



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 565**

51 Int. Cl.:

C07D 213/61 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01) **A61K 31/44** (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01) **A61P 31/00** (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07846434 .4**

96 Fecha de presentación : **21.12.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2125736**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54

Título: **Acetofenonas sustituidas útiles como inhibidores de PDE4.**

30

Prioridad: **22.12.2006 US 871689 P**
21.06.2007 US 945470 P

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.08.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.08.2011

73

Titular/es: **LEO PHARMA A/S**
Industriparken 55
2750 Ballerup, DK

72

Inventor/es: **Felding, Jakob y**
Nielsen, Simon, Feldbæk

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 363 565 T3

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

DESCRIPCIÓN

Acetofenonas sustituidas útiles como inhibidores de PDE4

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a nuevas acetofenonas sustituidas y derivados de las mismas, a procedimientos para la preparación de las mismas, a dichos compuestos para uso en terapia, a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a procedimientos para tratar enfermedades con dichos compuestos, y al uso de dichos compuestos en la fabricación de medicamentos.

Antecedentes de la Invención

10 Las fosfodiesterasas son enzimas que catalizan la hidrólisis de AMP cíclico y/o GMP cíclico en células para dar 5-AMP y 5-GMP, respectivamente, y como tales son críticas para la regulación celular de los niveles de AMPc o GMPc. De las 11 fosfodiesterasas identificadas hasta ahora, la fosfodiesterasa (PDE) 4, PDE 7 y PDE 8 son selectivas para AMPc. La PDE 4 es el modulador más importante de AMPc expresado en células inmunes e inflamatorias tales como neutrófilos, macrófagos y linfocitos T (Z. Huang y J.A. Mancini, *Current Med. Chem.* 13, 2006, págs. 3253-3262). Como el AMPc es un segundo mensajero clave en la modulación de respuestas inflamatorias, se ha descubierto que la PDE 4 regula respuestas inflamatorias de células inflamatorias modulando citocinas proinflamatorias tales como TNF α , IL-2, IFN- γ , GM-CSF y LTB4. Por lo tanto, la inhibición de la PDE 4 se ha convertido en una diana atractiva para la terapia de enfermedades inflamatorias tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), artritis reumatoide, dermatitis atópica, enfermedad de Crohn, etc. (M.D. Houslay et al., *Drug Discovery Today* 10 (22), 2005, págs. 1503-1519). Como los pacientes con dermatitis atópica (DA) tienen mayor actividad de PDE, la inhibición de la PDE 4 también parecería ser un tratamiento viable de la AD (*Journal of Investigative Dermatology* (1986), 87(3), 372-6). La familia de genes de PDE4 consiste en al menos cuatro genes A, B, C y D que tienen un alto grado de homología (V. Boswell Smith y D. Spina, *Curr. Opin. Investig. Drugs* 6(11), 2006, págs. 1136-1141). Las cuatro isoformas de PDE4 se expresan diferencialmente en diferentes tejidos y tipos celulares. De esta manera, PDE4B se expresa predominantemente en monocitos y neutrófilos, pero no en corteza cerebral ni células epiteliales, mientras que PDE4D se expresa en pulmón, corteza cerebral, cerebelo y células T (C. Kroegel y M. Foerster, *Exp. Opin. Investig. Drugs* 16(1), 2007, págs. 109-124). Se ha especulado que la inhibición de la PDE4D en el cerebro está asociada con los efectos adversos encontrados cuando se administran inhibidores de PDE4 clínicamente, principalmente náuseas y emesis, mientras que la inhibición de la PDE4B está asociada con efectos antiinflamatorios (B. Lipworth, *Lancet* 365, 2005, pp. 167-175). Sin embargo, no se cree que los inhibidores de PDE desarrollados hasta ahora sean específicos para ninguna de las cuatro isoformas de PDE4. Se han estudiado numerosos inhibidores de PDE4 por sus efectos terapéuticos en enfermedades inflamatorias, principalmente asma y EPOC.

15 La primera de estas, la teofilina, es un inhibidor de fosfodiesterasa débil, no selectivo, usado en el tratamiento de enfermedades respiratorias tales como asma y EPOC. Sin embargo, el tratamiento con teofilina puede dar lugar a efectos adversos tanto leves como severos, por ejemplo arritmia y convulsiones, restringiendo el uso clínico de la teofilina (Kroegel y Foerster, *supra*). Como la fosfodiesterasa ha seguido siendo una diana atractiva para terapias antiinflamatorias, se han desarrollado otros diversos inhibidores de PDE4 más selectivos y se han investigado en un escenario clínico. El desarrollo clínico de muchos de los inhibidores de PDE4 de primera generación tales como rolipram se interrumpió debido a efectos secundarios limitantes de la dosis, principalmente náuseas y emesis. Actualmente están en ensayos clínicos inhibidores de PDE4 de segunda generación con efectos adversos aparentemente menos pronunciados (Houslay, *supra*). Se describen inhibidores de PDE4, por ejemplo, en los documentos EP 0771794 y EP 0943613. Los documentos WO95/20578 y WO 96/31476 desvelan 3,5-dicloropiridinas 4-sustituidas estructuralmente diferentes que son inhibidores de la fosfodiesterasa de AMP cíclico.

20 Sigue existiendo la necesidad de desarrollar nuevos inhibidores de PDE4 que tengan una ventana terapéutica más favorable, es decir, menos efectos adversos, y que al mismo tiempo retengan su efecto antiinflamatorio terapéutico. Recientemente se proporcionó una visión general de ensayos preclínicos y clínicos con inhibidores de PDE4 selectivos, incluyendo inhibidores destinados para el tratamiento de psoriasis, en *Inflammation & Allergy: Drug Targets*, 2007, 6(1), 17-26.

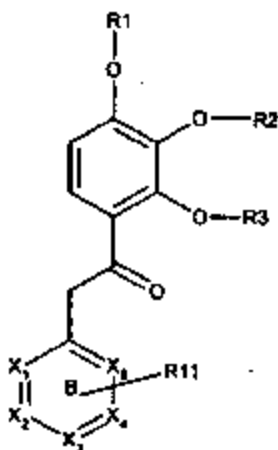
Sumario de la invención

25 Los inventores han descubierto, sorprendentemente, que los nuevos compuestos de la presente invención presentan actividad inhibidora de PDE4 selectiva (teniendo una actividad reducida >10 veces contra PDE 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10 u 11), y pueden ser útiles como agentes terapéuticos para enfermedades inflamatorias alérgicas tales como asma bronquial, rinitis alérgica y nefritis; enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn y lupus eritematoso sistémico; enfermedades del sistema nervioso central tales como depresión, amnesia y demencia; organopatía asociada con reflujo isquémico causado por insuficiencia cardíaca, shock y enfermedades cerebrovasculares y similares; diabetes resistente a insulina; heridas; SIDA y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser beneficiosos en la prevención, tratamiento o mejora de una diversidad de enfermedades tales como enfermedades o afecciones dérmicas, tales como trastornos cutáneos proliferativos e inflamatorios y, en particular, psoriasis, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.

Los compuestos de presente invención también pueden tener propiedades ventajosas tales como baja citotoxicidad, menor inhibición de HERG, baja genotoxicidad, irritación cutánea reducida, propiedades de estabilidad metabólica mejoradas y propiedades de eliminación metabólica, propiedades de liberación dérmica, características de exposición sistémica después de la liberación dérmica, haciendo todas estas propiedades que sean especialmente adecuados para usarse como ingredientes farmacéuticos activos en formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades dérmicas.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula I



I

en la que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 representan independientemente entre sí -CH- o N;

o X_3 , X_4 y X_5 representan independientemente entre sí -CH- o N, y X_1 y X_2 representan independientemente entre sí C y forman parte de un anillo aromático adicional de 6 miembros;

en la que R_1 representa alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alquilcarbonilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_4 , o R_1 representa hidrógeno;

R_2 representa alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquenilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilalcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi o alcoxialquilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_5 ; o R_2 representa hidrógeno o $-CH_2-C(O)NR_9-R_{12}$;

R_3 representa alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquenilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilalcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi o alcoxialquilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_6 ; o R_3 representa hidrógeno, $-CH_2-C(O)$ -heterocicloalquilo o $-CH_2-C(O)NR_9-R_{12}$;

R_4 representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, oxo, alcoxi, hidroxi o haloalquilo;

R_5 representa alquilarilo, carboxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxycarboniloxi, alcoxycarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, un anillo heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, hidroxi, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarboniloxi o amino, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_7 ;

o R_5 representa hidrógeno, oxo, halógeno, ciano o nitro;

R_6 representa alquilarilo, carboxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxycarboniloxi, alcoxycarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, un anillo heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, arilcarbonilo, hidroxi, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi o amino, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_8 ;

o R_6 representa hidrógeno, oxo, halógeno, ciano o nitro;

R_7 representa alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, alquiltio,

- heterocicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo, alquilcarbonilo, heteroarilo, ariloxi, alcocarbonilo, hidroxialquilo, amino, hidroxilo o carboxilo; estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₁₀;
- 5 o R₇ representa hidrógeno, halógeno u oxo;
- R₈ representa alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alquino, alcoxi, haloalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfino, heterocicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo, alquilcarbonilo, heteroarilo, ariloxi, alcocarbonilo, hidroxialquilo, amino, hidroxilo o carboxilo; estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₁₀;
- 10 o R₈ representa hidrógeno, halógeno u oxo;
- R₉ representa hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo;
- R₁₀ representa hidrógeno, alquilo, oxo, hidroxilo, halógeno, carboxilo, amino, alcoxi, haloalquilo o hidroxialquilo;
- R₁₁ representa uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, ciano, amino, alquilo, metilsulfino, metilsulfonilo, amino, ciano o alcoxi;
- 15 R₁₂ representa alquilarilo, arilalquilo, carboxilo, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcocarbonilo, alcocarbonilo, alcoxi, alcocalquilo, arilo, un anillo heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarbonilo o amino, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₈,
- 20 o R₁₂ representa hidrógeno;
- con la condición de que R₁, R₂ y R₃ no pueden ser todos metilo;
- con la condición de que cuando R₂ y R₃ son los dos hidrógenos, R₁ no puede ser metilo o hidrógeno;
- con la condición de que cuando R₁ es metilo o hidrógeno, R₂ es metilo y R₃ es hidrógeno, entonces el anillo B no puede ser fenilo;
- y sales, hidratos, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 25 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general I como se ha definido en el presente documento junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable o transportador (transportadores) farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con uno o más compuestos terapéuticamente activos diferentes.

- 30 En otro aspecto más, la invención se refiere a el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I como se ha definido en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, N-óxidos o solvatos del mismo, en la preparación de un medicamento para la profilaxis, tratamiento o mejora de enfermedades o afecciones dérmicas o trastornos de heridas cutáneas agudas o crónicas.

- 35 En otro aspecto más, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula general I que comprende un procedimiento como se describe en cualquier parte del presente documento, tal como procedimiento a), b), c) d) o como cualquiera de los procedimientos o métodos generales que se describen en los ejemplos o preparaciones en el presente documento, y opcionalmente procesar adicionalmente un compuesto obtenido, para dar un compuesto de la fórmula general I como se define en cualquier parte del presente documento.

Descripción detallada de la invención

- 40 El término "radical hidrocarburo" pretende indicar un radical que contiene únicamente átomos de hidrógeno y carbono, puede contener uno o más dobles y/o triples enlaces carbono-carbono y puede comprender restos cíclicos junto con restos lineales o ramificados. Dicho hidrocarburo comprende 1-20 átomos de carbono y comprende preferentemente 1-12, por ejemplo 1-6, por ejemplo 1-4, por ejemplo 1-3, por ejemplo 1-2 átomos de carbono. El término incluye alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alquino y arilo, como se indican a continuación.

- 45 El término "arilo" pretende indicar un radical de anillos carbocíclicos aromáticos que comprende 6-20 átomos de carbono, tal como 6-14 átomos de carbono, preferentemente 6-10 átomos de carbono, en particular anillos de 5 o 6 miembros, incluyendo anillos carbocíclicos condensados con al menos un anillo aromático, tal como fenilo, naftilo, indenilo e indanilo.

- 50 El término "heteroarilo" pretende indicar radicales de anillos aromáticos heterocíclicos que comprende 1-6 heteroátomos (seleccionados entre O, S y N) y 1-20 átomos de carbono, tal como 1-5 heteroátomos y 1-10 átomos de carbono, tal como 1-5 heteroátomos y 1-6 átomos de carbono, tal como 1-5 heteroátomos y 1-3 átomos de carbono, en particular anillos de 5 o 6 miembros con 1-4 heteroátomos seleccionados entre O, S y N, incluyendo anillos bicíclicos condensados con 1-4 heteroátomos, y en el que al menos un anillo es aromático, por ejemplo piridilo, quinolilo, isoquinolilo, indolilo, tiadiazolilo, oxodiazolilo, tetrazolilo, furanilo, piridilo, tiazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tienilo, pirazinilo, isotiazolilo, bencimidazolilo y benzofuranilo.

- 55 En el contexto de la presente invención, el término "alquilo" pretende indicar un radical obtenido cuando un átomo de hidrógeno se retira de un hidrocarburo. Dicho alquilo comprende 1-20, preferentemente 1-12, tal como 1-6, tal como 1-4 o tal como 1-3 átomos de carbono. El término incluye las subclases de alquilo normales (n-alquilo), alquilo secundario y terciario, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo e isohexilo.

El término "cicloalquilo" pretende indicar un radical cicloalcano saturado que comprende 3-20 átomos de carbono, preferentemente 3-10 átomos de carbono, en particular 3-8 átomos de carbono, tal como 3-6 átomos de carbono, incluyendo anillos bicíclicos condensados, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

5 El término "heterocicloalquilo" pretende indicar un radical cicloalcano como se ha descrito anteriormente, en el que uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos, que comprende 1-20 átomos de carbono, por ejemplo 2-5 o 2-4 átomos de carbono, que comprende además 1-6 heteroátomos, preferentemente 1, 2 ó 3 heteroátomos, seleccionados entre O, N o S, por ejemplo piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, [1,3]dioxolanilo y [1,3]dioxolilo o que incluyen anillo bicíclicos condensados con 1-4 heteroátomos, en el que al menos un anillo comprende un heteroátomo, y en el que el otro anillo puede ser, por ejemplo un anillo carbocíclico, por ejemplo isoindolilo.

10 El término "alqueno" pretende indicar un radical hidrocarburo mono-, di-, tri-, tetra- o penta- insaturado que comprende 2-10 átomos de carbono, en particular 2-6 átomos de carbono, tal como 2-4 átomos de carbono, por ejemplo etenilo, propenil (alilo), metilbutenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo.

15 El término "cicloalqueno" pretende indicar radicales hidrocarburo cíclico no aromático mono-, di- tri- o tetra- insaturado, que comprende 3-20 átomos de carbono, incluyendo anillos bicíclicos condensados, que comprenden típicamente 3-10 átomos de carbono, tal como 3, 4 o 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo.

20 El término "heterocicloalqueno" pretende indicar un radical cicloalqueno como se ha descrito anteriormente, en el que uno o más átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos, que comprende 1-20 átomos de carbono, por ejemplo 2-4 átomos de carbono, que comprende además 1-6 heteroátomos, preferentemente 1, 2 ó 3 heteroátomos, seleccionados entre O, N o S, incluyendo anillos bicíclicos condensados con 1-4 heteroátomos, en el que al menos un anillo comprende un heteroátomo y en el que el otro anillo puede ser, por ejemplo, un anillo carbocíclico, por ejemplo dihidrofurano o 2,5-dihidro-1H-pirrolilo.

25 El término "alquino" pretende indicar un radical hidrocarburo que comprende 1-5 triples enlaces C-C y 2-20 átomos de carbono, comprendiendo típicamente 2-10 átomos de carbono, en particular 2-6 átomos de carbono, tal como 2-4 átomos de carbono, por ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo o hexinilo.

El término "halógeno" pretende indicar un sustituyente del 7º grupo principal de la tabla periódica, tal como fluoro, cloro y bromo.

30 El término "haloalquilo" pretende indicar un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más átomos de halógeno como se ha definido anteriormente, por ejemplo flúor o cloro, tal como difluorometilo o trifluorometilo.

El término "alcoxi" pretende indicar un radical de la fórmula -OR', en la que R' es alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, butoxi, etc.

35 El término "hidroxialquilo" pretende indicar un grupo alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con uno o más hidroxilo, por ejemplo hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo.

El término "amino" pretende indicar un radical de la fórmula -NRⁿ, en la que cada Rⁿ representa independientemente hidrógeno o un radical hidrocarburo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, -NH₂, dimetilamino, -NHMe, -NHEt, *tert*-butilamino. El término "alquiltio" pretende indicar un radical de la fórmula -S-R', en la que R' es alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo -SMe.

40 El término "alcoxycarbonilo" pretende indicar un radical de la fórmula -C(O)-O-R', en la que R' es alquilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *tert*-butoxycarbonilo etc.

El término "aminocarbonilo" pretende indicar un radical de la fórmula -C(O)-NRⁿ, en la que cada Rⁿ es como se ha indicado anteriormente.

45 El término "alquilcarbonilamino" pretende indicar un radical de la fórmula -NR-C(O)-R', en la que R' es alquilo como se ha indicado anteriormente y cada Rⁿ es como se ha indicado anteriormente.

El término "alquilcarbonilo" pretende indicar un radical de la fórmula -C(O)-R', en la que R' es como se ha indicado anteriormente, por ejemplo acetilo.

50 El término "alquilcarboniloxi" pretende indicar un radical de la fórmula -O-C(O)-R', en la que R' es alquilo como se ha indicado anteriormente.

El término "alcoxycarboniloxi" pretende indicar un radical de la fórmula -O-C(O)-O-R', en la que R' es alquilo como se ha indicado anteriormente.

El término "anillo heterocíclico" pretende incluir las definiciones heteroarilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquenilo como se ha definido anteriormente, incluyendo sistemas de anillo anelados entre sí o con hidrocarburos cíclicos, por ejemplo 2,5-dihidrobenc(b)dioxocina, 2,3,5,8-tetrahidro-[1,4]dioxocina, 5,8-dihidro-[1,4]dioxocina, 2,3-dihidro-1H-isoindol.

5 El término "alquilarilo" pretende indicar un radical arilo como se ha definido anteriormente, que está sustituido con un radical alquilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo tolilo (= toloílo), etilbenceno, etc.

El término "arilalquilo" pretende indicar un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que está sustituido con un radical arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo bencilo, feniletilo, naftilmetilo, etc.

10 El término "alcoxialquilo" pretende indicar un radical alquilo como se ha definido anteriormente, que está sustituido con un radical alcoxi como se ha definido anteriormente, es decir -R'-O-R', en el que cada R' es alquilo, igual o diferente, como se ha indicado anteriormente, por ejemplo metoximetilo, etoximetilo.

El término "ariloxi" pretende indicar -O-R'", en el que R'" es arilo como se ha indicado anteriormente, por ejemplo fenoxi.

15 El término "arilcarbonilo" pretende indicar -C(O)-R'", en el que R'" es un radical arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo benzoílo, naftilcarbonilo.

El término "alquilalcoxicarbonilo" pretende indicar -R'-C(O)-O-R', en el que cada R' es alquilo, igual o diferente, como se ha indicado anteriormente, por ejemplo *terc*-butoxicarbonilmetilo, metoxicarbonilmetilo.

20 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar sales preparadas haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, tal como clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, fórmico, acético, 2,2-dicloroacético, adipico, ascórbico, L-aspártico, L-glutámico, galactárico, láctico, maleico, L-málico, ftálico, cítrico, propiónico, benzoico, glutárico, glucónico, D-glucurónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, malónico, tartárico, benzenesulfónico, etano-1,2-disulfónico, 2-hidroxi ácido etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfámico o ácido fumárico. También pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I por reacción con una base adecuada, tal como

25 hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de plata, amoniaco o similares, o aminas no tóxicas, tales como alquilaminas inferiores, por ejemplo trietilamina, hidroxi-alquilaminas inferiores, por ejemplo 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)-amina, cicloalquilaminas, por ejemplo dicitclohexilamina, o bencilaminas, por ejemplo N,N'-dibenciletilendiamina y dibencilamina, o L-arginina o L-lisina. Las sales obtenidas por reacción con una base adecuada incluyen, pero sin limitación sales de sodio, sales de colina, sales de 2-

30 (dimetilamino)-etanol, sales de 4-(2-hidroxietil)-morfolina, sales de L-lisina, sales de N-(2-hidroxietil)-pirrolidina, sales de etanolamina, sales potásicas, sales de tetrabutilamonio, sales de benciltrimetilamonio, sales de cetiltrimetilamonio, sales de tetrametilamonio, sales de tetrapropilamonio, sales de tris(hidroximetil)aminometano, sales de N-metil-D-glucamina, sales de plata, sales de bencetonio y sales de trietanolamina.

35 El término "solvato" pretende indicar una especie formada por la interacción entre un compuesto, por ejemplo, un compuesto de fórmula I y un disolvente, por ejemplo alcohol, glicerol o agua, en el que dichas especies están en forma de un sólido. Cuando el disolvente es agua, dichas especies se indican como un hidrato.

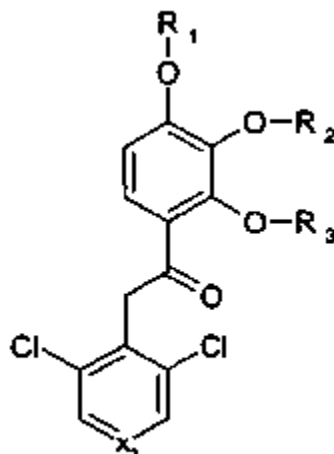
40 Los compuestos de la invención que comprenden grupos hidroxilo libres o grupos de ácido carboxílico libres también pueden existir en forma de ésteres que pueden limpiarse fisiológicamente, farmacéuticamente aceptables, y los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Dichos ésteres farmacéuticamente aceptables son preferentemente derivados estéricos de profármaco, que pueden convertirse por solvólisis o escisión en condiciones fisiológicas en los compuestos de la invención correspondientes que comprenden grupos hidroxilo libres o grupos de ácido carboxílico libres respectivamente, por ejemplo hidrolizables *in vivo*.

Realizaciones de la presente invención

45 En una o más realizaciones de la presente invención, el anillo B representa piridilo, pirazinilo, quinolilo, pirimidinilo o piridazinilo, opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, ciano, metoxi, -NH₂ o aminoC₁₋₄.

50 En una o más realizaciones de la presente invención, el anillo B, opcionalmente sustituido con R₁₁, 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 o 4-(3,5-dicloro-1-oxi-piridilo).

En una o más realizaciones de la presente invención, la fórmula I representa la fórmula general Iz,



Iz

en la que X₃ representa -CH- o N, y en la que R₁, R₂, y R₃ son como se definen en cualquier parte del presente documento.

