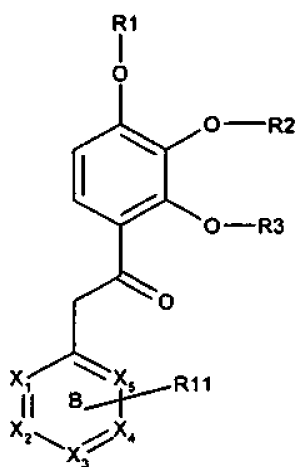
20. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19 para utilização em terapêutica.

21. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19 para utilização no tratamento de doenças dérmicas.

22. Uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-19 juntamente com um excipiente ou veículo farmaceuticamente aceitável ou transportadores farmaceuticamente aceitáveis.

23. Uma composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 22 juntamente com um ou mais outros compostos terapeuticamente activos.

24. A utilização de um composto de acordo com fórmula I



I

em que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 e X_5 independentemente uns dos outros representam -CH- ou N;

ou X_3 , X_4 e X_5 independentemente uns dos outros representam -CH- ou N, e X_1 e X_2 independentemente um do outro representam C e formam parte de um anel aromático de 6 membros adicional;

em que R_1 representa alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, ou alquilcarbonilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_4 , ou R_1 representa hidrogénio;

R_2 representa alquilo, cicloalquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalcenilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilalcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, ou alcoxialquilo, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_5 ; ou R_2 representa hidrogénio ou $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9-\text{R}_{12}$;

R_3 representa alquilo, cicloalquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalcenilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilalcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, ou alcoxialquilo,

todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_6 ; ou R_3 representa hidrogénio, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-$ heterocicloalquilo ou $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9-\text{R}_{12}$;

R_4 representa hidrogénio, alquilo, alcenilo, alcinilo, halogéneo, oxo, alcoxi, hidroxí, ou haloalquilo;

R_5 representa alquilarilo, carboxi, alquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxicarboniloxi, alcoxicarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, um anel heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, hidroxí, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarboniloxi, ou amino, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_7 ; ou R_5 representa hidrogénio, oxo, halogéneo, ciano, ou nitro;

R_6 representa alquilarilo, carboxi, alquilo, alcenilo, cicloalcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxicarboniloxi, alcoxicarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, um anel heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, arilcarbonilo, hidroxí, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi, ou amino, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_8 ; ou R_6 representa hidrogénio, oxo, halogéneo, ciano, ou nitro;

R_7 representa alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, alcinilo, alcoxi, haloalquilo, alquiltio, heterocicloalcenilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilcarbonilo, heteroarilo, ariloxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, amino, hidroxí, ou carboxi; todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais

substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_{10} ; ou R_7 representa hidrogénio, halogéneo, ou oxo;

R_8 representa alquilo, alcenilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, alcinilo, alcoxi, haloalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, heterocicloalcenilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilcarbonilo, heteroarilo, ariloxi, alcoxicarbonilo, hidroxialquilo, amino, hidroxí, ou carboxi; todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_{10} ; ou R_8 representa hidrogénio, halogéneo, ou oxo;

R_9 representa hidrogénio, alquilo, haloalquilo, ou hidroxialquilo;

R_{10} representa hidrogénio, alquilo, oxo, hidroxí, halogéneo, carboxi, amino, alcoxi, haloalquilo, ou hidroxialquilo;

R_{11} representa um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de hidrogénio, halogéneo, ciano, amino, alquilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, ciano, ou alcoxi;

R_{12} representa alquilarilo, arilalquilo, carboxi, alquilo, alcenilo, alcinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalcenilo, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxicarboniloxi, alcoxicarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, um anel heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, hidroxí, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarboniloxi, ou amino, todos os quais são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, iguais ou diferentes, seleccionados de R_8 , ou R_{12} representa hidrogénio;

com a condição de que R_1 , R_2 e R_3 não podem ser todos metilo;

com a condição de que quando R_2 e R_3 forem ambos hidrogénio, R_1 não pode ser metilo ou hidrogénio; e saís

farmaceuticamente aceitáveis, hidratos, N-óxidos ou solvatos do mesmo

no fabrico de um medicamento para a profilaxia, tratamento ou melhoria de patologias ou doenças dérmicas, ou distúrbios de feridas cutâneas agudas ou crónicas.

25. A utilização de acordo com a reivindicação 24, em que a patologia ou doença dérmica é seleccionada do grupo que consiste em distúrbios de pele proliferativos e inflamatórios, psoríase, cancro, inflamação epidérmica, alopecia, atrofia de pele, atrofia de pele induzida por esteróides, envelhecimento da pele, fotoenvelhecimento da pele, acne, dermatite, dermatite atópica, dermatite seborreica, dermatite de contacto, urticária, prurido, e eczema.