- 5 En una o más realizaciones preferidas de la presente invención, R₁ representa alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alquilcarbonilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₄, y/o R₂ representa alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquenilo, alquilarilo, alquilalcoxycarbonilo, arilalquilo, alquilcarbonilo o alcoxialquilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₅, o R₂ representa -CH₂-C(O)NR₉-R₁₂.
- 10 En una o más realizaciones preferidas de la presente invención, R₁ representa metilo o etilo.
- En una o más realizaciones de la presente invención, R₂ representa alquiloC₁-C₆, alqueniloC₁-C₆, alcoxiC₁-C₆alquiloC₁-C₆, hidroxialquiloC₁-C₆, haloalquiloC₁-C₆, alquiniloC₁-C₆, cicloalquiloC₁-C₆, alquilC₁-C₆ariloC₆-C₁₀, alquilC₁-C₆alcoxycarboniloC₁-C₆ o alquilcarboniloC₁-C₆, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₅.
- 15 En una o más realizaciones de la presente invención, R₂ representa metilo, etilo, propilo, *tert*-butoxycarbonil-metilo, alilo, difluorometilo, etilbenceno, metilbenceno, butenilo, hidroxietilo, etilfenilo, toluilo, pentenilo, metoxietilo, butinilo, propinilo, ciclopentilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₅.
- 20 En una o más realizaciones preferidas de la presente invención, R₂ representa ciclopropilo, metilciclopropilo, ciclopentilo, metilo, etilo, propilo o alilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre hidroxilo, fluoro o alcoxi.
- En una o más realizaciones de la presente invención, R₃ representa metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hidroxietilo, hexilo, butenilo, pentenilo, alilo, butinilo, metilbenceno, etilbenceno, toluilo, toluoilo, propilbenceno, metilnaftilo, etilnaftilo, metilcarbonilmetoxi, metilcarboniletoxi, metoxietilo, metoxipropilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₆, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₈, o R₃ representa hidrógeno, -CH₂-C(O)-heterocicloalquilo o -CH₂-C(O)NR₉-R₁₂.
- 25 En una o más realizaciones de la presente invención, R₃ representa metilo, etilo, propilo o alilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre hidroxilo, fluoro o alcoxi.
- 30 En una o más realizaciones de la presente invención, R₅ representa metilo, *tert*-butoxi, etenilo, ciclopropilo, propenilo, fenilo, butenilo, propinilo, etilhidroxilo, etinilo, alilo, etilo o metoxi, estando todos oficialmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₇ o R₅ representa hidrógeno, oxo, cloro, fluoro o hidroxilo.
- 35 En una o más realizaciones de la presente invención, R₆ representa etenilo, metilo, *tert*-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, hidroxilo, ciclopentilo, fenoxi, toluilo, toluoilo, benzolilo, carbonilnaftaleno, etilbenceno, quinolinilo, -NH₂, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, carbamoilo, isoindol, metilamina, pirrolidilo, morfolinilo, metilsulfonilo, metilsulfonilo, butilamina,

propilamina, etilamina, cicloheptilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, indanilo o etoxietilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₈, o R₆ representa hidrógeno, oxo, fluoro, cloro o ciano.

5 En una o más realizaciones de la presente invención, R₈ representa, metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo, ciclopropilo, etoxi, metoxi, alilo, etenilo, etoxicarbonilo, hidroxí, naftilo, ciclohexilo, metoxicarbonilo, fenoxi, isopropoxi, -NH₂, metilamina, pirrolidinilo, morfolinilo, metilsulfonilo, metilsulfino, cicloheptilo, ciclopentilo, hidroximetilo, hidroxietilo, dimetilamino, furanilo, piridilo, tolilo, piperidinilo, acetilo, tiofenilo, cicloheptilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₁₀, o R₈ representa hidrógeno, oxo, cloro, bromo, fluoro, ciano o trifluorometilo.

10 En una o más realizaciones de la presente invención, R₉ representa hidrógeno, metilo o etilo.

En una o más realizaciones de la presente invención, R₁₀ representa hidrógeno, oxo, metilo, hidroxí, fluoro, ciano, cloro o metoxi.

En una o más realizaciones de la presente invención, R₂ representa metilo.

En una o más realizaciones de la presente invención, R₁ y R₂ representan metilo.

15 En una o más realizaciones de la presente invención, R₁ y R₃ representan metilo y/o difluorometilo.

En una o más realizaciones de la presente invención, R₃ representa -CH₂-C(O)NH-R₁₂, -CH₂-C(O)NH-heterocicloalquilo, -CH₂CH₂-fenil-R₆ o -CH₂-fenil-R₆.

20 En una o más realizaciones de la presente invención, R₂ y/o R₃ representa - CH₂COOH, metilo, hidrógeno, alilo, etilo, *tert*-butoxicarbonilmetilo, difluorometilo, 3-metil-5-metilisoxazol, 2-metoxi-etano, 2-butina, 2-metil-2-buteno, 2-feniletano, bencilo, 2-metil-1,3-benzoxazol, 4-metil-2-metiltiazol, 2-metil-5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol, acetato de etilo, 4-clorobencilo, 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 bencilo, acetato de isopropilo, éster metílico del ácido 3-metil-benzoico, 3-metil-butano, 1-hexilo, but-1-eno, pent-1-eno, 1-propilo, 1-butilo, 2-metil-propano, éster etílico del ácido butírico, 4-metil-bencilo, 3-cloro-bencilo, propoxibenceno, 1-(4-metoxi-fenil)-etanona, 25 4-metil-benzonitrilo, 2-metil-naftaleno, 1-pentilo, metil-ciclohexano, 3-metil-benzonitrilo, 1-etoxi-4-cloro-benceno, 2-etil-butano, 2-hidroxi-etano, éster metílico del ácido 4-metil benzoico, 1-naftalen-2-il-etanona, 2,5-dimetoxi-fenil-etanona, 1-p-tolil-etanona, 4-fluoro-bencilo, 2-fluoro-bencilo, 5-trifluorometil-bencilo, 5-trifluorometoxi-bencilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-bencilo, 1-(2-metoxifenil)-etanona, 1-(2,4-dimetil-fenil)-etanona, 4-cloro-bencilo, 2-difluorometoxi-bencilo, 4-isopropil-bencilo, 2-fluoro-6-trifluorometil-bencilo, 2,3-difluoro-4-metil-bencilo, 2-metil-bencilo, 3-metil-bencilo, pent-2-eno, 6-metil-2-metil-quinolina, 2-cloro-bencilo, 3-metoxi-bencilo, 4-metoxi-bencilo, (3-cloro-fenil)-etano, 5-metil-hexano, etil-ciclohexano, éster etílico del ácido pentanoico, (propoximetil)-benceno, acetamida, 2-etil-isoindolo-1,3-diona, 2-propil-iso-indolo-1,3-diona, N-metil-acetamida, metil-ciclopropano, but-1-eno, 4-il-but-1-eno, 2-metil-pent-2-eno, etanol, bencilo, pent-2-eno, 2-metoxi-etano, but-2-ina, propina, acetato, 1-pirrolidin-1-il-etanona, N-bencilacetamida, 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-bencil)-acetamida, N-(2,2-dimetilpropil)-acetamida, N-ciclohexil-acetamida, N-(3-metoxi-bencil)-acetamida, N-cicloheptil-acetamida, N-(2-metoxi-bencil)-acetamida, N-ciclohexilmetil-acetamida, N-(2-hidroxi-etil)-acetamida, N-(1-feniletíl)-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-bencil)-acetamida, N-(3,5-difluoro-bencil)-acetamida, N-(2,3-difluoro-bencil)-acetamida, N-(2-piridin-2-il-etil)-acetamida, N-(2-metil-bencil)-acetamida, N-(3-fluoro-bencil)-acetamida, N-(3-metil-bencil)-acetamida, N-(4-metil-bencil)-acetamida, N-fenil-acetamida, N-(2-piridin-4-il-etil)-acetamida, N-(3-fenil-propil)-acetamida, N-(2-cloro-bencil)-acetamida, N-(2-piperidin-1-il-etil)-acetamida, N-(3-cloro-bencil)-acetamida, N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida, N-(4-cloro-bencil)-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-feniletíl)-acetamida, (S)-N-(2-hidroxi-2-feniletíl)-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 bencílico del ácido acético, 2-metil-benzonitrilo, (1-oxi-piridin-4-il)etano, (4-piridil)etano, (3-piridil)etano, (2-piridil)etano, (4-benzonitrilo)etano, (4-metilsulfonil-fenil)etano, (4-metilsulfonil-fenil)etano, 1-fenil-propano, 2-fenil-propano o 1-metil-2-fenil-etano.

55 En una o más realizaciones de la presente invención, R₁₂ representa alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, alquilcarbonilamino, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, heteroarilo, ariloxi, amino, hidroxí, halógeno, oxi, estando todos opcionalmente sustituidos con oxo o hidroxilo, o R₁₂ representa hidrógeno;

En una o más realizaciones de la presente invención, R₁₂ representa metilo, etilo, 1-propilo o 2-propilo,

opcionalmente sustituido con uno o más, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, o metilo; o R₁₂ representa hidrógeno.

En otra realización más, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general Iz, en la que X₃ representa CH, R₁ y R₂ son ambos metilo y R₃ es como se describe en cualquier parte del presente documento.

5 En una o más realizaciones de la presente invención, R₁ y R₂ no pueden ser ambos hidrógeno.

En una o más realizaciones de la presente invención, R₂ y/o R₃ son como se describen en cualquier parte en los siguientes compuestos ilustrados.

La presente invención incluye todas las realizaciones en las que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se combinan en cualquier combinación como se describe en cualquier parte del presente documento.

10 En una o más realizaciones de la presente invención, los compuestos de la estructura general I tienen un peso molecular inferior a 800 Dalton, tal como inferior a 750 Dalton, por ejemplo inferior a 700 Dalton o inferior a 650, 600, 550 o 500 Dalton.

En particular, pueden seleccionarse compuestos de la fórmula I entre

- 15 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (compuesto 101),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-hidroxi-2,4-dimetoxi-fenil)-etanona (compuesto 102),
 1-(2-Aliloxi-3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 103),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dietoxi-4-metoxi-fenil)-etanona (compuesto 104),
 Éster *terc*-butílico del ácido {2-*terc*-butoxicarbonilmetoxi-6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-3-metoxi-fenoxi}-
 acético (compuesto 105),
 20 1-(2,3-Bis-aliloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 106),
 1-(2,3-Bis-difluorometoxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 107),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-fenil]-etanona (compuesto 108),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 109),
 1-(2-But-2-iniloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 110),
 25 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-but-2-eniloxi)-fenil]-etanona (compuesto 111),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-fenililoxi-fenil)-etanona (compuesto 112),
 1-(2-Benciloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 113),
 1-(2-Aliloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 114),
 1-[2-(Benzooxazol-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 115),
 30 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-etanona (compuesto 116),
 1-[2-(5-Ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto
 117),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-([1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-fenil]-etanona (compuesto 118),
 Éster etílico del ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (compuesto 119),
 35 1-[2-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 120),
 1-[2-(5-Cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 121),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 122),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-p-tolil-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 123),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-fenil-propoxi)-fenil]-etanona (compuesto 124),
 40 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-[2-(3-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil]-etanona (compuesto 125),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil]-etanona (compuesto 126),
 1-[2-[2-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 127),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil]-etanona (compuesto 128),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 129),
 45 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-[2-(2-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 130),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 131),
 Éster bencílico del ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (compuesto 132),
 Éster isopropílico del ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (compuesto 133),
 Éster metílico del ácido 3-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzoico (compuesto
 50 134),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-butoxi)-fenil]-etanona (compuesto 135),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hexiloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (compuesto 136),
 1-(2-But-3-eniloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 137),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-pent-4-eniloxi-fenil)-etanona (compuesto 138),
 55 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-propoxi-fenil)-etanona (compuesto 139),
 1-(2-Butoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 140),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-isobutoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (compuesto 141),
 Éster etílico del ácido 4-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-butírico (compuesto 142),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(4-metil-benciloxi)-fenil]-etanona (compuesto 143),
 60 1-[2-(3-Cloro-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 144),

- 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-etanona (compuesto 145),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-fenil}-etanona (compuesto 146),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil)-benzocitrilo (compuesto 147),
 4-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil)-benzocitrilo (compuesto 148),
 5 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-etanona (compuesto 149),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-pentiloxi-fenil)-etanona (compuesto 150),
 1-(2-Ciclohexilmetoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 151),
 3-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil)-benzocitrilo (compuesto 152),
 1-(2-[2-(4-Cloro-fenoxi)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 153),
 10 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-etil-butoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 154),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 155),
 Éster metílico del ácido 4-(6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil)-benzoico (compuesto 156),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-naftalen-2-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 157),
 15 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (compuesto 158),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-oxo-2-p-tolil-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 159),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(4-fluoro-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 160),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-fluoro-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 161),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-etanona (compuesto 162),
 20 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-etanona (compuesto 163),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 164),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-fenil}-etanona (compuesto 165),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(2,4-dimetil-fenil)-2-oxo-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (compuesto 166),
 1-[2-(4-Cloro-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 167),
 25 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-difluorometoxi-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 168),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(4-isopropil-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 169),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-fluoro-6-trifluorometil-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 170),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2,3-difluoro-4-metil-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 171),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-benciloxi)-fenil]-etanona (compuesto 172),
 30 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-benciloxi)-fenil]-etanona (compuesto 173),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-pent-2-eniloxi-fenil)-etanona (compuesto 174),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-quinolin-6-ilmetoxi)-fenil]-etanona (compuesto 175),
 1-[2-(2-Cloro-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 176),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-etanona (compuesto 177),
 35 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-etanona (compuesto 178),
 1-[2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 179),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(5-metil-hexiloxi)-fenil]-etanona (compuesto 180),
 1-[2-(2-Ciclohexil-etoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 181),
 Éster etílico del ácido 5-(6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-pentanoico (compuesto 182),
 40 1-[2-(3-Benciloxi-propoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 183),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-acetamida (compuesto 184),
 2-(2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-etil)-isoindolo-1,3-diona (compuesto 185),
 2-(3-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-propil)-isoindolo-1,3-diona (compuesto 186),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-metil-acetamida (compuesto 187),
 45 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2,4-dimetoxi-fenil)-etanona (compuesto 188),
 1-(3-Ciclopropilmetoxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 189),
 1-(2-Aliloxi-3-but-3-eniloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 190),
 1-(3-But-3-eniloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 191),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-propoxi-fenil)-etanona (compuesto 192),
 50 1-(3-Aliloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 193),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2,4-dimetoxi-3-(4-metil-pent-3-eniloxi)-fenil]-etanona (compuesto 194),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-2,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 195),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-fenetiloxi-fenil)-etanona (compuesto 196),
 1-(3-Benciloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 197),
 55 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-pent-2-eniloxi-fenil)-etanona (compuesto 198),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2,4-dimetoxi-3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 199),
 1-(3-But-2-iniloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 200),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-prop-2-iniloxi-fenil)-etanona (compuesto 201),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 202),
 60 N-Bencil-2-(6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-acetamida (compuesto 203),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 204),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-fenil-acetamida (compuesto 205),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-metil-N-fenil-acetamida (compuesto 206),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(3-hidroxi-3-metil-butil)-acetamida (compuesto 207),
 65 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 208),

- 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-isopropil-acetamida (compuesto 209),
 N-Butil-2-(6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-acetamida (compuesto 210),
 N-Cicloheptil-2-(6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-acetamida (compuesto 211),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(3-metil-butil)-acetamida (compuesto 212),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(4-metoxi-bencil)-acetamida (compuesto 213),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2,2-dimetil-propil)-acetamida (compuesto 214),
 N-Ciclohexil-2-(6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxil-acetamida (compuesto 215),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(3-metoxi-bencil)-acetamida (compuesto 216),
 N-Cicloheptil-2-(6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-acetamida (compuesto 217),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2-metoxi-bencil)-acetamida (compuesto 218),
 N-Ciclohexilmetil-2-(6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxil-acetamida (compuesto 219),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida (compuesto 220),
 (R)-2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(1-fenil-etil)-acetamida (compuesto 221),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(3-hidroxi-propil)-acetamida (compuesto 222),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2-metoxi-etil)-acetamida (compuesto 223),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida (compuesto 224),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(3-dimetilamino-propil)-acetamida (compuesto 225),
 (S)-2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(1-fenil-etil)-acetamida (compuesto 226),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(3-isopropoxi-propil)-acetamida (compuesto 227),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-furan-2-ilmetil-acetamida (compuesto 228),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-piridin-2-ilmetil-acetamida (compuesto 229),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-piridin-3-ilmetil-acetamida (compuesto 230),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2-fenoxi-etil)-acetamida (compuesto 231),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-piridin-4-ilmetil-acetamida (compuesto 232),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(4-etil-bencil)-acetamida (compuesto 233),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(3,5-difluoro-bencil)-acetamida (compuesto 234),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2,3-difluoro-bencil)-acetamida (compuesto 235),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2-piridin-2-il-etil)-acetamida (compuesto 236),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2-metil-bencil)-acetamida (compuesto 237),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (compuesto 238),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(3-metil-bencil)-acetamida (compuesto 239),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(4-metil-bencil)-acetamida (compuesto 240),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-fenetil-acetamida (compuesto 241),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2-piridin-4-il-etil)-acetamida (compuesto 242),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(3-fenil-propil)-acetamida (compuesto 243),
 N-(2-Cloro-bencil)-2-(6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-acetamida (compuesto 244),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2-piperidin-1-il-etil)-acetamida (compuesto 245),
 N-(3-Cloro-bencil)-2-(6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-acetamida (compuesto 246),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida (compuesto 247),
 N-(4-Cloro-bencil)-2-(6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-acetamida (compuesto 248),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2-piridin-3-il-etil)-acetamida (compuesto 249),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida (compuesto 250),
 N-(2-Acetilamino-etil)-2-(6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxil-acetamida (compuesto 251),
 (R)-2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-acetamida (compuesto 252),
 (S)-2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-acetamida (compuesto 253),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-tiofen-2-ilmetil-acetamida (compuesto 254),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-acetamida (compuesto 255),
 (2R)-2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(2-hidroxi-indan-1-il)-acetamida (compuesto 256),
 N-Cicloheptilmetil-2-(6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-acetamida (compuesto 257),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida (compuesto 258),
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-(4-dimetilamino-butil)-acetamida (compuesto 259),
 1-(3-Ciclopropilmetoxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 260),
 1-(3-Ciclopropilmetoxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 261),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (compuesto 262),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxi-2-feniloxi-fenil)-etanona (compuesto 263),
 1-[2-(5-Ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetoxi)-3-etoxi-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 264),
 Éster bencílico del ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2-etoxi-3-metoxi-fenoxi}-acético (compuesto 265),
 1-(3-Aliloxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 266),
 2-(2-Aliloxi-6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-3-metoxi-fenoximetil)-benzonitrilo (compuesto 267),

1-(3-Aliloxi-4-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 268),
 1-(3-Aliloxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 269),
 N-Bencil-2-(6-[2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxil-acetamida (compuesto 270),
 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona (compuesto 271),
 5 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 272),
 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-[2-(1-oxi-piridin-4-il)-etoxi]-fenil)-etanona (compuesto 274),
 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (compuesto 275),
 4-(2-[6-[2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-etil)-benzocitrilo (compuesto 276),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-piridin-4-il-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 277),
 10 4-(2-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-etil)-benzocitrilo (compuesto 278),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 279),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-piridin-3-il-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 280),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-[2-(4-metanosulfinil-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 281),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-[2-(4-metanosulfonyl-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 282),
 15 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(1-fenil-propoxi)-fenil]-etanona (compuesto 283),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-fenil-propoxi)-fenil]-etanona (compuesto 284),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 285),
 2-(6-[2-(6-Cloro-pirazin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 286),
 2-(6-[2-(3-Bromo-pirazin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 287),
 20 2-(6-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 288),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-piridin-4-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (compuesto 289),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-quinolin-4-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (compuesto 290),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-pirazin-2-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (compuesto 291),
 2-(6-[2-(3-Bromo-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 292),
 25 2-(6-[2-(3,5-Dibromo-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 293),
 2-(6-[2-(6-Cloro-pirimidin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 294),
 2-(6-[2-(4-Cloro-piridin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 295),
 2-(6-[2-(2-Cloro-piridin-3-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 296),
 2-(2,3-Dimetoxi-6-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-acetil]-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 297),
 30 2-(6-[2-(2-Ciano-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 298),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-piridazin-3-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (compuesto 299),
 2-(2-*terc*-Butilamino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto
 300),
 2-(2-amino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 301),
 35 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(4-etoxi-3-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona (compuesto 302),
 Ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (compuesto 504),
 Éster metílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilmetoxi-3,4-dimetoxi-benzoico (compuesto 506a),
 Éster metílico del ácido 2-carboximetoxi-3,4-dimetoxi-benzoico (compuesto 506b),
 Éster metílico del ácido 3,4-dimetoxi-2-propilcarbamoilmetoxi-benzoico (compuesto 506c), o
 40 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-etil-acetamida (compuesto 305),
 y sales, hidratos, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización preferida de la presente invención, X₃ representa N, y X₁, X₂, X₄ y X₅ representan -CH-. En otra
 realización, X₁ representa N y X₂, X₃, X₄ y X₅ representan -CH-. En otra realización, X₂ representa N, y X₁, X₃, X₄ y X₅
 45 representan -CH-. En otra realización, X₄ representa N, y X₁, X₂, X₃ y X₅ representan -CH-, o X₅ representa N, y X₁,
 X₂, X₃ y X₄ representan -CH-. En una realización preferida adicional X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ representan -CH-. En otra
 realización X₁ y X₄ representan N, y X₂, X₃ y X₅ representan -CH- o X₂ y X₅ representan N y X₁, X₃ y X₄ representan -
 CH-, o X₃ y X₅ representan N y X₁, X₂ y X₄ representan -CH-. En una realización más X₁ y X₂ representan N, y X₃, X₄
 y X₅ representan -CH-, o X₄ y X₅ representan N y X₁, X₂ y X₃ representan -CH-.

Los sustituyentes adecuados de R₁₁ del anillo B comprenden halógenos, tales como cloro, bromo o flúor, ciano,
 50 metoxi, etoxi, propoxi o alquilaminas, tales como *terc*-butilamina.

Los sustituyentes R₁₁ del anillo B pueden estar unidos preferentemente en la posición orto (posición 2 y 6) y/o meta
 (posición 3 y 5) de donde el anillo B se une a la acetofenona.

En otra realización, cuando R₃ es hidrógeno, entonces uno de X₁, X₂, X₃, X₄ o X₅ es nitrógeno.

55 En una o más realizaciones de la presente invención, los compuestos de fórmula I como se han definido
 anteriormente son útiles en terapia y, en particular, útiles para el tratamiento de enfermedades dérmicas.

En una o más realizaciones de la presente invención, la enfermedad o afección dérmica se selecciona entre
 trastornos cutáneos proliferativos e inflamatorios, psoriasis, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia
 cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la piel, acné,
 dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.

5 Los compuestos de formula I pueden obtenerse en forma cristalina directamente por concentración a partir de un disolvente orgánico o por cristalización o recristalización en un disolvente orgánico o mezcla de dicho disolvente y un codisolvente que puede ser orgánico o inorgánico, tal como agua. Los cristales pueden aislarse en forma esencialmente sin disolvente o como un solvato, tal como un hidrato. La invención incluye todas las formas cristalinas, tales como polimorfos y pseudopolimorfos, y también mezclas de los mismos.

10 Los compuestos de formula I pueden comprender o no átomos de carbono sustituidos asimétricamente (quirales) que dan lugar a la existencia de formas isoméricas, por ejemplo enantiómeros y posiblemente diastereómeros. La presente invención se refiere a todos estos isómeros, en forma pura o como mezclas de los mismos (por ejemplo, racematos). Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos e intermedios de la presente invención pueden obtenerse por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Las diversas formas isoméricas pueden separarse por procedimientos de separación física tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida usando fases estacionarias quirales. Los enantiómeros pueden separarse entre sí por la cristalización selectiva de sus sales diastereómeras con aminas ópticamente activas, tales como l-efedrina. Como alternativa, los enantiómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoisoméricas puras también pueden proceder de las formas estereoisoméricas puras correspondientes de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción se produzca de forma estereoselectiva o estereoespecífica. Preferentemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por procedimientos estereoselectivos o estereoespecíficos de preparación. Estos procedimientos emplearán ventajosamente materiales de partida puros quirales.

20 Los compuestos de la presente invención, opcionalmente en combinación con otros compuestos activos, serían útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones dérmicas, o trastornos de heridas cutáneas agudos o crónicos, en particular para el tratamiento de trastornos cutáneos proliferativos e inflamatorios, psoriasis, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales incluyendo mamíferos tales como caballos, vacas, ovejas, cerdos, perros o gatos.

30 Para su uso en terapia, los compuestos de la presente invención típicamente están en forma de una composición farmacéutica. Por lo tanto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de formula I, opcionalmente junto con uno o más compuestos terapéuticamente activos distintos, junto con uno o más excipientes, vehículos o soportes farmacéuticamente aceptables. El excipiente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor del mismo.

Convenientemente, el principio activo constituye el 0,05-99,9 % en peso de la formulación.

35 En la forma de dosificación unitaria, el compuesto puede administrarse una o más veces al día a intervalos apropiados dependiendo siempre, sin embargo, del estado del paciente y de acuerdo con la prescripción realizada por el médico especialista. Convenientemente, una unidad de dosificación de una formulación contiene entre 0,1 mg y 1000 mg, preferentemente entre 1 mg y 100 mg, tal como 5-50 mg de un compuesto de formula I.

40 Una dosificación adecuada del compuesto de la invención dependerá, entre otras cosas, de la edad y estado del paciente, la gravedad de la enfermedad a tratar y otros factores bien conocidos por el médico que ejerce como tal. El compuesto puede administrarse por vía oral, parenteral o tópica de acuerdo con los diferentes programas de dosificación, por ejemplo, diariamente o con intervalos semanales. En general, una sola dosis estará en el intervalo de 0,01 a 400 mg/kg de peso corporal. El compuesto puede administrarse como un bolo (es decir, la dosis diaria entera se administra de una vez) o en dosis divididas dos o más veces al día.

45 En el contexto del tratamiento tópico, puede ser más apropiado decir "unidad de dosificación" que denota una sola dosis que puede administrarse a un paciente, y que puede manipularse y envasarse fácilmente, manteniéndose como una dosis unitaria estable física y químicamente que comprende el material activo como tal o una mezcla del mismo con diluyentes o vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos.

50 La expresión "unidad de dosificación" en relación con el uso tópico significa una dosis unitaria, es decir, individual, que puede administrarse tópicamente a un paciente en una aplicación por centímetro cuadrado del área infectada o de 0,1 mg a 10 mg y, preferentemente, de 0,2 mg a 1 mg del principio activo en cuestión.

También se prevé que, en ciertos regímenes de tratamiento, puede ser beneficiosa la administración con intervalos mayores, por ejemplo, un día sí y otro no, cada semana o incluso con intervalos mayores.

55 Si el tratamiento implica la administración de otro compuesto terapéuticamente activo, se recomienda consultar en Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Ed., J.G. Hardman y L.E. Limbird (Eds.), McGraw-Hill 1995, dosificaciones útiles de dichos compuestos.

La administración de un compuesto de la presente invención con uno o más compuestos activos distintos puede ser concomitante o secuencial.

5 Las formulaciones incluyen, por ejemplo, las que están en una forma adecuada para la administración oral (incluyendo la liberación sostenida o controlada), rectal parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular e intravenosa), transdérmica, oftálmica, atópica, nasal o bucal.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia, por ejemplo, como se desvela en Remington, The Science and Practice of Pharmacy 21ed ed., 2005.

10 Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme e íntima el principio activo con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto para obtener la formulación deseada.

15 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de unidades discretas como cápsulas, bolsitas, comprimidos o grageas, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, tal como etanol o glicerol; o en forma de una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. Dichos aceites pueden ser aceites comestibles, tales como, por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas naturales o sintéticas tales como tragacanto, 20 alginato, goma arábiga, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómeros y polivinilpirrolidona. Los principios activos también pueden administrarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

25 Un comprimido puede fabricarse comprimiendo o moldeando el principio activo opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos de compresión pueden prepararse por compresión, en una maquina adecuada, del principio o principios activos en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados por un aglutinante, tal como, por ejemplo, lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma arábiga, goma de tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, ceras o similares; un lubricante tal como, por ejemplo, oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico o similares; un agente disgregante tal como, por ejemplo, almidón, 30 metilcelulosa, agar, bentonita, croscarmelosa sódica, almidón glicolato sódico, crospovidona o similar o un agente dispersante tal como polisorbato 80. Los comprimidos moldeados pueden obtenerse por moldeo, en una maquina adecuada, de una mezcla del principio activo en polvo y un vehículo adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte.

35 Las formulaciones para administración rectal pueden estar en forma de supositorios en los que el compuesto de la presente invención está mezclado con sólidos solubles o insolubles en agua de bajo punto de fusión tales como manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol o ésteres de ácidos grasos de polietilenglicoles, mientras que los elixires pueden prepararse usando palmitato de miristilo.

40 Las formulaciones adecuadas para administración parenteral convenientemente comprenden una preparación oleosa o acuosa estéril de los principios activos, que preferentemente es isotónica con la sangre del receptor, por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa isotónica, o solución tampón. La formulación puede esterilizarse convenientemente, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, adición de un agente de esterilización a la formulación, e irradiación de la formulación o calentamiento de la formulación. También son adecuadas para la administración parenteral formulaciones liposomales como las desveladas en, por ejemplo, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 9, 1994.

45 Como alternativa, los compuestos de fórmula I pueden presentarse como una preparación sólida estéril, por ejemplo, un polvo liofilizado, que se disuelve fácilmente en un disolvente estéril inmediatamente antes del uso.

Las formulaciones transdérmicas pueden estar en forma de una tirita o un parche.

50 Las formulaciones adecuadas para la administración oftálmica pueden estar en forma de una preparación acuosa estéril de los principios activos, que pueden estar en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de una suspensión acuosa microcristalina. También pueden usarse formulaciones liposomales o sistemas de polímeros biodegradables, por ejemplo, como los desvelados en Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, vol.2, 1989 para presentar el principio activo para la administración oftálmica.

55 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica u oftálmica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, geles, aplicadores, emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite tales como cremas, pomadas o pastas; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las composiciones para el tratamiento oftálmico preferentemente pueden contener además una ciclodextrina.

Para la administración tópica, el compuesto de fórmula I puede estar presente típicamente en una cantidad del 0,01 al 20 % en peso de la composición, tal como del 0,1 % a aproximadamente el 10 %, pero también puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente el 50 de la composición.

5 Las formulaciones adecuadas para la administración nasal o bucal incluyen polvo, formulaciones de autopropulsión y de pulverización, tales como aerosoles y atomizadores. Dichas formulaciones se desvelan con mayor detalle, por ejemplo, en *Modern Pharmaceutics*, 2ª ed., G.S. Banker y C.T. Rhodes (Eds.), paginas 427-432, Marcel Dekker, New York; *Modern Pharmaceutics*, 3ª ed., G.S. Banker y C.T. Rhodes (Eds.), paginas 618-619 y 718-721, Marcel Dekker, New York y *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 10, J. Swarbrick y J.C. Boylan (Eds), paginas 191-221, Marcel Dekker, New York.

10 Además de los ingredientes mencionados anteriormente, las formulaciones de un compuesto de fórmula I pueden incluir uno o más ingredientes adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes saporíferos, colorantes, agentes tensioactivos, espesantes, conservantes, por ejemplo, hidroxibenzoato de metilo (incluyendo antioxidantes), agentes emulsionantes y similares.

15 Cuando el principio activo se administra en forma de sales con ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables, son sales preferidas, por ejemplo, sales fácilmente solubles en agua o ligeramente solubles en agua, para obtener una velocidad de absorción particular y apropiada.

20 La composición farmacéutica puede comprender además uno o más componentes activos distintos usados convencionalmente en el tratamiento de enfermedades o afecciones dérmicas, por ejemplo, seleccionados del grupo que consiste en trastornos cutáneos proliferativos e inflamatorios, psoriasis, cáncer, inflamación epidérmica, alopecia, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.

25 Pueden seleccionarse ejemplos de dichos componentes activos adicionales, por ejemplo, del grupo que consiste en glucocorticoides, vitamina D y análogos de vitamina D, antihistamínicos, antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF), agentes anticolinérgicos, metilxantinas, agentes β -adrenérgicos, inhibidores de COX-2, salicilatos, indometacina, flufenamato, naproxeno, tipegadina, sales de oro, penicilamina, agentes reductores del colesterol en suero, retinoides, sales de cinc y salicilazosulfapiridina.

Procedimientos de preparación

30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras bien conocidas para los expertos en materia de síntesis. Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse, por ejemplo, usando las reacciones y técnicas indicadas a continuación junto con procedimientos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o variaciones de las mismas como apreciarán los expertos en la materia. Los procedimientos preferidos incluyen, pero sin limitación, los que se describen a continuación. Las reacciones se realizaron en disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados y adecuados para las transformaciones que se efectuaron. También, en los procedimientos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, temperatura de la reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, se escogieron para que fueran condiciones de patrón para la reacción, que debería reconocerse fácilmente por un experto en la materia. No todos los compuestos que pertenecen a una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los procedimientos descritos. Dichas restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la materia y pueden usarse procedimientos alternativos. Los compuestos de la presente invención o cualquier intermedio pueden purificarse si se necesita usando procedimientos convencionales bien conocido por un químico experto en síntesis orgánica, por ejemplo, procedimientos descritos en "Purification of Laboratory Chemicals", 5ª ed. 2003. Los materiales de partida son compuestos disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos sintéticos de rutina bien conocidos para un experto en la materia.

Procedimientos generales, preparaciones y ejemplos.

50 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H se registraron normalmente a 300 MHz. Los valores de desplazamiento químico (δ , en ppm) se expresan en el disolvente específico en relación a los patrones internos de tetrametilsilano ($\delta = 0,00$) o cloroformo ($\delta = 7,25$). El valor de un multiplete, tanto definido (doblete (d), triplete (t), cuartete (c)) como sin definir (m) en el punto medio aproximado se da a menos que se exprese un intervalo. (s a) indica singlete ancho. Los disolventes orgánicos usados fueron normalmente anhidros. La cromatografía se realizó sobre gel de sílice Merck 60 (0,040 - 0-063 mm). Las proporciones de disolvente indicadas se refieren a v:v a menos que se indique otra cosa.

Las siguientes abreviaturas se han usado de principio a fin:

55 ADDP 1,1'-(Azodicarbonil)dipiperidina
AIBN Azobisisobutironitrilo
Ar-Me aril-metilo

	DCE	dicloroetano
	DCM	diclorometano
	DMF	N,N'-Dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
5	Et	etilo
	h	hora (s)
	HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	HetAr-Me	heteroaril-metilo
	L	litro
10	LDA	litio diisopropilamida
	LiHMDS	litio hexametildisilazida
	m	mili
	MCPBA	ácido m-cloroperoxibenzoico
	Me	metilo
15	NBS	N-bromosuccinimida
	NMP	1-metil-2-pirrolidinona
	RMN	resonancia magnética nuclear
	ta	temperatura ambiente
	TR	Tiempo de retención
20	TBAD	azodicarboxilato de di- <i>tert</i> -butilo
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TIS	trietilsilano
	v	volumen

25 HPLC Preparativa/EM

La HPLC Preparativa/EM se realizó en un sistema APS Dionex APS con dos bombas prep. Shimadzu PP150 y un espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. Columna: Waters XTerra C-18, 150 mm x 19 mm, 5 µm; sistema de disolvente: A = agua (ácido fórmico al 0,1%) y B = acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%); caudal = 18 ml/min; procedimiento (10 min): Procedimiento de gradiente lineal que va de B al 10% a B al 100% en 6 minutos y que permanece en B al 100% durante 2 minutos más. Las fracciones se recogieron basadas en trazas de iones de iones pertinentes y señal PDA (240-400 nm).

30 HPLC Analítica/EM

Procedimiento A:

La HPLC Analítica/EM se realizó en un sistema Dionex APS con una bomba analítica P680A y un espectrómetro de masas Thermo MSQ Plus. Columna: Waters XTerra C-18, 150 mm x 4,6 mm, 5 µm; sistema de disolvente: A = agua (ácido fórmico al 0,1%) y B = acetonitrilo (ácido fórmico al 0,1%); caudal = 1,0 ml/min; procedimiento (10 min): Procedimiento de gradiente lineal que va de B al 10% a B al 100% en 6,6 minutos y que permanece en B al 100% durante 1,5 minutos más.

Procedimiento B: -

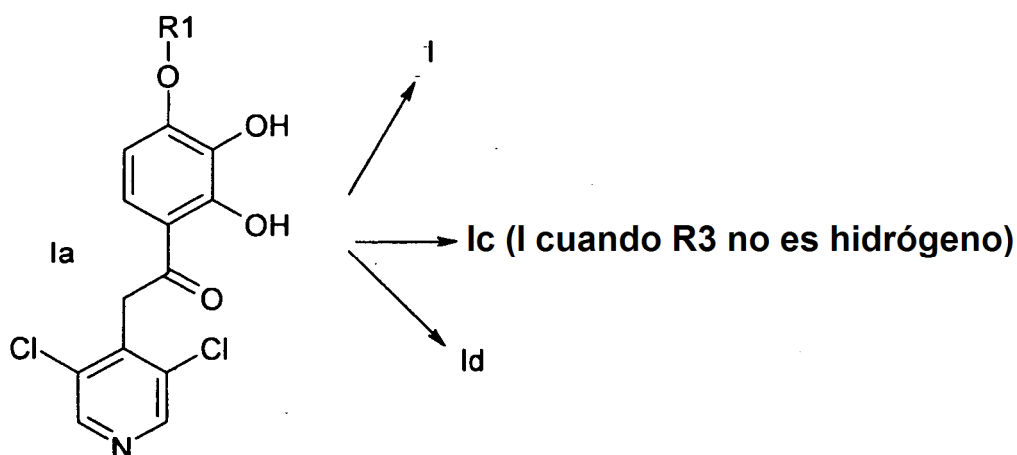
40 La HPLC Analítica/EM se realizó es un sistema que consiste en un HPLC Waters 2795, espectrómetro de masas Micromass ZQ, PDA Waters 996. Columna: Waters XTerra C-18, 50 mm x 3,0 mm, 5 µm; sistema de disolvente: A = agua:acetonitrilo 95:5 (0,05% ácido fórmico) y B = acetonitrilo (0,05% ácido fórmico); caudal = 1,0 ml/min; procedimiento (8 min): Procedimiento de gradiente lineal que va de B al 10% a B al 100% en 6,0 minutos y que permanece en B al 100% durante 1 minuto.

45 Procedimientos Generales y Ejemplos:

Los compuestos de la invención pueden prepararse, por ejemplo de acuerdo con los siguientes procedimientos generales y ejemplos no limitantes:

Procedimiento a)

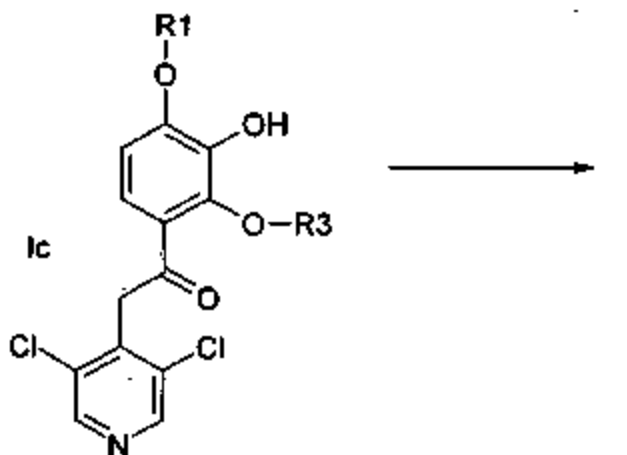
Mono o dialquilación de compuestos de la fórmula la



- 5 en la que R1 es como se ha descrito en el presente documento, con cloruros, bromuros, yoduros, mesilatos o tosilatos de alquilo o alquenoilo adecuados en condiciones básicas (Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, Ed: T. Greene y P. G. Wuts, 3ª edición (1999), págs. 249-72), o con alcoholes adecuados, por ejemplo alcoholes de alquilo, usando condiciones de Mitsunobu (véase Synthesis (1981), 1; Tet. Lett. (1993), 34, 1639-42 y Eur. J. Org. Chem. (2004), 2763-72), en un disolvente adecuado tal como THF, benceno o DMF. La reacción puede ser en un solo paso o en dos pasos posteriores.

Procedimiento b)

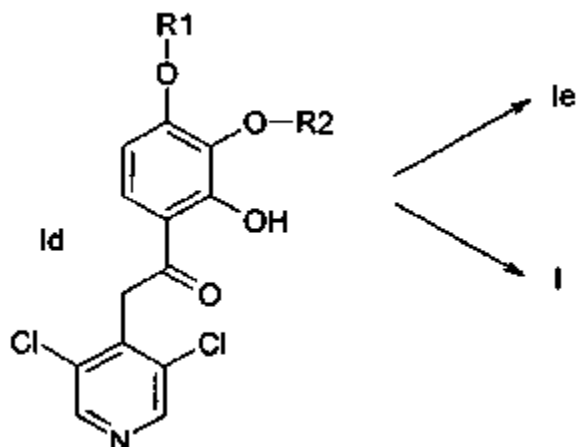
La alquilación de compuestos de la fórmula Ic,



- 10 en la que R1 y R3 (R3 ≠ H) son como se ha descrito en el presente documento, con cloruros, bromuros, yoduros, mesilatos o tosilatos de alquilo, alquenoilo o alquinoilo en condiciones básicas o con alcoholes de alquilo usando condiciones de Mitsunobu en un disolvente adecuado tal como THF, acetona, benceno, tolueno o DMF.

Procedimiento c)

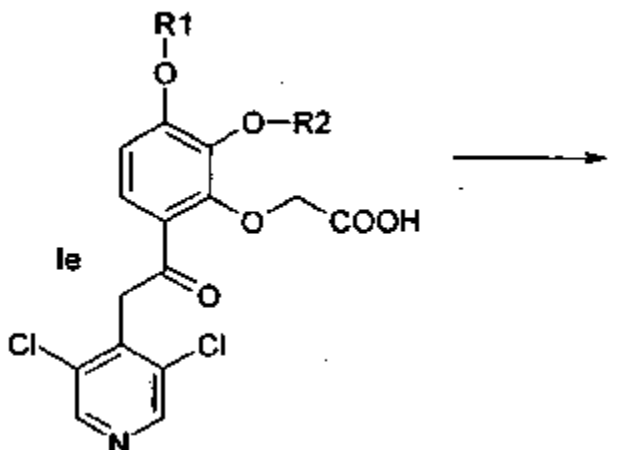
- 15 La alquilación de compuestos de la fórmula Id (I en la que R3 = hidrógeno),



en la que R1 y R2 (R2 ≠ H) son como se han descrito en el presente documento, con cloruros, bromuros, yoduros, mesilatos o tosilatos de alquilo, alquenoilo o alquiniilo en condiciones básicas o con alcoholes de alquilo, usando condiciones de Mitsunobu en un disolvente adecuado tal como THF, acetona, benceno, tolueno o DMF.

5 Procedimiento d)

Formación de amida de compuestos de la fórmula Ie.



en la que R1 y R2 son como se han descrito en el presente documento, con aminas primarias o secundarias, usando por ejemplo un reactivo de acoplamiento tal como HATU (Carpino, L. A. J. Am. Chem. Soc. (1993), 115, 4397), o cualquier otro de los reactivos de acoplamiento peptídico convencionales (Larry Yet, Albany Molecular Research, Technical Reports Vol 4, número 1, págs. 1-7).

Pueden prepararse materiales de partida de las fórmulas Ia-Ie de acuerdo con procedimientos convencionales bien conocidos para un experto en la materia. Por ejemplo, ácido 2,3,4-metoxi-benzoico disponible en el mercado (Aldrich) se esterifica con Mel en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃ o Et₃N en un disolvente adecuado, tal como DMF, THF o DCM a temperaturas entre ta y 100 °C. Después, el éster resultante se condensa con 3,5-dicloro-4-metilpiridina (por ejemplo, preparada de acuerdo con J. Org. Chem. (1961), 26, 789-92, Heterocycles (2001), 55, 2075-84 o el documento PCT9414742) en presencia de una base adecuada, tal como LDA o LiHMDS, en un disolvente adecuado, tal como THF, a temperaturas entre menos 78 °C y ta. La cetona resultante se desprotege:

A) En presencia de un ácido adecuado, tal como HI o HBr en un disolvente adecuado, tal como AcOH a temperaturas entre 50 °C y 120 °C para proporcionar compuestos de la fórmula Ia.

B) En presencia de un ácido de Lewis adecuado como BCl₃, BBr₃ o AlCl₃ en un disolvente adecuado, tal como diclorometano a temperaturas entre 0 °C y ta para proporcionar compuestos de la fórmula Id.

La dialquilación de compuestos de la fórmula Ia con cloruros, bromuros, yoduros, mesilatos o tosilatos de alquenoilo en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃ o Et₃N, en un disolvente adecuado tal como DMF, NMP, THF o DCM a temperaturas entre ta y 100 °C, proporciona compuestos de la fórmula Ib. La desprotección posterior de compuestos de la fórmula Ib en presencia de un ácido de Lewis adecuado, tal como BCl₃, BBr₃ o AlCl₃, en un

disolvente adecuado, tal como diclorometano a temperaturas entre 0 °C y ta, seguido de re-alquilación con cloruros, bromuros, yoduros, mesilatos o tosilatos de alqueno en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃ o Et₃N en un disolvente adecuado, tal como DMF, NMP, THF o DCM a temperaturas entre ta y 100 °C proporciona compuestos asimétricos de la fórmula Ib.

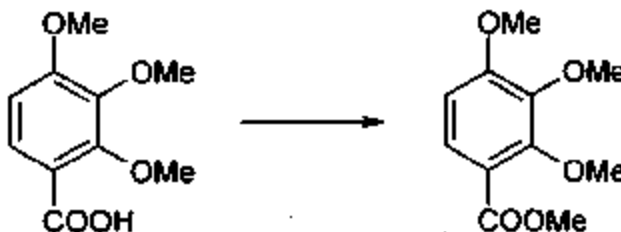
- 5 La monoalquilación selectiva de compuestos de la fórmula Ia con bromuros o yoduros de alquilo, alqueno o alquilo en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃ en un disolvente adecuado, tal como DMF o NMP a temperaturas entre ta y 100 °C proporciona compuestos de la fórmula Ic o Id.

La alquilación de compuestos de la fórmula Id con acetato de alquilo, cloro o bromo en presencia de una base adecuada, tal como K₂CO₃, en un disolvente adecuado, tal como DMF o NMP a temperaturas entre ta y 100 °C seguido de hidrólisis de del éster carboxílico en condiciones convencionales (Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & sons, Ed: T. Greene y P. G. Wuts, 3ª edición (1999), págs. 384-86) proporciona compuestos de la fórmula Ie.

- 10

Preparación 1 (compuesto 501)

2,3,4-Trimetoxibenzoato de metilo

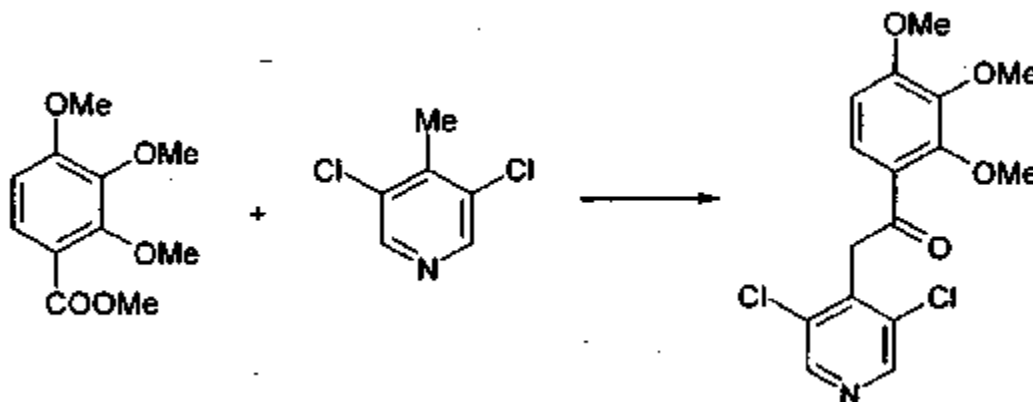


- 15 Se disolvió ácido 2,3,4-trimetoxibenzoico (Aldrich) (20 g, 94 mmol) en DMF seca (250 ml). Se añadieron K₂CO₃ (13 g, 94 mmol) y MeI (6,5 ml, 103,4 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió agua (250 ml). Se añadió EtOAc (1 l) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 500 ml) y finalmente con NaCl (sat.). La fase orgánica lavada, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se disolvió de nuevo en tolueno y se evaporó. Se obtuvo 2,3,4-trimetoxibenzoato de metilo en forma de un aceite ligeramente amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) 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). Rendimiento 21 g (99%).

- 20

Preparación 2 (compuesto 502)

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



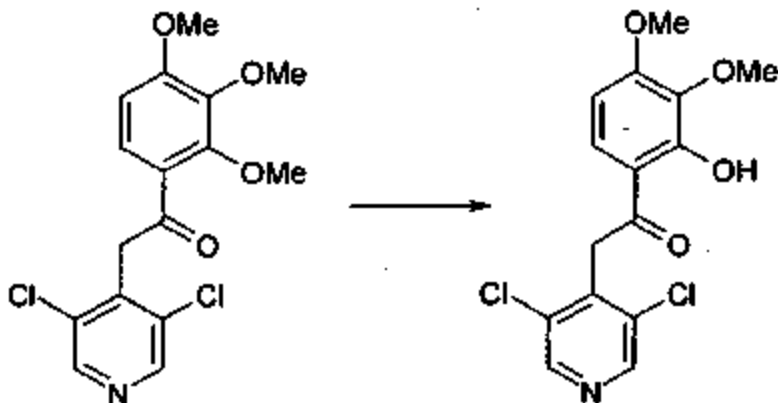
- 25 Se disolvió 2,3,4-trimetoxibenzoato de metilo de la preparación 1 (2,7 g, 10 mmol) y 3,5-dicloro-4-metilpiridina (preparado de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía) se disolvió en THF seco (40 ml). La reacción se enfrió en hielo y se trató gota a gota (durante 5 minutos) con bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M (12 ml, 12 mmol). Después de 1,5 horas a 0 °C, la reacción se interrumpió con NH₄Cl (sat, 100 ml). Los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml), y las fases orgánicas combinadas se extrajeron con NaCl (sat, 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc en heptano como eluyente. Se obtuvo 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-etanona en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ = 8,43 (2H, s), 7,55 (1H, d), 6,69 (1H, d), 4,61 (2H, s), 4,02 (3H, s),

- 30

3,87 (3H, s), 3,84 (3H, s). Rendimiento 2,3 g (65%).

Ejemplo 1 (compuesto 101)

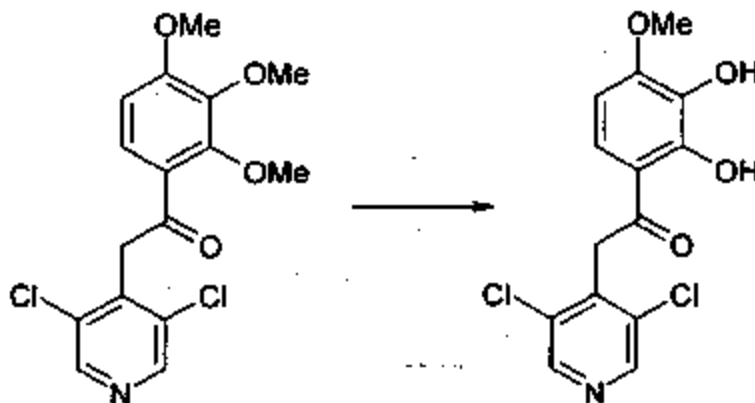
2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona



- 5 Se disolvió 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3,4-trimetoxifenil)-etanona de la preparación 2 (20 g, 56 mmol) en DCM (75 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió lentamente BCl_3 (95 ml de una solución 1 M en DCM) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió lentamente agua (50 ml) seguido de EtOH (200 ml). El precipitado de color blanco se filtró y se recristalizó en EtOH. Se obtuvo 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (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). Rendimiento 14,2 g (74%)
- 10

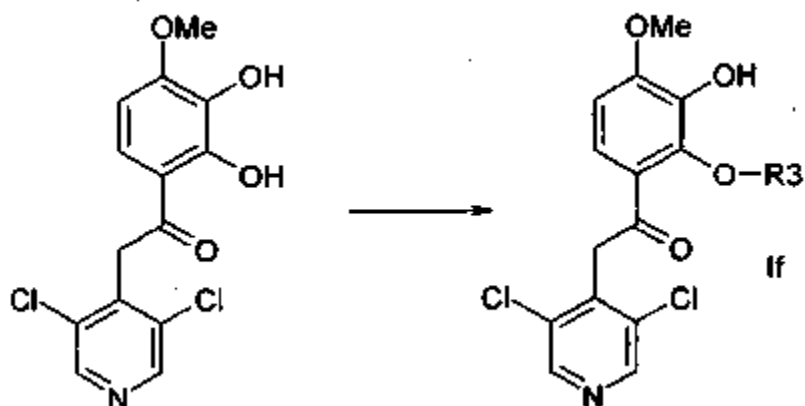
Preparación 3 (compuesto 503)

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



- 15 Se disolvió 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3,4-trimetoxi-fenil)-etanona de la preparación 2 (1,25 g, 3,5 mmol) AcOH (100%, 9,25 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió HI (55-58%, 4,55 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se evaporó al vacío. Se añadió lentamente NaHCO_3 (sat., 150 ml) seguido de NaCl (sat., 50 ml). Los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con NaCl (sat., 100 ml), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%, 100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron al vacío. Se obtuvo 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona en forma de un sólido de color pardo. RMN ^1H (CDCl_3) δ = 11,88 (1H, s), 8,54 (2H, s), 7,51 (1H, d), 6,60 (1H, d), 5,62 (1H, s a), 4,67 (2H, s), 4,00 (3H, s). Rendimiento 0,935 g (81%)
- 20

Procedimiento general para la preparación de compuestos de la fórmula If, en la que R3 es como se ha definido en el presente documento (R3 ≠ hidrógeno):



5 Se disolvió 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (0,1 mmol) de la preparación 3 en DMF seca (0,75 ml). Se añadió K_2CO_3 (0,1 mmol) seguido de 0,1 mmol de un bromuro o yoduro alquilo. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas. Después de enfriar a ta, se añadió agua (1 ml) y los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc (3 x 1 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (sat, 1 ml) y después se secaron sobre Na_2SO_4 . Los compuestos puros se obtuvieron redisolviendo la mezcla de reacción en DMSO seguido de purificación por HPLC preparativa convencional.

10 Los siguientes compuestos se obtuvieron usando este procedimiento:

Ejemplo 2 (compuesto 102)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-hidroxi-2,4-dimetoxi-fenil)-etanona
CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 342,1 (MH⁺); TR = 3,34 min; pureza (UV) = 100%

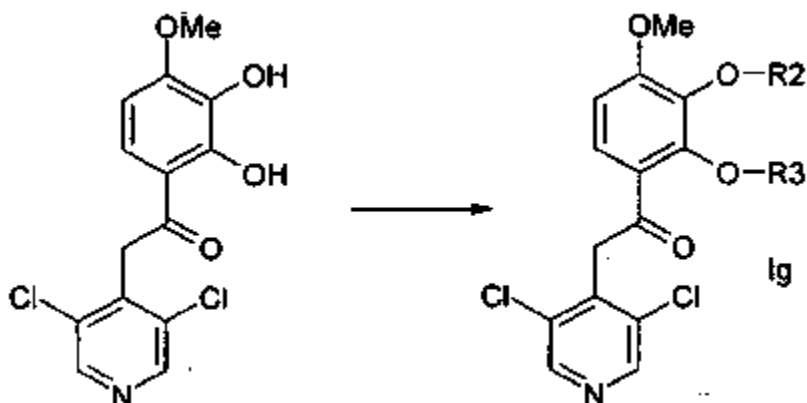
Haluro de alquilo: Yoduro de metilo

15 Ejemplo 3 (compuesto 103)

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

Haluro de alquilo Bromuro de alilo

20 Procedimiento general para la preparación de compuestos de la fórmula Ig, en la que R2 = R3 y son como de han definido en el presente documento (R3 ≠ hidrógeno):



25 Se disolvió 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (0,1 mmol) de la preparación 3 en DMF seca (0,75 ml). Se añadió K_2CO_3 (0,2 mmol) seguido de 0,2 mmol de un cloruro, bromuro o yoduro alquilo. En el caso de los cloruros de alquilo, se añadió KI adicional (0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 horas. Después de enfriar a ta, se añadió agua (1 ml) y los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc (3 x 1 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (sat, 1 ml) y después se secaron sobre Na_2SO_4 . Los

compuestos puros se obtuvieron disolviendo de nuevo la mezcla de reacción en DMSO seguido de purificación preparativa por HPLC convencional.

Usando este procedimiento se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo 4 (compuesto 104)

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

Ejemplo-5 (compuesto 105)

- 10 Éster *terc*-butilico del ácido {2-*terc*-butoxicarbonilmetoxi-6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-3-metoxi-fenoxi}-acético
CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 554,3 (MH-); TR = 5,39 min; pureza (UV) = 100%
Haluro de alquilo: Bromoacetato de *terc*-butilo

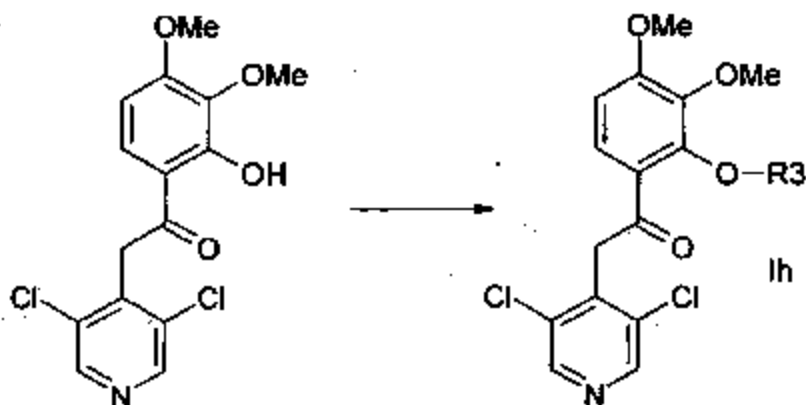
Ejemplo 6 (compuesto 106)

- 15 - 1-(2,3-Bis-aliloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 408,2 (MH+); TR = 4,94 min; pureza (UV) = 100%
Haluro de alquilo: Bromuro de alilo

Ejemplo 107 (compuesto 107)

1-(2,3-Bis-difluorometoxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 428,1 (MH+); TR = 4,23 min; pureza (UV) = 100%
Haluro de alquilo: Clorodifluoroacetato sódico. Calentado a 100 °C durante 30 minutos.

- 20 Procedimiento general para la preparación de compuestos de la fórmula lh, en la que R3 (R3 ≠ hidrógeno) es como se ha definido anteriormente:



- 25 Se disolvió 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-metoxi-fenil)-etanona (0,035 mmol) del ejemplo 1 en DMSO seco (0,25 ml). Se añadió K₂CO₃ acuoso (0,025 ml de unos 2 M) seguido de 0,053 mmol de un cloruro, bromuro o yoduro de alquilo disuelto en 0,025 ml de DMSO. La mezcla de reacción se dejó a ta durante 48 horas. Los compuestos puros se obtuvieron por purificación preparativa por HPLC convencional.

Usando este procedimiento se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo 108 (compuesto 108)

- 30 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-fenil]-etanona
CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 437,1 (MH+); TR = 4,01 min; pureza (UV) = 100%
Haluro de alquilo: 3-Clorometil-5-metilisoxazol

Ejemplo 109 (compuesto 109)

- 35 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona
CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 400,1 (MH+); TR = 3,90 min; pureza (UV) = 100%
Haluro de alquilo: 1-Bromo-2-metoxi-etano

Ejemplo 110 (compuesto 110)

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

5 Ejemplo 111 (compuesto 111)

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

Ejemplo 112 (compuesto 112)

10 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona
 RMN ¹H (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).
 Haluro de alquilo: 1-Bromo-2-fenil-etano

Ejemplo 113 (compuesto 113)

15 1-(2-Benciloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 432,1 (MH+); TR = 4,70 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: Bromuro de bencilo

Ejemplo 114 (compuesto 114)

20 1-(2-Aliloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 382 (MH+); TR = 4,34 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: Bromuro de alilo

Ejemplo 115 (compuesto 115)

25 1-[2-(Benzooxazol-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 473 (MH+); TR = 4,36 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: 2-(clorometil)-1,3-benzoxazol

Ejemplo 116 (compuesto 116)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 453 (MH+); TR = 4,02 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: 4-(clorometil)-2-metiltiazol

30 Ejemplo 117 (compuesto 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 (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 480,1 (MH+); TR = 3,86 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: 2-(clorometil)-5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol

Ejemplo 118 (compuesto 118)

35 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-([1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-fenil]-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 424 (MH+); TR = 3,65 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: 3-(Clorometil)-[1,2,4]oxadiazol

Ejemplo 119 (compuesto 119)

40 Éster etílico del ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético
 RMN ¹H (CDCl₃) δ = 8,48 (2H, s), 7,61 (1H, d), 6,76 (1H, d), 4,92 (1H, s), 4,79 (2H, s), 4,25 (2H, c), 3,93 (3H, s), 3,88 (3H, s), 1,27 (3H, t).
 Haluro de alquilo: Bromoacetato de etilo

Ejemplo 120 (compuesto 120)

45 1-{2-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
 RMN ¹H (CDCl₃) 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).
 Haluro de alquilo: Cloruro de 4-clorobencilo

Ejemplo 121 (compuesto 121)

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

5 Ejemplo 122 (compuesto 122)

2-(3,5-Dicloropiridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-etanona
 RMN ¹H (CDCl₃) 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).
 Haluro de alquilo: 1-Bromo-2-fenoxi-etano

10 Ejemplo 123 (compuesto 123)

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

Ejemplo 124 (compuesto 124)

15 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-fenil-propoxi)-fenil]-etanona
 RMN ¹H (CDCl₃) 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).
 Haluro de alquilo: 1-Bromo-3-fenil-propano

Ejemplo 125 (compuesto 125)

20 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(3-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 476,2 (MH+); TR = 4,86 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: 1-Bromo-2-(3-metoxifenil)-etano

Ejemplo 126 (compuesto 126)

25 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 476,2 (MH+); TR = 4,84 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: 1-Bromo-2-(4-metoxifenil)-etano

Ejemplo 127 (compuesto 127)

30 1-{2-[2-(3-Bromofenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
 RMN ¹H (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).
 Haluro de alquilo: 1-Bromo-2-(3-bromofenil)-etano

Ejemplo 128 (compuesto 128)

35 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil}-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 476,2 (MH+); TR = 5,08 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: 1-Bromo-2-(2-metoxifenil)-etano

Ejemplo 129 (compuesto 129)

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

40 Ejemplo 130 (compuesto 130)

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

Ejemplo 131 (compuesto 131)

45 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona
 RMN ¹H (DMSO-d₆) 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).
 Haluro de alquilo: 1-Bromo-2-(3,4-dimetoxifenil)-etano

Ejemplo 132 (compuesto 132)

Éster bencílico del ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético
 CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 490,2 (MH+); TR = 4,66 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: Bromoacetato de bencilo

5 Ejemplo 133 (compuesto 133)

Éster isopropílico del ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético
 CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 442,2 (MH+); TR = 4,44 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: Bromoacetato de isopropilo

Ejemplo 134 (compuesto 134)

10 Éster metílico del ácido 3-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzoico
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 489,9 (MH+); TR = 8,14 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: Éster metílico del ácido 3-clorometil benzoico

Ejemplo 135 (compuesto 135)

15 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-butoxi)-fenil]-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 412 (MH+); TR = 8,99 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: 1-Bromo-3-metilbutano

Ejemplo 136 (compuesto 136)

20 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hexiloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 395,9 (MH+); TR = 9,42 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: 1-Bromo-hexano

Ejemplo 137 (compuesto 137)

1-(2-But-3-eniloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 395,9 (MH+); TR = 8,27 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: 4-Bromo-but-1-eno

25 Ejemplo 138 (compuesto 138)

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

Ejemplo 139 (compuesto 139)

30 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-propoxi-fenil)-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 383,9 (MH+); TR = 8,34 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: 1-Yodo-propano

Ejemplo 140 (compuesto 140)

35 1-(2-Butoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 397,9 (MH+); TR = 8,72 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: 1-Yodo-butano

Ejemplo 141 (compuesto 141)

40 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-isobutoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 397,9 (MH+); TR = 8,72 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: 1-Yodo-2-metil-propano

Ejemplo 142 (compuesto 142)

Éster etílico del ácido 4-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-butírico
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 456 (MH+); TR = 7,89 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: Éster etílico del ácido 4-bromo-butírico

45 Ejemplo 143 (compuesto 143)

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

Haluro de alquilo: cloruro de 4-metil-bencilo

Ejemplo 144 (compuesto 144)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 465,9 (MH+); TR = 8,69 min; pureza (UV) = 100%

5 Haluro de alquilo: Cloruro de 3-cloro-bencilo

Ejemplo 145 (compuesto 145)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 476 (MH+); TR = 8,59 min; pureza (UV) = 98,2%

Haluro de alquilo: (3-Bromo-propoxi)-benceno

10 Ejemplo 146 (compuesto 146)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 490 (MH+); TR = 7,74 min; pureza (UV) = 97,1%

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

Ejemplo 147 (compuesto 147)

15 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzonitrilo

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 456,9 (MH+); TR = 7,81 min; pureza (UV) = 97,1%. RMN ¹H (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).

Haluro de alquilo: 2-Clorometil-benzonitrilo

20 Ejemplo 148 (compuesto 148)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 456,9 (MH+); TR = 7,82 min; pureza (UV) = 98,5%

Haluro de alquilo: 4-Clorometil-benzonitrilo

Ejemplo 149 (compuesto 149)

25 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-etanona

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 481,9 (MH+); TR = 8,86 min; pureza (UV) = 77,3%

Haluro de alquilo: 2-Bromometil-naftaleno

Ejemplo 150 (compuesto 150)

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

30 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 411,9 (MH+); TR = 9,06 min; pureza (UV) = 100%

Haluro de alquilo: 1-Yodo-pentano

Ejemplo 151 (compuesto 151)

1-(2-Ciclohexilmetoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona

35 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 438 (MH+); TR = 9,59 min ; pureza (UV) = 100%

Haluro de alquilo: Bromometil-ciclohexano

Ejemplo 152 (compuesto 152)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 456,9 (MH+); TR = 7,81 min; pureza (UV) = 96,5%

Haluro de alquilo: 3-Clorometil-benzonitrilo

40 Ejemplo 153 (compuesto 153)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 495,9 (MH+); TR = 8,56 min; pureza (UV) = 100%

Haluro de alquilo: 1-(2-Bromo-etoxi)-4-cloro-benceno

Ejemplo 154 (compuesto 154)

45 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-etil-butoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 426 (MH+); TR = 9,39 min; pureza (UV) = 92,5%

Haluro de alquilo: 1-Yodo-2-etil-butano

Ejemplo 155 (compuesto 155)

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

5 Ejemplo 156 (compuesto 156)

Éster metílico del ácido 4-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzoico
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 489,9 (MH+); TR = 8,17 min; pureza (UV) = 89,6%
 Haluro de alquilo: Éster metílico del ácido 4-clorometil benzoico

Ejemplo 157 (compuesto 157)

10 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-naftalen-2-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 509,9 (MH+); TR = 8,41 min; pureza (UV) = 89,9%
 Haluro de alquilo: 2-Bromo-1-naftalen-2-il-etanona

Ejemplo 158 (compuesto 158)

15 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 519,9 (MH+); TR = 7,99 min; pureza (UV) = 95,7%
 Haluro de alquilo: 2-Bromo-2,5-dimetoxi-fenil-etanona

Ejemplo 159 (compuesto 159)

20 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-oxo-2-p-tolil-etoxi)-fenil]-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 473,9 (MH+); TR = 8,11 min; pureza (UV) = 88,1%
 Haluro de alquilo: 2-Bromo-1-p-tolil-etanona

Ejemplo 160 (compuesto 160)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(4-fluoro-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 449,9 (MH+); TR = 8,32 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: cloruro de 4-fluoro-bencilo

25 Ejemplo 161 (compuesto 161)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-fluoro-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 449,9 (MH+); TR = 8,34 min; pureza (UV) = 95,7%
 Haluro de alquilo: cloruro de 2-fluoro-bencilo

Ejemplo 162 (compuesto 162)

30 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 499,9 (MH+); TR = 8,61 min; pureza (UV) = 98,9%
 Haluro de alquilo: Cloruro de 5-trifluorometil-bencilo

Ejemplo 163 (compuesto 163)

35 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 515,9 (MH+); TR = 8,72 min; pureza (UV) = 98,9%
 Haluro de alquilo: Cloruro de 5-trifluorometoxi-bencilo

Ejemplo 164 (compuesto 164)

40 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 558,9 (MH+); TR = 8,71 min; pureza (UV) = 98,9%
 Haluro de alquilo: Cloruro de 3-fluoro-5-trifluorometil-bencilo

Ejemplo 165 (compuesto 165)

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

45 Ejemplo 166 (compuesto 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 (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 487,9 (MH+); TR = 8,49 min; pureza (UV) = 99,1%

Haluro de alquilo: 2-Bromo-1-(2,4-dimetil-fenil)-etanona

Ejemplo 167 (compuesto 167)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 465,9 (MH+); TR = 8,72 min; pureza (UV) = 98,5%

5 Haluro de alquilo: Cloruro de 4-cloro-bencilo

Ejemplo 168 (compuesto 168)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 497,8 (MH+); TR = 8,19 min; pureza (UV) = 98,5%

Haluro de alquilo: Cloruro de 2-difluorometoxibencilo

10 Ejemplo 169 (compuesto 169)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 474 (MH+); TR = 9,21 min; pureza (UV) = 100%

Haluro de alquilo: Cloruro de 4-isopropil-bencilo

Ejemplo 170 (compuesto 170)

15 Ejemplo 171 (compuesto 171)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 517,9 (MH+); TR = 8,52 min; pureza (UV) = 98,9%

Haluro de alquilo: Cloruro de 2-fluoro-6-trifluorometil-bencilo

Ejemplo 171 (compuesto 171)

20 Ejemplo 172 (compuesto 172)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 481,9 (MH+); TR = 8,71 min; pureza (UV) = 98,6%

Haluro de alquilo: Cloruro de 2,3-difluoro-4-metil-bencilo

Ejemplo 172 (compuesto 172)

25 Ejemplo 173 (compuesto 173)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 445,9 (MH+); TR = 8,67 min; pureza (UV) = 98,5%

Haluro de alquilo: Cloruro de 2-metil-bencilo

Ejemplo 173 (compuesto 173)

30 Ejemplo 174 (compuesto 174)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 446 (MH+); TR = 8,69 min; pureza (UV) = 98,4%

Haluro de alquilo: Cloruro de 3-metil-bencilo

Ejemplo 174 (compuesto 174)

35 Ejemplo 175 (compuesto 175)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 409,9 (MH+); TR = 8,67 min; pureza (UV) = 98,3%

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

Ejemplo 175 (compuesto 175)

40 Ejemplo 176 (compuesto 176)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 497 (MH+); TR = 5,27 min; pureza (UV) = 98,1%

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

Ejemplo 176 (compuesto 176)

45 Ejemplo 177 (compuesto 177)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 465,9 (MH+); TR = 8,71 min; pureza (UV) = 96,3%

Haluro de alquilo: Cloruro de 2-cloro-bencilo

Ejemplo 177 (compuesto 177)

45 Ejemplo 178 (compuesto 178)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 461,9 (MH+); TR = 8,26 min; pureza (UV) = 96,3%

Haluro de alquilo: Cloruro de 3-Metoxi-bencilo

Ejemplo 178 (compuesto 178)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 461,9 (MH+); TR = 8,22 min; pureza (UV) = 77,9%
 Haluro de alquilo: Cloruro de 4-metoxi-bencilo

Ejemplo 179 (compuesto 179)

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

Ejemplo 180 (compuesto 180)

10 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(5-metil-hexiloxi)-fenil]-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 440 (MH+); TR = 9,69 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: 1-Bromo-5-metil-hexano

Ejemplo 181 (compuesto 181)

15 1-[2-(2-Ciclohexiletoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 452 (MH+); TR = 9,92 min; pureza (UV) = 97,7%
 Haluro de alquilo: (2-Bromo-etil)-ciclohexano

Ejemplo 182 (compuesto 182)

Éster etílico del ácido 5-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-pentanoico
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 470 (MH+); TR = 8,11 min; pureza (UV) = 100%
 Haluro de alquilo: Éster etílico del ácido 4-bromo-pentanoico

20 Ejemplo 183 (compuesto 183)

1-[2-(3-Benciloxi-propoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 490 (MH+); TR = 8,64 min; pureza (UV) = 97,5%
 Haluro de alquilo: (3-Bromo-propoximetil)-benceno

Ejemplo 184 (compuesto 184)

25 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,64 (2H, s), 7,67-7,58 (2H, m), 7,37 (1H, s a), 6,98 (1H, d), 4,79 (2H, s), 4,62 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,80 (3H, s).
 Haluro de alquilo: 2-Cloro-acetamida

Ejemplo 185 (compuesto 185)

30 2-(2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-etil)-isoindolo-1,3-diona
 RMN ¹H (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).
 Haluro de alquilo: 2-(2-Bromo-etil)-isoindolo-1,3-diona

Ejemplo 186 (compuesto 186)

35 2-(3-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-propil)-isoindolo-1,3-diona
 RMN ¹H (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).
 Haluro de alquilo: 2-(3-Bromo-propil)-isoindolo-1,3-diona

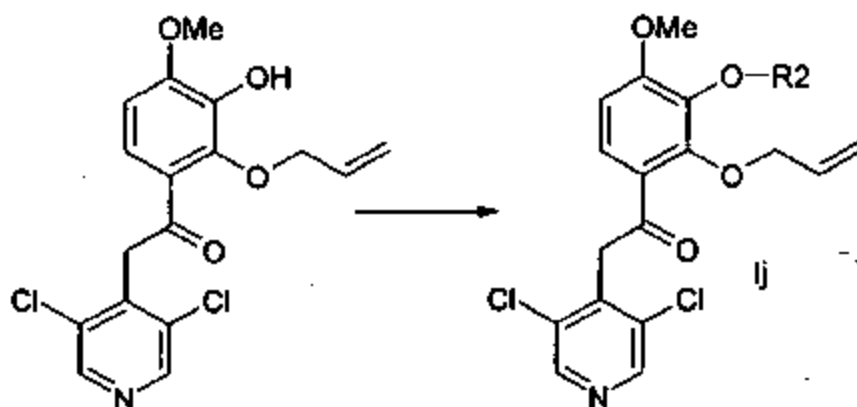
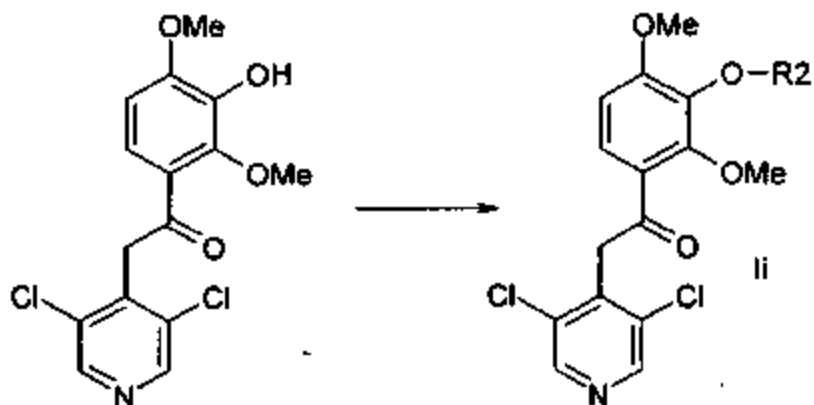
Ejemplo 187 (compuesto 187)

40 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-metil-acetamida
 RMN ¹H (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).
 Haluro de alquilo: 2-Cloro-N-metil-acetamida

Ejemplo 305 (compuesto 305)

45 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-etil-acetamida
 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,64 (2H, s), 8,18 (1H, s a), 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).
 Haluro de alquilo: 2-Cloro-N-etil-acetamida

Procedimiento general para preparación de compuestos de la fórmula Ii o Ij, en la que R2 es como se ha definido anteriormente:



5 Se disolvió 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3-hidroxi-2,4-metoxi-fenil)-etanona (0,035 mmol) del ejemplo 2 (Ii) o 1-(2-
aliloxi-3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (0,035 mmol) del ejemplo 3 (Ij) en 3-pentanona (0,4
ml). Se añadió K₂CO₃ sólido (0,052 mmol) seguido de 0,052 mmol de un bromuro o yoduro de alquilo disuelto en 3-
10 pentanona (0,1 ml). En el caso de los bromuros de alquilo se añadió KI adicional (0,5 equiv.). La mezcla de reacción
se calentó a 70 °C durante 18 horas. Se filtraron las muestras y el disolvente se retiró al vacío. Los compuestos
puros se obtuvieron resolviendo la mezcla de reacción en DMSO seguido de purificación preparativa por HPLC
convencional.

Usando este procedimiento se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo 188 (compuesto 188)

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

Ejemplo 189 (compuesto 189)

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

Ejemplo 190 (compuesto 190)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 422,1 (MH+); TR = 5,27 min; pureza (UV) = 100%
Haluro de alquilo: 4-Bromo-but-1-eno

Ejemplo 191 (compuesto 191)

5 1-(3-But-3-eniloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 396,3 (MH+); TR = 8,39 min; pureza (UV) = 94,0%
Haluro de alquilo: 4-Bromo-but-1-eno

Ejemplo 192 (compuesto 192)

10 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-propoxi-fenil)-etanona
CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 384,3 (MH+); TR = 8,42 min; pureza (UV) = 100%
Haluro de alquilo: 1-Yodoetano

Ejemplo 193 (compuesto 193)

15 1-(3-Aliloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 382,3 (MH+); TR = 8,01 min; pureza (UV) = 100%
Haluro de alquilo: Bromuro de alilo

Ejemplo 194 (compuesto 194)

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

Ejemplo 195 (compuesto 195)

20 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-2,4-dimetoxi-fenil]-etanona
CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 386,3 (MH+); TR = 6,21 min; pureza (UV) = 70,5%
Haluro de alquilo: 2-Yodo-etanol

Ejemplo 196 (compuesto 196)

25 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-feniloxi-fenil)-etanona
CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 446,2 (MH+); TR = 8,71 min ; pureza (UV) = 82,0%
Haluro de alquilo: 2-Fenil-1-bromo-etano

Ejemplo 197 (compuesto 197)

30 1-(3-Benciloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 432,2 (MH+); TR = 8,49 min; pureza (UV) = 96,3%
Haluro de alquilo: Bencil bromuro

Ejemplo 198 (compuesto 198)

35 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-pent-2-eniloxi-fenil)-etanona
CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 410,3 (MH+); TR = 8,67 min ; pureza (UV) = 91,9%
Haluro de alquilo: 1-Bromo-pent-2-eno

Ejemplo 199 (compuesto 199)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2,4-dimetoxi-3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona
CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 400,3 (MH+); TR = 7,34 min; pureza (UV) = 91,5%
Haluro de alquilo: 1-Bromo-2-metoxi-etano

Ejemplo 200 (compuesto 200)

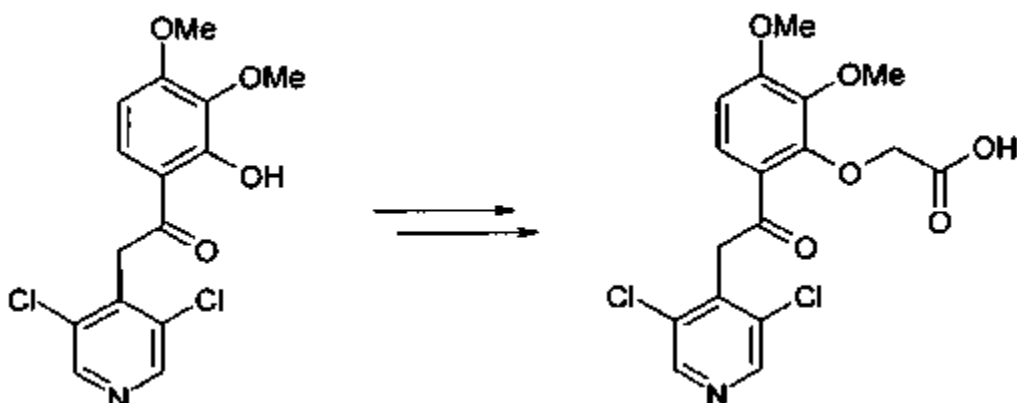
40 1-(3-But-2-iniloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 394,3 (MH+); TR = 7,81 min; pureza (UV) = 100%
Haluro de alquilo: 1-Bromo-but-2-ino

Ejemplo 201 (compuesto 201)

45 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-prop-2-iniloxi-fenil)-etanona
CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 380,2 (MH+); TR = 7,44 min; pureza (UV) = 100%
Haluro de alquilo: 3-Bromo-propine

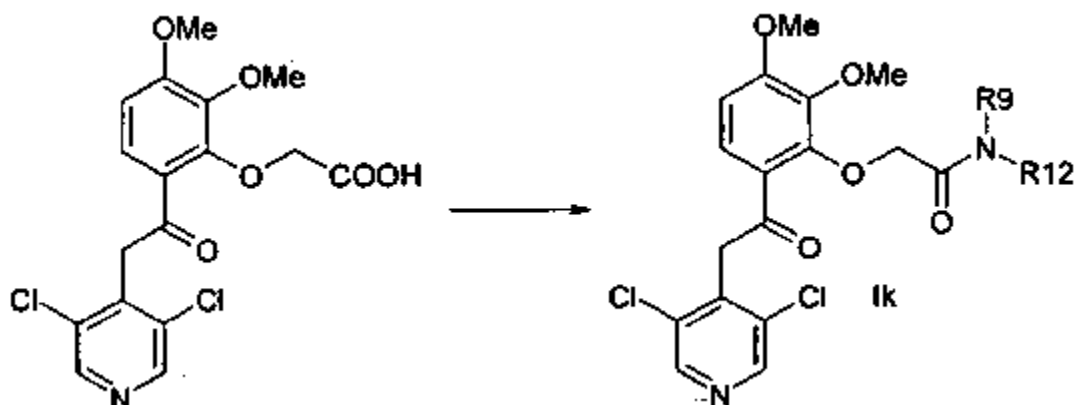
Preparación 4 / Ejemplo 273 (compuesto 504)

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



- La 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-metoxi-fenil)-etanona (1,37 g, 4,1 mmol) del ejemplo 1 se disolvió en NMP seca (50 ml). Se añadió bromoacetato de etilo (660 ml, 6,1 mmol) seguido de K_2CO_3 (830 mg, 6,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua (500 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (250 ml) y salmuera (250 ml) y se secaron sobre $MgSO_4$. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice convencional para proporcionar éster etílico del ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento 990 mg (78%). El compuesto se redisolvió en MeOH-agua (1:1, 200 ml) por calentamiento. Se añadió LiOH (490 mg, 12 mmol, 5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó a pH =1 mediante la adición de HCl 1 N (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml) y se secaron sobre $MgSO_4$. El disolvente se retiró al vacío para proporcionar ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H ($CDCl_3$) 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). Rendimiento 0,85 g (92%).

Procedimiento general para la preparación de compuestos de la fórmula Ik, en la que R9 y R12 son comos e han definido anteriormente:



- El ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (0,037 mmol) de la preparación 4 se disolvió en DMF seca (0,25 ml). Se añadió una amina primaria o secundaria (0,045 mmol) disuelta en DMF (0,05 ml) seguido de HATU (0,045 mmol) disuelto en DMF (0,050 ml). La mezcla de reacción se dejó a ta durante 48 horas. Los compuestos puros se obtuvieron por purificación por HPLC convencional.

Usando este procedimiento se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo 202 (compuesto 202)

- 25 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-etanona
 RMN 1H ($CDCl_3$) 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: Pirrolidina

Ejemplo 203 (compuesto 203)

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

RMN ¹H (CDCl₃) δ = 8,49 (2H, s), 8,12 (1H, s a), 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: Bencilamina

5 Ejemplo 204 (compuesto 204)

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

RMN ¹H (CDCl₃) 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

10 Ejemplo 205 (compuesto 205)

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

RMN ¹H (CDCl₃) δ = 9,97 (1H, s a), 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

15 Ejemplo 206 (compuesto 206)

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

RMN ¹H (CDCl₃) 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

20 Ejemplo 207 (compuesto 207)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 485 (MH+); TR = 5,89 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 3-Hidroxi-3-metil-butilamina

Ejemplo 208 (compuesto 208)

25 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida

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

RMN ¹H (CDCl₃) δ = 8,51 (2H, s), 7,79 (1H, s a), 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, c), 1,50 (2H, m), 0,87 (3H, t).

Amina: n-Propilamina

30 Ejemplo 209 (compuesto 209)

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

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

RMN ¹H (DMSO-d₆) 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)

35 Amina: Isopropilamina

Ejemplo 210 (compuesto 210)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 455 (MH+); TR = 7,09 min ; pureza (UV) = 100%

Amina: Butilamina

40 Ejemplo 211 (compuesto 211)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 466,9 (MH+); TR = 7,19 min; pureza (UV) = 100%

Amina: Ciclopentilamina

Ejemplo 212 (compuesto 212)

45 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-metil-butil)-acetamida

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 469 (MH+); TR = 7,42 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 3-Metil-butilamina

Ejemplo 213 (compuesto 213)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-metoxi-bencil)-acetamida
 RMN ¹H (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)

5 Amina: 4-Metoxi-bencilamina

Ejemplo 214 (compuesto 214)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 469 (MH+); TR = 7,44 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2,2-Dimetil-propilamina

10 Ejemplo 215 (compuesto 215)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 481 (MH+); TR = 7,52 min; pureza (UV) = 100%

Amina: Ciclohexilamina

Ejemplo 216 (compuesto 216)

15 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-metoxi-bencil)-acetamida

RMN ¹H (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-bencilamina

Ejemplo 217 (compuesto 217)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 495 (MH+); TR = 7,84 min; pureza (UV) = 92, %

2% Amina: Cicloheptilamina

Ejemplo 218 (compuesto 218)

25 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-metoxi-bencil)-acetamida

RMN ¹H (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-bencilamina

Ejemplo 219 (compuesto 219)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 495 (MH+); TR = 7,86 min; pureza (UV) = 100%

Amina: Ciclohexilmetilamina

Ejemplo 220 (compuesto 220)

35 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 442,9 (MH+); TR = 5,41 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2-Hidroxi-etilamina

Ejemplo 221 (compuesto 221)

(R)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(1-fenil-etil)-acetamida

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 502,9 (MH+); TR = 7,37 min; pureza (UV) = 100%

Amina: (R)-1-Fenil-etilamina

40 Ejemplo 222 (compuesto 222)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 457 (MH+); TR = 5,51 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 3-Hidroxi-propilamina

Ejemplo 223 (compuesto 223)

45 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-metoxi-etil)-acetamida

CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 457 (MH+); TR = 6,12 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2-Metoxi-etilamina

Ejemplo 224 (compuesto 224)

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

5 Ejemplo 225 (compuesto 225)

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

Ejemplo 226 (compuesto 226)

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

Ejemplo 227 (compuesto 227)

15 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-isopropoxi-propil)-acetamida
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 498,9 (MH+); TR = 6,89 min; pureza (UV) = 100%
 Amina: 3-Isopropoxi-propilamina

Ejemplo 228 (compuesto 228)

20 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-furan-2-ilmetil-acetamida
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 478,9 (MH+); TR = 6,74 min; pureza (UV) = 100%
 Amina: Furan-2-il-metilamina

Ejemplo 229 (compuesto 229)

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

25 Ejemplo 230 (compuesto 230)

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

Ejemplo 231 (compuesto 231)

30 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-fenoxi-etil)-acetamida
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 518,9 (MH+); TR = 7,19 min; pureza (UV) = 98,3%
 Amina: 2-Fenoxi-etilamina

Ejemplo 232 (compuesto 232)

35 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-piridin-4-ilmetil-acetamida
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 490 (MH+); TR = 4,46 min; pureza (UV) = 100%
 Amina: Piridin-4-il-metilamina

Ejemplo 233 (compuesto 233)

40 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-etil-bencil)-acetamida
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 517 (MH+); TR = 7,71 min; pureza (UV) = 96,8%
 Amina: 4-Etil-bencilamina

Ejemplo 234 (compuesto 234)

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

45 Ejemplo 235 (compuesto 235)

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

Amina: 2,3-Difluoro-bencilamina

Ejemplo 236 (compuesto 236)

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

5 Amina: 2-Piridin-2-il-etilamina

Ejemplo 237 (compuesto 237)

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

Amina: 2-Metil-bencilamina

10 Ejemplo 238 (compuesto 238)

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

Amina: 3-Fluoro-bencilamina

Ejemplo 239 (compuesto 239)

15 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-metil-bencil)-acetamida
CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 503 (MH+); TR = 7,39 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 3-Metil-bencilamina

Ejemplo 240 (compuesto 240)

20 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-metil-bencil)-acetamida
CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 502,9 (MH+); TR = 7,39 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 4-Metil-bencilamina

Ejemplo 241 (compuesto 241)

25 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-fenetil-acetamida
CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 503 (MH+); TR = 7,29 min; pureza (UV) = 100%

Amina: 2-Fenil-etilamina

Ejemplo 242 (compuesto 242)

2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piridin-4-il-etil)-acetamida
RMN ¹H (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, c), 2,81 (2H, t).

30 Amina: 2-Piridin-4-il-etilamina

Ejemplo 243 (compuesto 243)

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

Amina: 3-Fenil-propilamina

35 Ejemplo 244 (compuesto 244)

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

Amina: 2-Cloro-bencilamina

Ejemplo 245 (compuesto 245)

40 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piperidin-1-il-etil)-acetamida
CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 510 (MH+); TR = 4,46 min; pureza (UV) = 92,5%

Amina: 2-Piperidin-1-il-etilamina

Ejemplo 246 (compuesto 246)

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

Amina: 3-Cloro-bencilamina

Ejemplo 247 (compuesto 247)

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

5 Ejemplo 248 (compuesto 248)

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

Ejemplo 249 (compuesto 249)

10 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piridin-3-il-etil)-acetamida
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 504 (MH+); TR = 4,47 min; pureza (UV) = 100%
 Amina: 2-Piridin-3-il-etilamina

Ejemplo 250 (compuesto 250)

15 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 496 (MH+); TR = 4,37 min; pureza (UV) = 100%
 Amina: 2-Pirrolidin-1-il-etilamina

Ejemplo 251 (compuesto 251)

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

Ejemplo 252 (compuesto 252)

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

25 Ejemplo 253 (compuesto 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 (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 519 (MH+); TR = 6,47 min; pureza (UV) = 73,8%
 Amina: (S)-2-Hidroxi-2-fenil-etilamina

Ejemplo 254 (compuesto 254)

30 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-tiofen-2-ilmetil-acetamida
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 494,9 (MH+); TR = 6,97 min; pureza (UV) = 100%
 Amina: Tiofen-2-il-metilamina

Ejemplo 255 (compuesto 255)

35 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 (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 524 (MH+); TR = 5,66 min; pureza (UV) = 95,7%
 Amina: 3-(2-Oxo-pirrolidin-1-il)-propilamina

Ejemplo 256 (compuesto 256)

40 (2R)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-indan-1-il)-acetamida
 CL/EM (PROCEDIMIENTO A): (m/z) 530,8 (MH+); TR = 6,62 min; pureza (UV) = 90,4%
 Amina: (2R)-2-Hidroxi-indan-1-il-amina

Ejemplo 257 (compuesto 257)

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

45 Ejemplo 258 (compuesto 258)

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

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

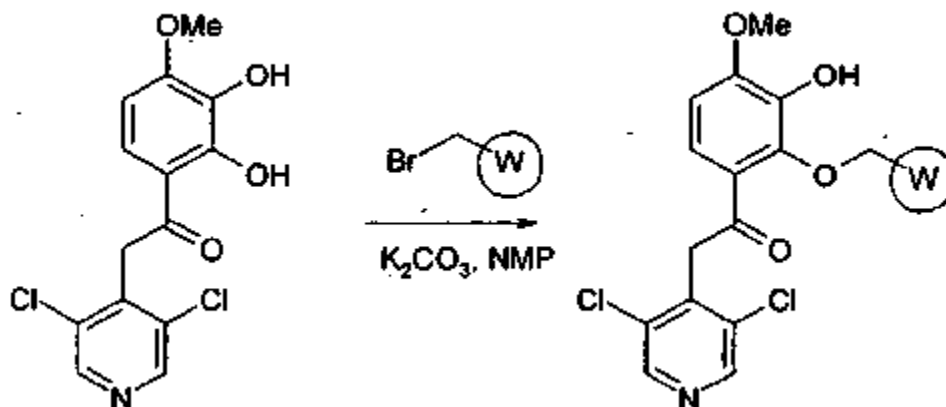
Ejemplo 259 (compuesto 259)

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

5 Amina: 4-Dimetilamino-butilamina

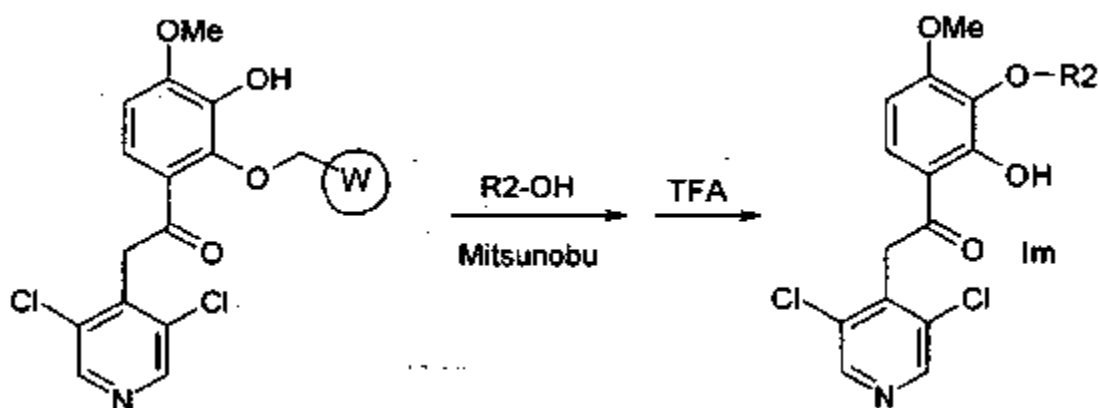
Preparación 5 (compuesto 505)

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



10 Se disolvió 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (530 mg, 1,6 mmol) de la preparación 3 en NMP seca (5 ml), se añadió K₂CO₃ (210 mg, 1,5 mmol) seguido de bromometil-resina de Wang (560 mg, L = 1,45 mmol/g, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó en vórtice a ta durante una noche. La resina se filtró y se lavó con MeOH:agua (4:1, 3 x 10 ml), NMP (3 x 25 ml), MeOH (3 x 25 ml) y THF seco (5 x 25 ml), y se secó al vacío para proporcionar 760 mg de enlace de resina 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona.

15 Procedimiento general para la preparación de compuestos de la fórmula Im, en la que R2 es como se ha definido anteriormente:



20 El enlace de resina 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (90 mg, L = 1,07 mmol/g, 0,1 mmol) de la preparación 5 se trató con 1 ml de una solución de reserva de R2-OH (0,5 mmol) y PBU₃ (0,5 mmol.) enfriada a 0 °C y después se trató con 0,5 ml de una solución de reserva de TBAD (0,5 mmol). Después de 3 horas a ta, la mezcla de reacción se filtró y se añadió 1 ml de la solución de reserva de R2-OH (0,5 mmol) y PBU₃ (0,5 mmol). Después de enfriar a 0 °C, se añadieron 0,5 ml de la solución de reserva de TBAD (0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó en vórtice a ta durante una noche. La resina se lavó con THF (5 x 3 ml) y DCE (5 x 3 ml). La escisión de los productos se realizó mediante la adición de una solución de reserva de DCE-TFA-TIS (90:10:1, 1 ml). Después de 30 min, la solución escindida se reemplazó por 1 ml de una solución de escisión recién preparada.

25 Después de 30 min más, las soluciones de escisión combinadas se evaporaron al vacío. Los compuestos puros obtuvieron redisolviendo la mezcla de reacción en DMSO, seguido de purificación preparativa por HPLC convencional.

Usando este procedimiento se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo 260 (compuesto 260)

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

5

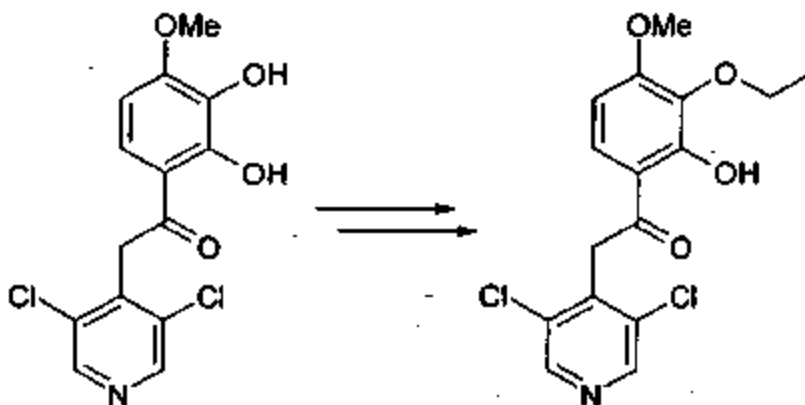
Ejemplo 261 (compuesto 261)

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

10

Ejemplo 262 (compuesto 262)

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



15

La 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dihidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (450 mg, 1,4 mmol) de la preparación 3 se disolvió en DMF seca (10 ml). Se añadió K₂CO₃ (566 mg, 4,1 mmol) seguido de yoduro de etilo (442 ml, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió agua (10 ml) y los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y después se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se retiró al vacío y el producto obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice convencional para proporcionar 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dietoxi-4-metoxi-fenil)-etanona en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento 220 mg (42%). El compuesto se disolvió de nuevo en DCM (1 ml)

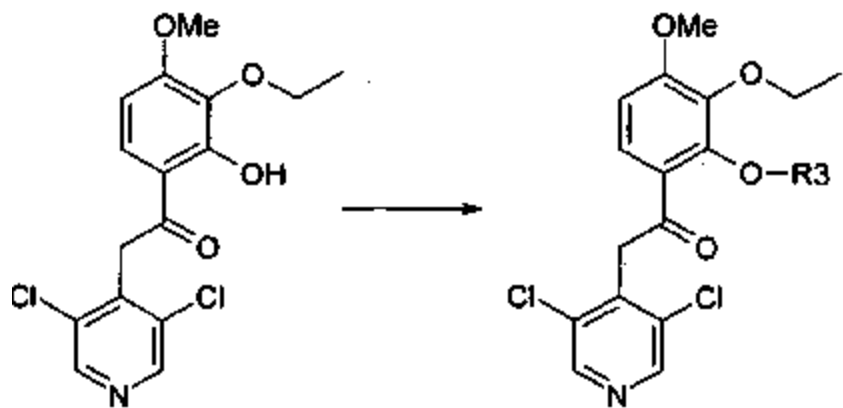
20

en una atmósfera de argón. Se añadió lentamente BCl₃ (0,97 ml de una solución 1 M en DCM) a temperatura ambiente. Se añadió lentamente EtOH (2 ml) después de 2 horas. El disolvente se retiró al vacío y el producto puro obtenido se sometió a cromatografía sobre gel de sílice convencional para proporcionar 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2-hidroxi-4-metoxifenil)-etanona, que se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 11,36 (1H, s), 8,67 (2H, s), 7,88 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,80 (2H, s), 3,96 (2H, c), 3,91 (3H, s), 1,26 (3H, t).

25

Rendimiento 100 mg (49%)

Procedimiento general para la preparación de compuestos de la fórmula In, en la que R3 (R3 ≠ hidrógeno) es como se ha definido anteriormente:



In

- 5 La 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona del ejemplo 263 (12 mg, 0,034 mmol) se disolvió en DMSO seco (0,25 ml). Se añadió K_2CO_3 acuoso (0,025 ml de una 2 M) seguido de 1,5 equiv. de un bromuro o yoduro de alquilo disuelto en 0,025 ml de DMSO. La mezcla de reacción se dejó a ta durante 48 horas. los compuestos puros se obtuvieron por purificación de HPLC preparativa convencional.

Usando este procedimiento se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo 263 (compuesto 263)

- 10 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxi-2-feniloxi-fenil)-etanona
 RMN 1H ($CDCl_3$) 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, c), 3,91 (3H, s), 3,17 (2H, t), 1,35 (3H, t)
 Haluro de alquilo: 2-Bromo-1-fenil-etano

Ejemplo 264 (compuesto 264)

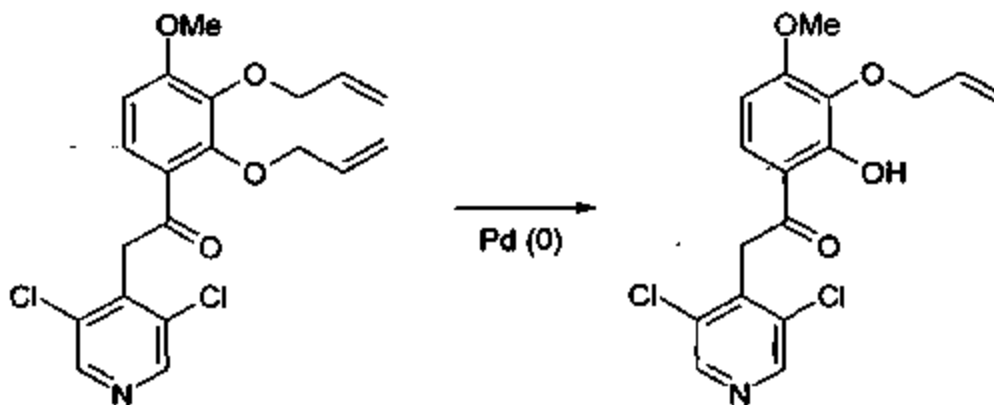
- 15 1-[2-(5-Ciclopropil-[1,3,4]-tiadiazol-2-ilmetoxi)-3-etoxi-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
 RMN 1H ($CDCl_3$) δ = 8,47 (2H, s), 7,61 (1H, d), 6,81 (1H, d), 5,64 (2H, s), 4,56 (2H, s), 4,15 (2H, c), 3,95 (3H, s), 2,39 (1H, m), 1,41 (3H, t), 1,56-1,11 (4H, m).
 Haluro de alquilo: 2-Clorometil-5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol

Ejemplo 265 (compuesto 265)

- 20 Éster bencílico del ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2-etoxi-3-metoxi-fenoxi}-acético
 RMN 1H ($DMSO-d_6$) 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, c), 3,88 (3H, s), 1,27 (3H, t).
 Haluro de alquilo: Éster bencílico del ácido 2-bromo-acético

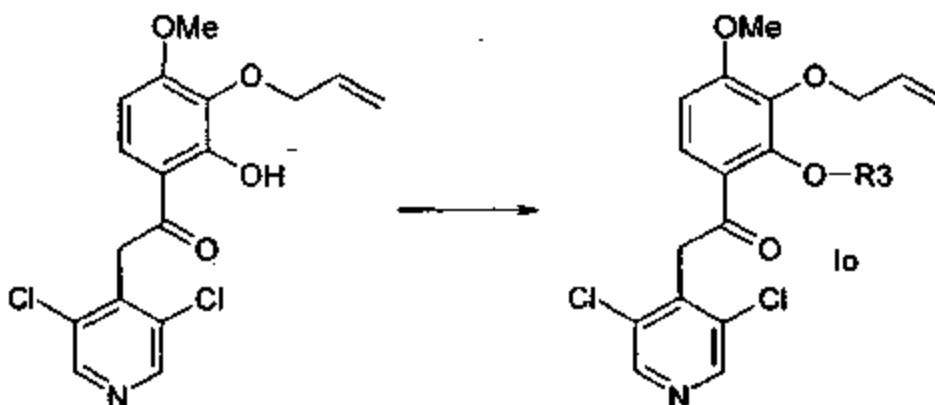
Ejemplo 266 (compuesto 266)

- 25 1-(3-Aliloxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona



5 Se disolvió 1-(2,3-bis-aliloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona del ejemplo 6 (3,9 g, 9,55 mmol) en MeOH (96 ml) y se enfrió a 0 °C en una atmósfera de argón. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (110 mg, 0,0955 mmol) seguido de K₂CO₃ (1,3 g, 9,55 mmol). El baño de refrigeración se retiró, la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y después se evaporó al vacío. El producto en bruto se disolvió de nuevo en EtOAc (100 ml) y se lavó dos veces con NH₄Cl (sat, 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de tolueno y EtOAc al 2% como eluyente. Se obtuvo 1-(3-Aliloxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (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).
10 Rendimiento 2,2 g (64%)

Procedimiento general para la preparación de compuestos de la fórmula lo, en la que R3 (R3 ≠ hidrógeno) es como se ha definido anteriormente:



15 La 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona del ejemplo 263 (12 mg, 0,034 mmol) se disolvió en DMSO seco (0,25 ml). Se añadió K₂CO₃ acuoso (0,025 ml de una 2 M) seguido de 1,5 equiv. de un bromuro o yoduro de alquilo disuelto en 0,025 ml de DMSO. La mezcla de reacción se dejó a ta durante 48 horas. Los compuestos puros se obtuvieron por purificación HPLC preparativa convencional.

Usando este procedimiento se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo 267 (compuesto 267)

20 2-{2-Aliloxi-6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-3-metoxi-fenoximetil}-benzonitrilo
CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 383,2 (MH⁺); TR = 4,72 min; pureza (UV) = 100%
Haluro de alquilo: 2-Clorometil-benzonitrilo

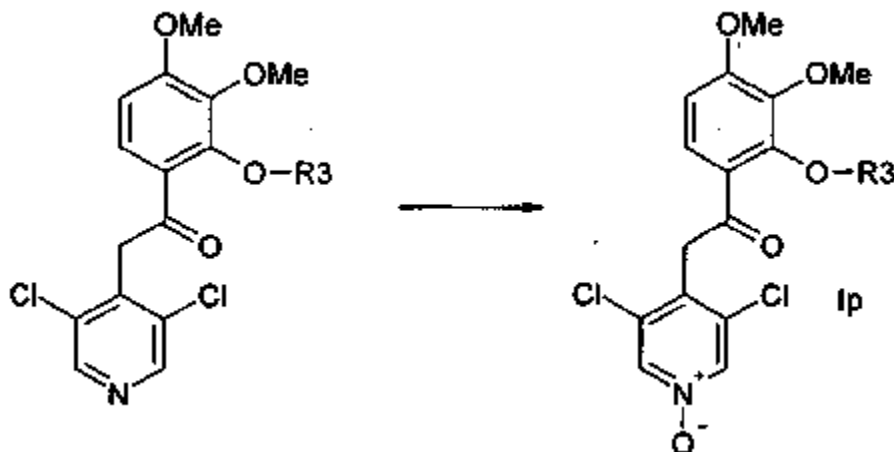
Ejemplo 268 (compuesto 268)

25 1-(3-Aliloxi-4-metoxi-2-fenitiloxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 472,3 (MH⁺); TR = 5,32 min; pureza (UV) = 100%
Haluro de alquilo: 1-Bromo-2-fenil-etano

Ejemplo 269 (compuesto 269)

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

- 5 Procedimiento general para la preparación de compuestos de la fórmula Ip, en la que R3 es como se ha definido anteriormente:



- 10 Se disolvió 1-(2-alcoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona de los ejemplos anteriores (0,021 mmol) en DCM seco (0,25 ml). Se añadió Metiltiioxorrenio (0,105 mmol) seguido de peróxido de hidrógeno (0,042 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Se añadió MnO₂ (0,063 mmol). Después de 2 minutos, la mezcla de reacción se filtró y después la mezcla de reacción se evaporó al vacío. El producto en bruto se redisolvió en DMSO (0,4 ml). Los compuestos puros se obtuvieron por purificación HPLC preparativa convencional.

Usando este procedimiento se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo 270 (compuesto 270)

- 15 N-Bencil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida
 RMN ¹H (CDCl₃) δ = 8,15 (2H, s), 8,10 (1H, s a), 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).
 Usando N-bencil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida del ejemplo 203 como material de partida.

20 Ejemplo 271 (compuesto 271)

- 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona
 RMN ¹H (CDCl₃) 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).
 Usando 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona del ejemplo 112 como material de partida.

Ejemplo 272 (compuesto 272)

- 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona
 RMN ¹H (CDCl₃) 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).
 Usando 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona del ejemplo 129 como material de partida.

Ejemplo 274 (compuesto 274)

- 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(1-oxi-piridin-4-il)-etoxi]-fenil}-etanona
 RMN ¹H (DMSO-d₆) 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).
 Usando el ejemplo 100 como material de partida.

Ejemplo 275 (compuesto 275)

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

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 11,20 (1H, s a), 8,64 (2H, s), 7,84 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,70 (2H, s a), 3,91 (3H, s), 3,72 (3H, s).

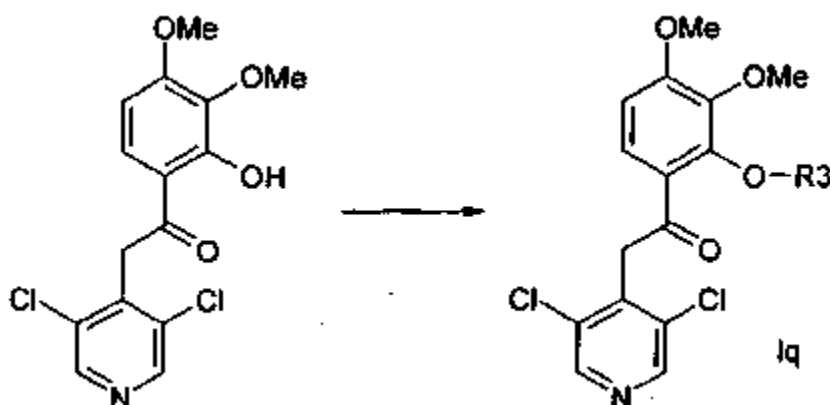
5 Usando 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona del ejemplo 1 como material de partida.

Ejemplo 276 (compuesto 276)

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

RMN ¹H (DMSO-d₆) 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).

10 Usando el ejemplo 100 como material de partida.

Procedimiento general para la preparación de compuestos de la fórmula Iq, en la que R³ (R³ ≠ hidrógeno) es como se ha definido anteriormente:

15 La 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona del ejemplo 1 (1,5 mmol) o la 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona del ejemplo 274 (1,5 mmol), PBU₃ (1,5 mmol) y R³-OH (1,0 mmol) se disolvieron en benceno seco (10 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y después se trató con ADDP (1,5 mmol). Después de 0,5 horas, la mezcla de reacción se llevó a ta y se agitó durante una noche. Se añadió Decalite y la mezcla de reacción se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de éter de petróleo y EtOAc como eluyente.

20 Usando este procedimiento se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo 277 (compuesto 277)

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

RMN ¹H (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).25 R³-OH: 2-Piridin-4-il-etanolEjemplo 278 (compuesto 278)

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

RMN ¹H (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).30 R³-OH: 4-(2-Hidroxi-etil)-benzonitrilo preparado a partir de 2-(4-bromo-fenil)-etanol de acuerdo conEjemplo 279 (compuesto 279)

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

RMN ¹H (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).35 R³-OH: 2-Piridin-2-il-etanolEjemplo 280 (compuesto 280)

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

RMN ¹H (DMSO-d₆) 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

Ejemplo 281 (compuesto 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),
5 2,63 (3H, s).

R3-OH: 2-(4-Metanosulfinil-fenil)-etanol, preparado oxidando 2-(4-metilsulfanil-fenil)-etanol con 1,5 equiv. de MCPBA en DCM a ta durante una noche. RMN ¹H (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, s a). CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 185 (MH⁺); TR = 1,27 min

Ejemplo 282 (compuesto 282)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-metanosulfinil-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona
RMN ¹H (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),
10 3,93 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,27 (2H, t), 2,98 (3H, s).

R3-OH: 2-(4-Metanosulfinil-fenil)-etanol, preparado oxidando 2-(4-metilsulfanil-fenil)-etanol con 1,5 equiv. de MCPBA en DCM a ta durante una noche. RMN ¹H (CDCl₃) δ = 7,59 (2H, d), 7,40 (2H, d), 3,90 (2H, t), 2,94 (2H, t),
15 2,72 (3H, s), 1,85 (1H, s a). CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 201 (MH⁺); TR = 1,48 min

Ejemplo 283 (compuesto 283)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(1-fenil-propoxi)-fenil]-etanona
RMN ¹H (DMSO-d₆) 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),
20 2,14 (1H, m), 1,95 (1H, m), 0,88 (3H, t).

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

Ejemplo 284 (compuesto 284)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-fenil-propoxi)-fenil]-etanona
RMN ¹H (DMSO-d₆) 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),
25 3,88 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,33 (1H, m), 1,37 (3H, d).

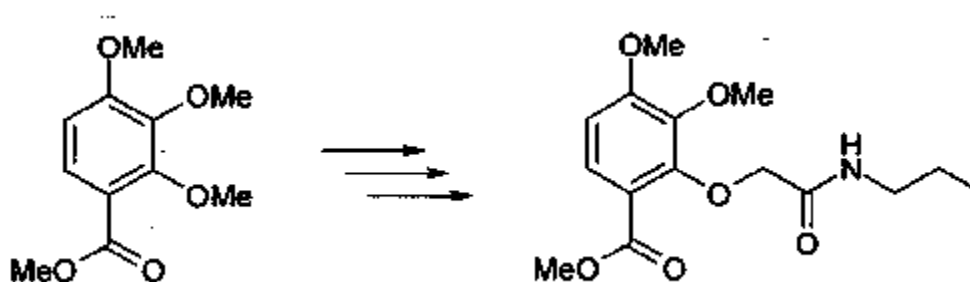
R3-OH: 2-Fenil-propan-1-ol

Ejemplo 285 (compuesto 285)

2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etoxi)-fenil]-etanona
RMN ¹H (DMSO-d₆) 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,
30 m), 3,88 (3H, s), 3,58 (3H, s), 3,02 (2H, m), 1,18 (3H, d).

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

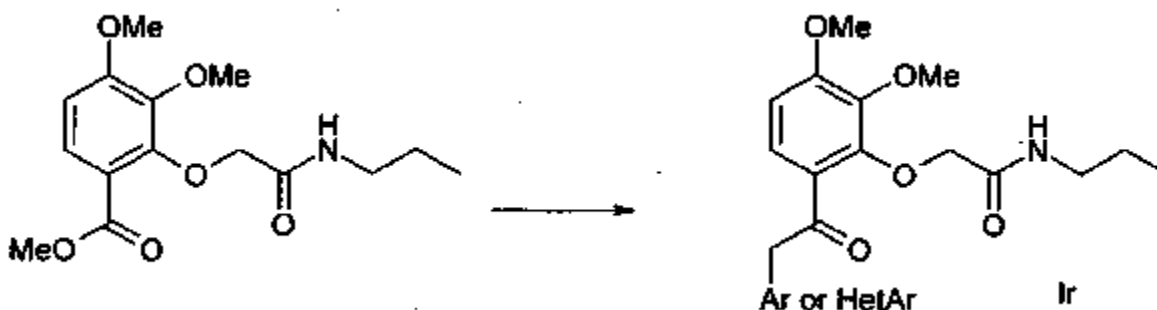
Preparación 6 (compuesto 506):



Se disolvió ácido metil 2,3,4-trimetoxibenzoico (25,7 g, 114 mmol) en DCM (25 ml) en una atmósfera de argón. Se
añadió gota a gota BCl₃ (133 ml de una solución 1 M en DCM, 133 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a ta
35 durante 2 horas. Se añadió EtOH (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se filtró el precipitado y se
recristalizó en EtOAc-éter de petróleo para proporcionar 6 g (25%) de éster metílico del ácido 2-hidroxi-3,4-
dimetoxi-benzoico en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ = 10,90 (1H, s), 7,59 (1H, d), 6,48 (1H,
40 d), 3,93 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,89 (3H, s). Se disolvió éster metílico del ácido 2-hidroxi-3,4-dimetoxi-benzoico (6 g,
28,2 mmol) de nuevo en NMP (35 ml) y se trató con bromoacetato de *tert*-butilo (42,4 mmol) y K₂CO₃ (42,4 mmol).
La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml). Los
40 productos orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl
(sat, 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía
ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc en heptano como eluyente para proporcionar éster metílico del ácido 2-
45 *tert*-butoxicarbonilmetoxi-3,4-dimetoxi-benzoico (compuesto 506a) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) 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). Rendimiento 8,19 g

(89%). Se disolvió éster metílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilmetoxi-3,4-dimetoxi-benzoico (8,19 g, 25,1 mmol) en DCM (50 ml) y se trató con trietilsilano (4 ml, 25,1 mmol) y TFA (9,66 ml, 125,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se redisolvió en tolueno (200 ml) y se evaporó a sequedad. Este procedimiento se repitió tres veces para proporcionar éster metílico del ácido 2-carboximetoxi-3,4-dimetoxi-benzoico (compuesto 506b) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ = 12,6 (1H, s a), 7,75 (1H, d), 6,73 (1H, d), 4,84 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,85 (3H, s). Rendimiento 6,71 g (99%). Se disolvió éster metílico del ácido 2-carboximetoxi-3,4-dimetoxi-benzoico (6,71 g, 24,8 mmol) en DMF seca (130 ml) en una atmósfera de argón. Se añadió propilamina (4,1 ml, 49,8 mmol) seguido de HATU (11,32 g, 29,8 mmol) y la mezcla de reacción se dejó durante una noche. El disolvente se evaporó al vacío y la mezcla en bruto se disolvió de nuevo en EtOAc (150 ml). La fase orgánica se lavó con CaCl₂ ac. (2 x 50 ml), agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc en heptano como eluyente. Se obtuvo éster metílico del ácido 3,4-dimetoxi-2-propilcarbamoilmetoxi-benzoico (compuesto 506c) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ = 8,47 (1H, s a), 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, c), 1,64 (2H, m), 0,99 (3H, t). Rendimiento 6,67 g (86%).

Procedimiento general para la preparación de compuestos de la fórmula Ir, en la que Ar y HetAr son como se ha definido anteriormente:



El éster metílico del ácido 3,4-dimetoxi-2-propilcarbamoilmetoxi-benzoico (28 mg, 0,09 mmol) obtenido de la Preparación 6 y un compuesto de Ar-Me o HetAr-Me (1,2 equiv., véase a continuación) se disolvió en THF seco (1 ml) en una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató gota a gota con LiHMDS (0,273 ml de una solución 1 M). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se dejó durante una noche. La reacción se interrumpió con NH₄Cl (sat., 2 ml) y los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc (2 x 2 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl (sat., 2 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó al vacío y se disolvió de nuevo en MeOH (0,350 ml) seguido de purificación HPLC convencional.

Usando este procedimiento se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo 286 (compuesto 286)

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

Ejemplo 287 (compuesto 287)

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

Ejemplo 288 (compuesto 288)

2-{6-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida
RMN ¹H (CDCl₃) δ = 7,84 (1H, s a), 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, c), 1,48 (2H, m), 0,86 (3H, t).
Ar-Me: 1,3-Dicloro-2-metil-benceno

Ejemplo 289 (compuesto 289)

2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-piridin-4-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ = 8,49 (2H, s a), 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, c), 1,42 (2H, m), 0,81 (3H, t).

HetAr-Me: 4-Metil-piridina

Ejemplo 290 (compuesto 290)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 423,4 (MH+); TR = 2,45 min; pureza (UV) = 100%

5 HetAr-Me: 4-Metil-quinolina

Ejemplo 291 (compuesto 291)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 374,1 (MH+); TR = 2,58 min; pureza (UV) = 81%

HetAr-Me: 2-Metil-pirazina

10 Ejemplo 292 (compuesto 292)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 453,07 (MH+); TR = 3,13 min; pureza (UV) = 100%

HetAr-Me: 3-Bromo-4-metil-piridina

Ejemplo 293 (compuesto 293)

15 2-{6-[2-(3,5-Dibromo-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida

CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 531,0 (MH+); TR = 3,68 min; pureza (UV) = 100%

HetAr-Me: 3,5-Dibromo-4-metil-piridina

Ejemplo 294 (compuesto 294)

2-{6-[2-(6-Cloro-pirimidin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida

20 CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 408,3 (MH+); TR = 3,19 y 3,79 min (probablemente isómero enol y cetona); pureza (UV) = 100%

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

Ejemplo 295 (compuesto 295)

25 2-{6-[2-(4-Cloro-piridin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida

CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 407,4 (MH+); TR = 3,50 min; pureza (UV) = 100%

HetAr-Me: 4-Cloro-2-metil-piridina

Ejemplo 296 (compuesto 296)

30 2-{6-[2-(2-Cloro-piridin-3-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-propil-acetamida

CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 407,4 (MH+); TR = 3,26 min; pureza (UV) = 100%

HetAr-Me: 2-Cloro-3-metil-piridina

Ejemplo 297 (compuesto 297)

35 2-{2,3-Dimetoxi-6-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-acetil]-fenoxi}-N-propil-acetamida

CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 403,3 (MH+); TR = 3,24 min; pureza (UV) = 100%

HetAr-Me: 2-Metoxi-4-metil-piridina

Ejemplo 298 (compuesto 298)

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

CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 398,4 (MH+); TR = 3,23 min; pureza (UV) = 94%

HetAr-Me: 4-Metil-piridina-2-carbonitrilo

Ejemplo 299 (compuesto 299)

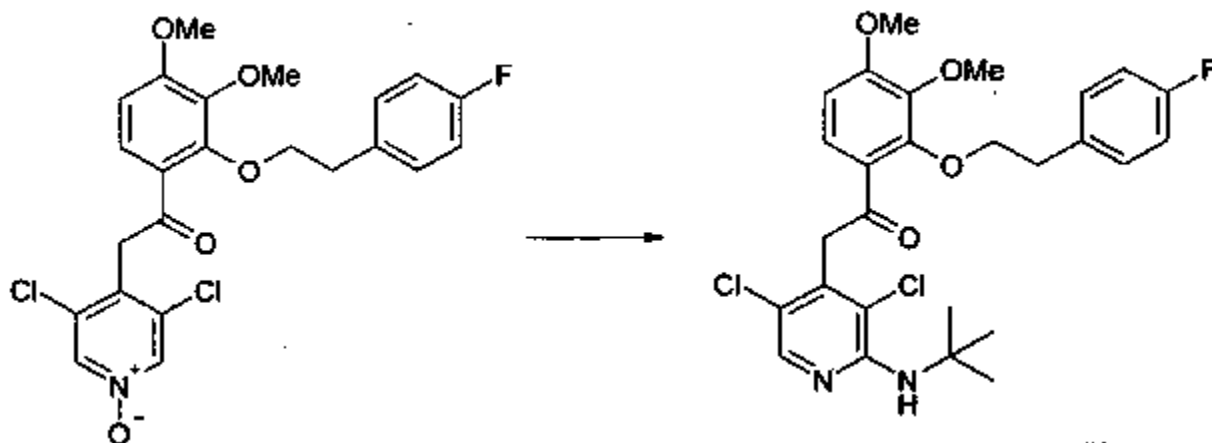
40 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-piridazin-3-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida

CL/EM (PROCEDIMIENTO B): (m/z) 374,2 (MH+); TR = 2,39 min; pureza (UV) = 90%

HetAr-Me: 3-Metil-piridazina

Ejemplo 300 (compuesto 300)

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

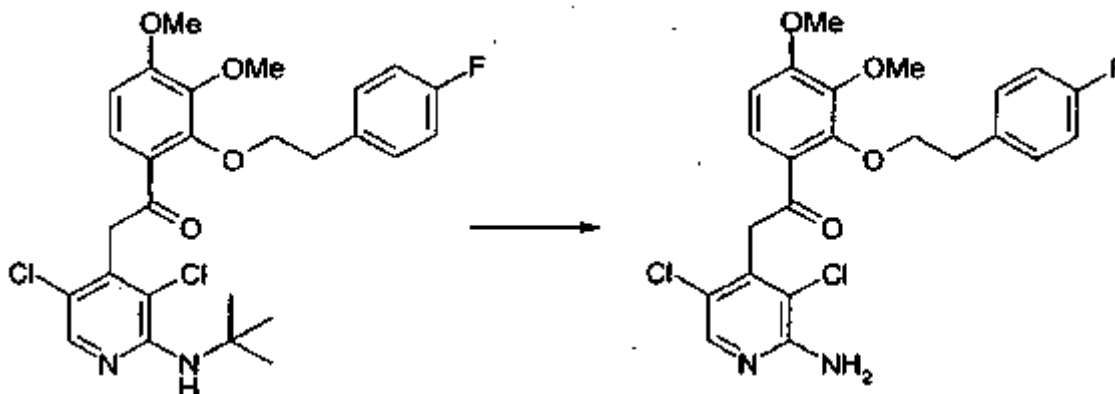


5 La 2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona obtenida del ejemplo 272 se convirtió en 2-(2-*tert*-Butilamino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem. (2007), 72, 4554-57. Se obtuvo 2-(2-*tert*-butilamino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona pura por purificación HPLC convencional.

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

Ejemplo 301 (compuesto 301)

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



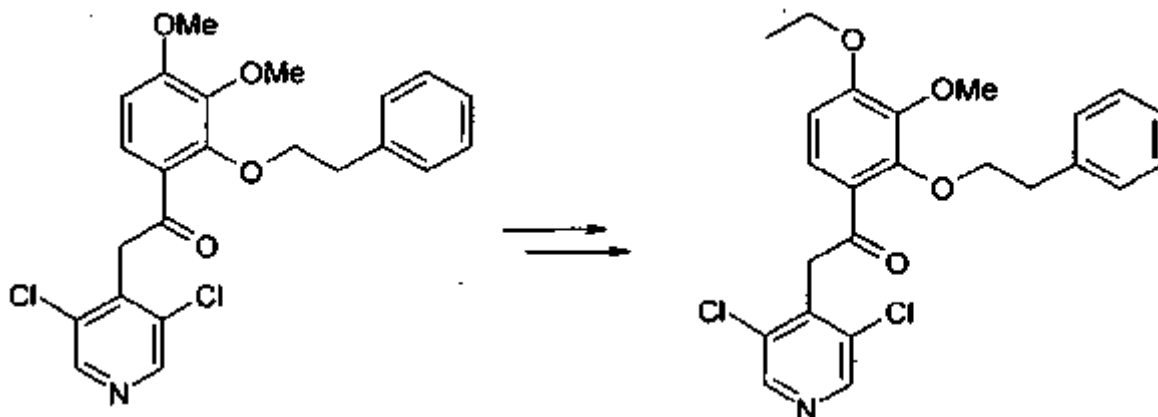
10 La 2-(2-*tert*-butilamino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona obtenida del ejemplo 300 (16,5 mg, 0,0308 mmol), trietilsilano (2 equiv.) y TFA (0,1 ml) en dicloroetano (0,2 ml) se calentó a 50 °C durante 24 horas. La mezcla en bruto se evaporó al vacío, se resolvió en dicloroetano (1 ml) y se lavó con NaHCO₃ (sat, 2 x 0,5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó al vacío. Se obtuvo 2-(2-amino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona pura por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de MeOH en diclorometano como eluyente.

15

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

Ejemplo 302 (compuesto 302)

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



La 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-feniloxi-fenil)-etanona obtenida del ejemplo 112 (89,3 mg, 0,1 mmol) se trató con piperidina (0,8 ml) y agua (0,32 ml). La suspensión de color amarillo se calentó a 90 °C durante 54 horas. El disolvente se evaporó al vacío. La mezcla en bruto se trató con NH₄Cl (sat., 1 ml) y los productos orgánicos se extrajeron con EtOAc (3 x 2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente de EtOAc en tolueno como eluyente proporcionó 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-hidroxi-3-metoxi-2-feniloxi-fenil)-etanona en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento 8,6 mg (20%). Se disolvió 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-hidroxi-3-metoxi-2-feniloxi-fenil)-etanona (5,5 mg, 0,013 mmol) en DMSO (0,45 ml) y se trató con K₂CO₃ (0,019 ml de una solución ac. 1 M) seguido de yoduro de etilo (0,019 ml de una solución 1 M en DMSO). La mezcla de reacción se dejó a ta durante 48 horas y se purificó por purificación HPLC convencional. Se obtuvo 2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-(4-etoxi-3-metoxi-2-feniloxi-fenil)-etanona en forma de un sólido incoloro. Rendimiento 3,2 mg (36%).

RMN ¹H (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, c), 3,78 (3H, s), 3,18 (2H, t), 1,49 (3H, t).

15 Ejemplo 303

Ensayo de PDE4

Se incubó PDE4 recombinante humana (número de acceso del Gene bank NM_006203) durante una hora, respectivamente, con el compuesto de ensayo a concentraciones de hasta 10 uM, con AMPc (1x10⁻⁵ M), y con una pequeña cantidad (0,021 MBq) de AMPc marcado radiactivamente. Al final de la incubación, se evalúa la escisión del sustrato por la unión del producto de AMP a perlas SPA, que generan quimioluminiscencia cuando se unen al indicador radiactivo. El producto de AMP inhibe la unión del indicador radiactivo a las perlas, y compete con la señal luminiscente. Los resultados se calculan como las concentraciones molares que dan como resultado una inhibición del 50 % de la escisión del sustrato en comparación con muestras de control, y se expresan como -log CI₅₀ (M).

Se demostró que los compuestos 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 y 302 eran inhibidores eficaces con -log CI₅₀ (M) superior a 6.

25 Ejemplo 304

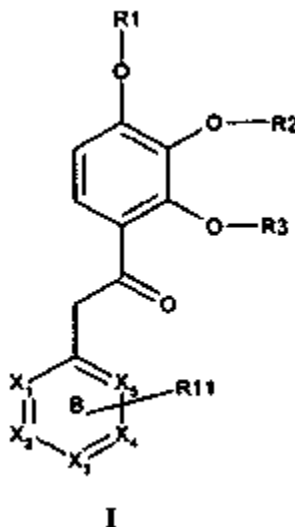
Liberación de TNFalfa

Se aíslan células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC) a partir de capas leucocitarias. La sangre se mezcla con solución salina con una relación de 1:1, y las PBMC se aíslan mediante el uso de tubos Lymphoprep TM (Nycomed, Norway). Las PDMC se suspenden en RPMI 1640 con suero bovino fetal (FCS) al 2%, pen/estrep y L-glutamina 2 mM a una concentración de 5x10⁵ c/ml. Las células se preincuban durante 30 minutos con los compuestos de ensayo en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos y se estimulan durante 18 horas con lipopolisacárido a 1 mg/ml (Sigma). El nivel de TNF-a se mide en el sobrenadante de cultivo por inmunoensayos enzimáticos usando anticuerpos biotinilados primarios y secundarios de R&D systems. Los resultados se expresan como valores de pCI₅₀ calculados a partir de las curvas de inhibición usando como controles positivos la secreción en pocillos estimulados con LPS y como controles negativos la secreción en células no estimuladas.

Se demostró que los compuestos 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 y 293 eran inhibidores eficaces con -log CI₅₀ (M) por encima de 6.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con fórmula I



en la que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 representan independientemente entre sí -CH- o N;

o X_3 , X_4 y X_5 representan independientemente entre sí -CH- o N, y X_1 y X_2 representan independientemente entre sí C y forman parte de un anillo aromático adicional de 6 miembros;

en la que R_1 representa alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, hidroxialquilo o alquilcarbonilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_4 , o R_1 representa hidrógeno;

R_2 representa alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, haloalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalqueno, alquilarilo, arilalquilo, alquilalcoxycarbonilo, alquilcarbonilo o alcoxialquilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_5 ; o R_2 representa hidrógeno o $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9-\text{R}_{12}$;

R_3 representa alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, haloalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalqueno, alquilarilo, arilalquilo, alquilalcoxycarbonilo, alquilcarbonilo o alcoxialquilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_6 ; o R_3 representa hidrógeno, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$ -heterocicloalquilo o $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{NR}_9-\text{R}_{12}$;

R_4 representa hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halógeno, oxo, alcoxi, hidroxilo, o haloalquilo;

R_5 representa alquilarilo, carboxi, alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, un anillo heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarbonilo o amino, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_7 ;

o R_5 representa hidrógeno, oxo, halógeno, ciano o nitro;

R_6 representa alquilarilo, carboxi, alquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, un anillo heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, arilcarbonilo, hidroxilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilo o amino, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_8 ;

o R_6 representa hidrógeno, oxo, halógeno, ciano o nitro;

R_7 representa alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alquino, alcoxi, haloalquilo, alquiltio, heterocicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo, alquilcarbonilo, heteroarilo, ariloxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, amino, hidroxilo, o carboxi; estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más, sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_{10} ;

o R_7 representa hidrógeno, halógeno u oxo;

R_8 representa alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alquino, alcoxi, haloalquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfinilo, heterocicloalqueno, heterocicloalquilo, arilo, alquilcarbonilo, heteroarilo, ariloxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, amino, hidroxilo, o carboxi; estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_{10} ;

o R_8 representa hidrógeno, halógeno u oxo;

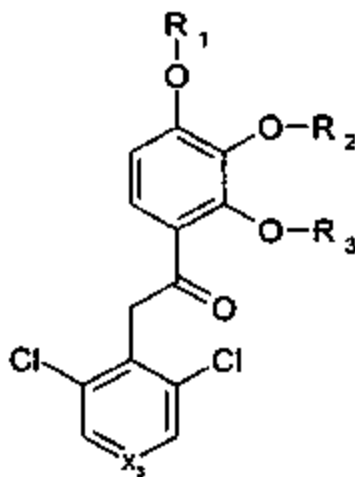
R_9 representa hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo;

R_{10} representa hidrógeno, alquilo, oxo, hidroxilo, halógeno, carboxi, amino, alcoxi, haloalquilo o hidroxialquilo;

R_{11} representa uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, ciano, amino, alquilo, metilsulfinilo, metilsulfonylo, amino, ciano o alcoxi;

R_{12} representa alquilarilo, arilalquilo, carboxi, alquilo, alqueno, alquino, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno,

- carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, un anillo heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarbonilo o amino, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_8 o R_{12} representa hidrógeno;
- 5 con la condición de que R_1 , R_2 y R_3 no pueden ser todos metilo;
- con la condición de que cuando R_2 y R_3 son los dos hidrógeno, R_1 no puede ser metilo o hidrógeno; con la condición de que cuando R_1 es metilo o hidrógeno, R_2 es metilo y R_3 es hidrógeno, entonces el anillo B no sea fenilo;
- y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, N-óxidos o solvatos del mismo.
- 10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo B representa piridilo, pirazinilo, quinolilo, pirimidinilo o piridazinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre fluoro, cloro, bromo, ciano, metoxi, $-NH_2$ o amino C_{1-4} .
3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que el anillo B, opcionalmente sustituido con 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 o 4-(3,5-dicloro-1-oxi-piridilo).
- 15 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la fórmula I representa general fórmula Iz.



Iz

- 20 en la que X_3 representa $-CH-$ o N.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R_1 representa metilo o etilo.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R_2 representa alquilo C_1-C_6 , alqueno C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alquino C_1-C_6 , cicloalquilo C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 arilo C_6-C_{10} , alquil C_1-C_6 alcoxicarbonilo C_{1-6} o alquilcarbonilo C_1-C_6 , estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_5 .
- 25 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que R_2 representa metilo, etilo, propilo, *terc*-butoxicarbonilmetilo, alilo, difluorometilo, etilbenceno, metilbenceno, butenilo, hidroxietilo, toliilo, pentenilo, metoxietilo, butinilo, propinilo, ciclopentilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_5 .
- 30 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_3 representa metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, hidroxietilo, butenilo, pentenilo, alilo, butinilo, bencilo, metilbenceno, etilbenceno, etilpiridina, toliilo, toluoilo, propilbenceno, metilnaftilo, etilnaftilo, metilcarbonilmetoxi, metilcarboniletoxi, metoxietilo, metoxipropilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_6 , estando dichos sustituyentes R_6 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_8 , o R_3 representa hidrógeno, $-CH_2-C(O)-$ heterocicloalquilo o $-CH_2-C(O)NR_9-R_{12}$.
- 35 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_5 representa metilo,

terc-butoxi, etenilo, ciclopropilo, propenilo, fenilo, butenilo, propinilo, metilhidroxi, etinilo, alilo, etilo o metoxi, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₇, o R₅ representa hidrógeno, oxo, cloro, fluoro o hidroxi.

5 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₆ 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, benzoílo, carbonilnaftaleno, etilbenceno, quinolinilo, -NH₂, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, carbamoilo, isoindol, metilamina, pirrolidilo, morfolinilo, metilsulfonilo, metilsulfino, butilamina, propilamina, etilamina, cicloheptilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, indanilo o etoxietilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₈, o R₆ representa hidrógeno, oxo, fluoro, cloro o ciano.

15 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₈ representa, metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo, ciclopropilo, etoxi, metoxi, alilo, etenilo, etoxicarbonilo, hidroxi, naftilo, ciclohexilo, metoxicarbonilo, fenoxi, isopropoxi, -NH₂, metilamina, pirrolidinilo, morfolinilo, metilsulfonilo, metilsulfino, cicloheptilo, ciclopentilo, hidroximetilo, hidroxietilo, dimetilamino, furanilo, piridilo, tolilo, piperidinilo, acetilo, tiofenilo, cicloheptilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₁₀, o R₈ representa hidrógeno, oxo, cloro, bromo, fluoro, ciano o trifluorometilo.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₉ representa hidrógeno, metilo o etilo.

20 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₁₀ representa hidrógeno, oxo, metilo, hidroxi, fluoro, ciano, cloro o metoxi.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₃ representa -CH₂-C(O)NH-R₁₂, -CH₂-C(O)-heterocicloalquilo, -CH₂CH₂-fenil-R₆ o -CH₂-fenil-R₆.

25 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₂ y/o R₃ representa -CH₂COOH, metilo, hidrógeno, alilo, etilo, *terc*-butoxicarbonilmetilo, difluorometilo, 3-metil-5-metilisoxazol, 2-metoxi-etano, 2-butina, 2-metil-2-butenol, 2-feniletano, bencilo, 2-metil-1,3-benzoxazol, 4-metil-2-metiltiazol, 2-metil-5-ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol, 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 bencilo, acetato de isopropilo, éster metílico del ácido 3-metilbenzoico, 3-metil-butanol, 1-hexilo, but-1-eno, pent-1-eno, 1-propilo, 1-butilo, 2-metil-propano, éster etílico del ácido butírico, 4-metil-bencilo, 3-cloro-bencilo, propoxibenceno, 1-(4-metoxifenil)-etanona, 4-metil-benzonitrilo, 2-metil-naftaleno, 1-pentilo, metil-ciclohexano, 3-metil-benzonitrilo, 1-etoxi-4-clorobenceno, 2-etil-butano, 2-hidroxi-etano, éster metílico del ácido 4-metil benzoico, 1-naftalen-2-il-etanona, 2,5-dimetoxi-fenil-etanona, 1-p-tolil-etanona, 4-fluoro-bencilo, 2-fluoro-bencilo, 5-trifluorometil-bencilo, 5-trifluorometoxibencilo, 3-fluoro-5-trifluorometil-bencilo, 1-(2-metoxi-fenil)-etanona, 1-(2,4-dimetil-fenil)-etanona, 4-cloro-bencilo, 2-difluorometoxibencilo, 4-isopropil-bencilo, 2-fluoro-6-trifluorometil-bencilo, 2,3-difluoro-4-metil-bencilo, 2-metil-bencilo, 3-metil-bencilo, pent-2-eno, 6-metil-2-metil-quinolina, 2-cloro-bencilo, 3-metoxi-bencilo, 4-metoxibencilo, (3-clorofenil)-etano, 5-metil-hexano, etil-ciclohexano, éster etílico del ácido pentanoico, (propoximetil)-bencilo, acetamida, 2-etil-isoindolo-1,3-diona, 2-propilisoindolo-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-ina, propine, acetato, 1-pirrolidin-1-il-etanona, N-bencilacetamida, 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-iso-propil-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-bencil)-acetamida, N-cicloheptil-acetamida, N-(2-metoxi-bencil)-acetamida, N-ciclohexilmetil-acetamida, N-(2-hidroxietil)-acetamida, N-(1-feniletil)-acetamida, N-(3-hidroxi-propil)-acetamida, N-(2-metoxietil)-acetamida, N-(2-dimetilaminoetil)-acetamida, N-(3-dimetilaminopropil)-acetamida, N-(1-feniletil)-acetamida, N-(3-isopropoxipropil)-acetamida, N-furan-2-ilmetil-acetamida, N-piridin-2-ilmetil-acetamida, N-piridin-3-ilmetil-acetamida, N-(2-fenoxietil)-acetamida, N-piridin-4-ilmetilacetamida, N-(4-etilbencil)-acetamida, N-(3,5-difluorobencil)-acetamida, N-(2,3-difluorobencil)-acetamida, N-(2-piridin-2-il-etil)-acetamida, N-(2-metilbencil)-acetamida, N-(3-fluoro-bencil)-acetamida, N-(3-metil-bencil)-acetamida, N-(4-metil-bencil)-acetamida, N-fenil-acetamida, N-(2-piridin-4-il-etil)-acetamida, N-(3-fenil-propil)-acetamida, N-(2-clorobencil)-acetamida, N-(2-piperidin-1-il-etil)-acetamida, N-(3-cloro-bencil)-acetamida, N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida, N-(4-cloro-bencil)-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-feniletil)-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, fenil-etano, éster bencílico del 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-metilsulfonilfenil)etano, (4-metilsulfonil-fenil)etano, 1-fenil-propano, 2-fenil-propano o 1-metil-2-fenil-etano.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R₂ representa metilo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en el que R₁₂ representa alquilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, arilo, arilalquilo, alquilcarbonilamino, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, heterocicloalquilo, heteroarilo, ariloxi, amino, hidroxilo, halógeno, oxi, estando todos opcionalmente sustituidos con oxo o hidroxilo, o R₁₂ representa hidrógeno.

5 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores con un peso molecular por debajo de 800 Dalton.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre

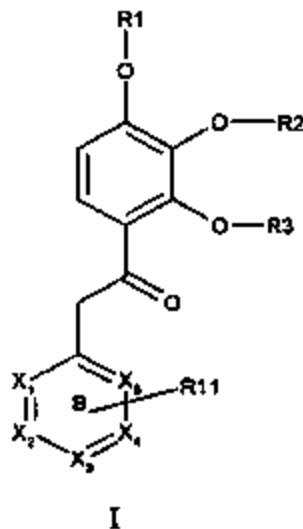
- 10 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (compuesto 101),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-hidroxi-2,4-dimetoxi-fenil)-etanona (compuesto 102),
 1-(2-Aliloxi-3-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 103),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,3-dietoxi-4-metoxi-fenil)-etanona (compuesto 104),
 Éster *terc*-butilico del ácido {2-*terc*-butoxicarbonilmetoxi-6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-3-metoxi-fenoxi}-
 acético (compuesto 105),
 1-(2,3-Bis-aliloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 106),
 15 1-(2,3-Bis-difluorometoxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 107),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-fenil]-etanona (compuesto 108),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 109),
 1-(2-But-2-iniloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 110),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-but-2-eniloxi)-fenil]-etanona (compuesto 111),
 20 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-fenililoxi-fenil)-etanona (compuesto 112),
 1-(2-Benciloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 113),
 1-(2-Aliloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 114),
 1-[2-(Benzooxazol-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 115),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-tiazol-4-ilmetoxi)-fenil]-etanona (compuesto 116),
 25 1-[2-(5-Ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto
 117),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-([1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi)-fenil]-etanona (compuesto 118),
 Éster etílico del ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (compuesto 119),
 1-[2-[2-(4-Cloro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 120),
 30 1-[2-(5-Cloro-tiofen-2-ilmetoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 121),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-fenoxi-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 122),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-p-tolil-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 123),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-fenil-propoxi)-fenil]-etanona (compuesto 124),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-[2-(3-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil]-etanona (compuesto 125),
 35 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil]-etanona (compuesto 126),
 1-[2-[2-(3-Bromo-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 127),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-fenil)-etoxi]-fenil]-etanona (compuesto 128),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 129),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-[2-(2-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 130),
 40 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 131),
 Éster bencílico del ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (compuesto 132),
 Éster isopropílico del ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (compuesto 133),
 Éster metílico del ácido 3-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzoico (compuesto
 134),
 45 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-butoxi)-fenil]-etanona (compuesto 135),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-hexiloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (compuesto 136),
 1-(2-But-3-eniloxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 137),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-pent-4-eniloxi-fenil)-etanona (compuesto 138),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-propoxi-fenil)-etanona (compuesto 139),
 50 1-(2-Butoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona etanona (compuesto 140),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2-isobutoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (compuesto 141),
 Éster etílico del ácido 4-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-butírico (compuesto 142),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(4-metil-benciloxi)-fenil]-etanona (compuesto 143),
 1-[2-(3-Cloro-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 144),
 55 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-fenoxi-propoxi)-fenil]-etanona (compuesto 145),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-fenil]-etanona (compuesto 146),
 2-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil]-benzonitrilo (compuesto 147),
 4-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil]-benzonitrilo (compuesto 148),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(naftalen-2-ilmetoxi)-fenil]-etanona (compuesto 149),
 60 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-pentiloxi-fenil)-etanona (compuesto 150),
 1-(2-Ciclohexilmetoxi-3,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 151),
 3-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil]-benzonitrilo (compuesto 152),
 1-[2-[2-(4-Cloro-fenoxi)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 153),

- 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-etil-butoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 154),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-hidroxi-etoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 155),
 Éster metílico del ácido 4-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoximetil}-benzoico (compuesto 156),
- 5 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-naftalen-2-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 157),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (compuesto 158),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-oxo-2-p-tolil-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 159),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(4-fluoro-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 160),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-fluoro-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 161),
- 10 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-etanona (compuesto 162),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-trifluorometoxi-benciloxi)-fenil]-etanona (compuesto 163),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(3-fluoro-5-trifluorometil-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 164),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{3,4-dimetoxi-2-[2-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-etoxi]-fenil}-etanona (compuesto 165),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-[2-(2,4-dimetil-fenil)-2-oxo-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 166),
- 15 1-[2-(4-Cloro-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 167),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-difluorometoxi-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 168),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(4-isopropil-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 169),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2-fluoro-6-trifluorometil-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 170),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2-(2,3-difluoro-4-metil-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 171),
- 20 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-benciloxi)-fenil]-etanona (compuesto 172),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metil-benciloxi)-fenil]-etanona (compuesto 173),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-pent-2-eniloxi-fenil)-etanona (compuesto 174),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-metil-quinolin-6-ilmetoxi)-fenil]-etanona (compuesto 175),
 1-[2-(2-Cloro-benciloxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 176),
- 25 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(3-metoxi-benciloxi)-fenil]-etanona (compuesto 177),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(4-metoxi-benciloxi)-fenil]-etanona (compuesto 178),
 1-[2-[2-(3-Cloro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 179),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(5-metil-hexiloxi)-fenil]-etanona (compuesto 180),
 1-[2-(2-Ciclohexil-etoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 181),
- 30 Éster etílico del ácido 5-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-pentanoico (compuesto 182),
 1-[2-(3-Benciloxi-propoxi)-3,4-dimetoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 183),
 2-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-acetamida (compuesto 184),
 2-(2-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-etil)-isoindolo-1,3-diona (compuesto 185),
 2-(3-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-propil)-isoindolo-1,3-diona (compuesto 186),
- 35 2-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-N-metil-acetamida (compuesto 187),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2,4-dimetoxi-fenil)-etanona (compuesto 188),
 1-(3-Ciclopropilmetoxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 189),
 1-(2-Aliloxi-3-but-3-eniloxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 190),
 1-(3-But-3-eniloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 191),
- 40 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-propoxi-fenil)-etanona (compuesto 192),
 1-(3-Aliloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 193),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2,4-dimetoxi-3-(4-metil-pent-3-eniloxi)-fenil]-etanona (compuesto 194),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3-(2-hidroxi-etoxi)-2,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 195),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-fenetiloxi-fenil)-etanona (compuesto 196),
- 45 1-(3-Benciloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 197),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-pent-2-eniloxi-fenil)-etanona (compuesto 198),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[2,4-dimetoxi-3-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 199),
 1-(3-But-2-iniloxi-2,4-dimetoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 200),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(2,4-dimetoxi-3-prop-2-iniloxi-fenil)-etanona (compuesto 201),
- 50 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-oxo-2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 202),
 N-Bencil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (compuesto 203),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 204),
 2-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-N-fenil-acetamida (compuesto 205),
 2-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-N-metil-N-fenil-acetamida (compuesto 206),
- 55 2-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-N-(3-hidroxi-3-metil-butil)-acetamida (compuesto 207),
 2-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-N-propil-acetamida (compuesto 208),
 2-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-N-isopropil-acetamida (compuesto 209),
 N-Butil-2-[6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-acetamida (compuesto 210),
 N-Cicloptil-2-[6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-acetamida (compuesto 211),
- 60 2-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-N-(3-metil-butil)-acetamida (compuesto 212),
 2-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-N-(4-metoxi-bencil)-acetamida (compuesto 213),
 2-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-N-(2,2-dimetil-propil)-acetamida (compuesto 214),
 N-Ciclohexil-2-[6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-acetamida (compuesto 215),
- 65 2-[6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-N-(3-metoxi-bencil)-acetamida (compuesto 216),
 N-Cicloheptil-2-[6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-acetamida (compuesto 217),

- 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-metoxi-bencil)-acetamida (compuesto 218),
 N-Ciclohexilmetil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (compuesto 219),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-etil)-acetamida (compuesto 220),
 (R)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(1-fenil-etil)-acetamida (compuesto 221),
 5 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-hidroxi-propil)-acetamida (compuesto 222),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-metoxi-etil)-acetamida (compuesto 223),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-dimetilamino-etil)-acetamida (compuesto 224),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-dimetilamino-propil)-acetamida (compuesto 225),
 10 (S)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(1-fenil-etil)-acetamida (compuesto 226),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-isopropoxi-propil)-acetamida (compuesto 227),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-furan-2-ilmetil-acetamida (compuesto 228),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-piridin-2-ilmetil-acetamida (compuesto 229),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-piridin-3-ilmetil-acetamida (compuesto 230),
 15 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-fenoxi-etil)-acetamida (compuesto 231),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-piridin-4-ilmetil-acetamida (compuesto 232),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-etil-bencil)-acetamida (compuesto 233),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3,5-difluoro-bencil)-acetamida (compuesto 234),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2,3-difluoro-bencil)-acetamida (compuesto 235),
 20 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piridin-2-il-etil)-acetamida (compuesto 236),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-metil-bencil)-acetamida (compuesto 237),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-fluoro-bencil)-acetamida (compuesto 238),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-metil-bencil)-acetamida (compuesto 239),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-metil-bencil)-acetamida (compuesto 240),
 25 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-fenetil-acetamida (compuesto 241),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piridin-4-il-etil)-acetamida (compuesto 242),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(3-fenil-propil)-acetamida (compuesto 243),
 N-(2-Cloro-bencil)-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (compuesto 244),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piperidin-1-il-etil)-acetamida (compuesto 245),
 30 N-(3-Cloro-bencil)-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (compuesto 246),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-morfolin-4-il-etil)-acetamida (compuesto 247),
 N-(4-Cloro-bencil)-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (compuesto 248),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-piridin-3-il-etil)-acetamida (compuesto 249),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-acetamida (compuesto 250),
 35 N-(2-Acetilamino-etil)-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (compuesto 251),
 (R)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-acetamida (compuesto 252),
 (S)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-2-fenil-etil)-acetamida (compuesto 253),
 40 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-tiofen-2-ilmetil-acetamida (compuesto 254),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-acetamida
 (compuesto 255),
 (2R)-2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(2-hidroxi-indan-1-il)-acetamida (compuesto 256),
 45 N-Cicloheptilmetil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (compuesto 257),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-acetamida (compuesto 258),
 2-{6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-N-(4-dimetilamino-butyl)-acetamida (compuesto 259),
 1-(3-Ciclopentiloxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 260),
 50 1-(3-Ciclopropilmetoxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 261),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-etanona (compuesto 262),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(3-etoxi-4-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona (compuesto 263),
 1-[2-(5-Ciclopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetoxi)-3-etoxi-4-metoxi-fenil]-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona
 (compuesto 264),
 55 Éster bencílico del ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2-etoxi-3-metoxi-fenoxi}-acético (compuesto 265),
 1-(3-Aliloxi-2-hidroxi-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 266),
 2-(2-Aliloxi-6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-3-metoxi-fenoximetil)-benzonitrilo (compuesto 267),
 1-(3-Aliloxi-4-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 268),
 1-(3-Aliloxi-2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-4-metoxi-fenil)-2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-etanona (compuesto 269),
 60 N-Bencil-2-{6-[2-(3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acetamida (compuesto 270),
 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(3,4-dimetoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona (compuesto 271),
 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-[2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil]-etanona (compuesto 272),
 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-[2-(1-oxi-piridin-4-il)-etoxi]-fenil]-etanona (compuesto 274),
 2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-1-(2-hidroxi-3,4-dimetoxi-fenil)-etanona (compuesto 275),
 65 4-(2-[6-[2-(3,5-Dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi]-etil)-benzonitrilo (compuesto 276),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-piridin-4-il-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 277),

- 4-(2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-etil)-benzotrilo (compuesto 278),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-piridin-2-il-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 279),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-piridin-3-il-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 280),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-metanosulfinil-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (compuesto 281),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-metanosulfonyl-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (compuesto 282),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(1-fenil-propoxi)-fenil]-etanona (compuesto 283),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(2-fenil-propoxi)-fenil]-etanona (compuesto 284),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-[3,4-dimetoxi-2-(1-metil-2-fenil-etoxi)-fenil]-etanona (compuesto 285),
 2-(6-[2-(6-Cloro-pirazin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 286),
 2-(6-[2-(3-Bromo-pirazin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 287),
 2-(6-[2-(2,6-Dicloro-fenil)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 288),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-piridin-4-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (compuesto 289),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-quinolin-4-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (compuesto 290),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-pirazin-2-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (compuesto 291),
 2-(6-[2-(3-Bromo-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 292),
 2-(6-[2-(3,5-Dibromo-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 293),
 2-(6-[2-(6-Cloro-pirimidin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 294),
 2-(6-[2-(4-Cloro-piridin-2-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 295),
 2-(6-[2-(2-Cloro-piridin-3-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 296),
 2-(2,3-Dimetoxi-6-[2-(2-metoxi-piridin-4-il)-acetil]-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 297),
 2-(6-[2-(2-Ciano-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-propil-acetamida (compuesto 298),
 2-[2,3-Dimetoxi-6-(2-piridazin-3-il-acetil)-fenoxi]-N-propil-acetamida (compuesto 299),
 2-(2-*terc*-Butilamino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (compuesto 300),
 2-(2-amino-3,5-dicloro-piridin-4-il)-1-{2-[2-(4-fluoro-fenil)-etoxi]-3,4-dimetoxi-fenil}-etanona (compuesto 301),
 2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-1-(4-etoxi-3-metoxi-2-fenetiloxi-fenil)-etanona (compuesto 302),
 Ácido {6-[2-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi}-acético (compuesto 504),
 Éster metílico del ácido 2-*terc*-butoxicarbonilmetoxi-3,4-dimetoxi-benzoico (compuesto 506a),
 Éster metílico del ácido 2-carboximetoxi-3,4-dimetoxi-benzoico (compuesto 506b),
 Éster metílico del ácido 3,4-dimetoxi-2-propilcarbamoilmetoxi-benzoico (compuesto 506c) o
 2-(6-[2-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-acetil]-2,3-dimetoxi-fenoxi)-N-etil-acetamida (compuesto 305),
 y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, N-óxidos o solvatos de los mismos.

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 para su uso en terapia.
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 para su uso en el tratamiento de enfermedades dérmicas.
22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-19 junto con vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable o transportador (es) farmacéuticamente aceptable (s).
23. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 junto con uno o más compuestos terapéuticamente activos.
24. El uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula I



en la que X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 representan independientemente entre sí -CH- o N;

o X_3 , X_4 y X_5 representan independientemente entre sí -CH- o N, y X_1 y X_2 representan independientemente entre sí C y forman parte de un anillo aromático adicional de 6 miembros;

5 en la que R_1 representa alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo o alquilcarbonilo, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_4 , o R_1 representa hidrógeno;

R_2 representa alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquenilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilalcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi o alcoxialquilo, estando todos
10 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_5 ; o R_2 representa hidrógeno o $-CH_2-C(O)NR_9-R_{12}$;

R_3 representa alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, haloalquilo, hidroxialquilo, heterocicloalquenilo, alquilarilo, arilalquilo, alquilalcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi o alcoxialquilo, estando todos
15 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_6 ; o R_3 representa hidrógeno, $-CH_2-C(O)$ -heterocicloalquilo o $-CH_2-C(O)NR_9-R_{12}$;

R_4 representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, oxo, alcoxi, hidroxilo o haloalquilo;

R_5 representa alquilarilo, carboxi, alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxycarboniloxi, alcoxycarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, un
20 anillo heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alquilcarboniloxi o amino, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_7 ;

o R_5 representa hidrógeno, oxo, halógeno, ciano o nitro;

R_6 representa alquilarilo, carboxi, alquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxycarboniloxi, alcoxycarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, un
25 anillo heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, arilcarbonilo, hidroxilo, alquilcarbonilo, alquilcarboniloxi o amino, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R_8 ;

o R_6 representa hidrógeno, oxo, halógeno, ciano o nitro;

R_7 representa alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, alquiltio, heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilcarbonilo, heteroarilo, ariloxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, amino, hidroxilo o carboxi; estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más, sustituyentes iguales o
30 diferentes seleccionados entre R_{10} ;

o R_7 representa hidrógeno, halógeno u oxo;

R_8 representa alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alquinilo, alcoxi, haloalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, alquilcarbonilo, heteroarilo, ariloxi, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo, amino, hidroxilo o carboxi; estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más, sustituyentes
35 iguales o diferentes seleccionados entre R_{10} ;

o R_8 representa hidrógeno, halógeno u oxo;

R_9 representa hidrógeno, alquilo, haloalquilo o hidroxialquilo;

R_{10} representa hidrógeno, alquilo, oxo, hidroxilo, halógeno, carboxi, amino, alcoxi, haloalquilo o hidroxialquilo;

R_{11} representa uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, ciano, amino, alquilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, amino, ciano o alcoxi;

R_{12} representa alquilarilo, arilalquilo, carboxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, carbamoilo, hidroxialquilo, ariloxi, alcoxycarboniloxi, alcoxycarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, arilo, un anillo
45 heterocíclico, aminocarbonilo, alquiltio, alquilcarbonilamino, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo,

- alquilcarboniloxi o amino, estando todos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre R₈,
o R₁₂ representa hidrógeno;
con la condición de que R₁, R₂ y R₃ no pueden ser todos metilo;
5 con la condición de que cuando R₂ y R₃ son los dos hidrógeno, R₁ no puede ser metilo o hidrógeno;
y sales, hidratos, N-óxidos o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo
en la preparación de un medicamento para la profilaxis, tratamiento o mejora de enfermedades o afecciones
dérmicas o trastornos de herida cutánea aguda o crónica.
- 10 25. El uso de acuerdo con la reivindicación 24, en el que la enfermedad o afección dérmica se selecciona del grupo
que consiste en trastornos cutáneos proliferativos e inflamatorios, psoriasis, cáncer, inflamación epidérmica,
alopecia, atrofia cutánea, atrofia cutánea inducida por esteroides, envejecimiento de la piel, fotoenvejecimiento de la
piel, acné, dermatitis, dermatitis atópica, dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, urticaria, prurito y eccema.